

# ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

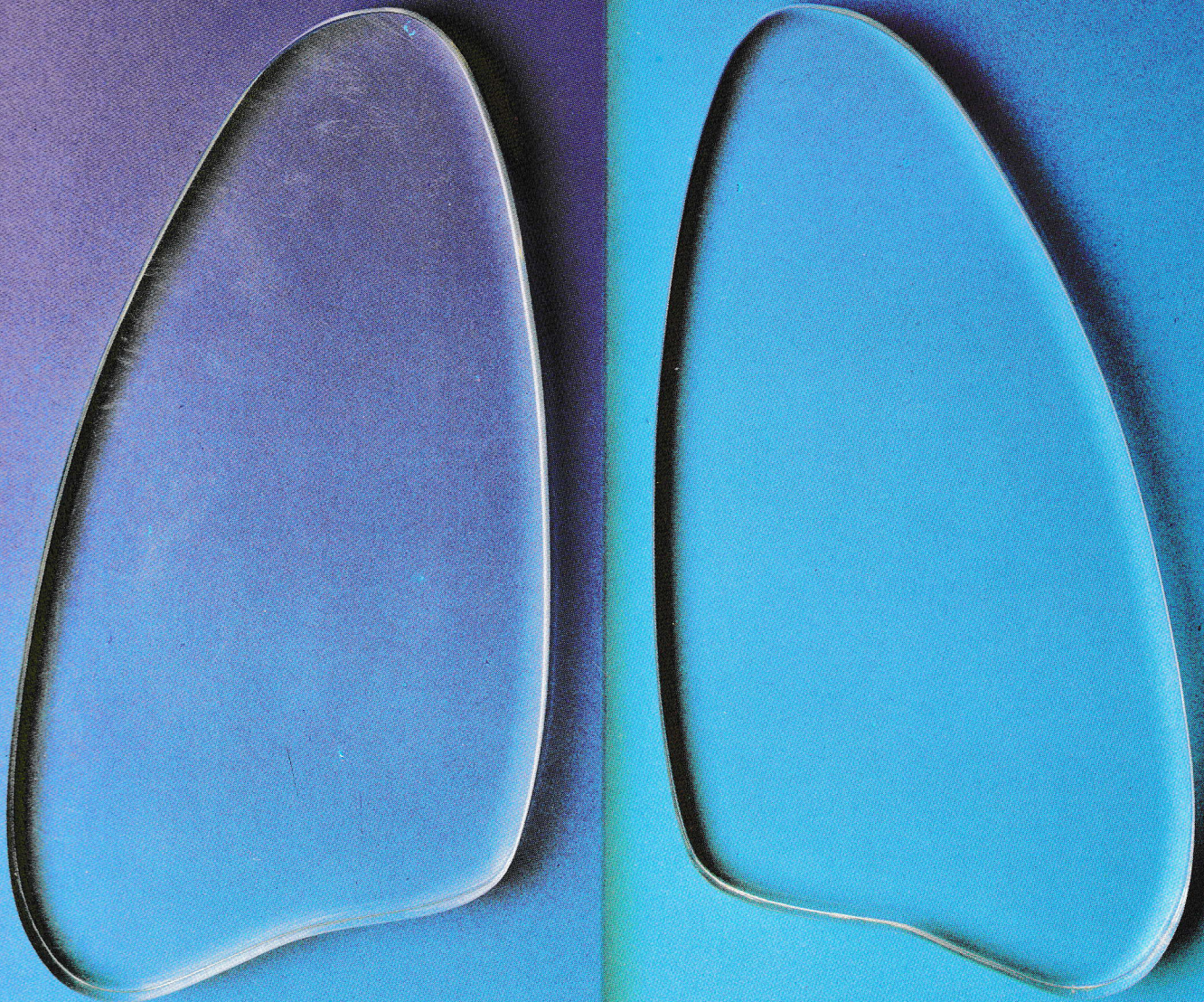
ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

# PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X



PNEUMON • VOL 8 • No 1  
JANUARY-DECEMBER

ΑΘΗΝΑ  
ATHENS

ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 8 • ΤΕΥΧΟΣ 1  
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

# ΠΡΟΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

Aerolin®  
Σαλβουταμόλη

Flixotide®  
Φλουτικασόνη

Serevent®  
Σαλμετερόλη



GENESIS

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



ΠΡΟΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

GlaxoWellcome  
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

## PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

### ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

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

ISSN 1105-848X

### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναγνωστοπούλου Νίνα	Αθήνα	Μουλόπουλος Σπύρος	Αθήνα
Βαγενάκης Απόστολος	Πάτρα	Μπούρος Δημοσθένης	Ηράκλειο
Βεσλεμές Μαρίνος	Αθήνα	Παπαβασιλείου Κώστας	Αθήνα
Γκιουλέκας Δημήτρης	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, Ανασθησιολόγους 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 Marinos	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 αρίθμησής 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 αρίθμησή 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

ειδικά άρθρα

ανασκόπηση

πρωτότυπες εργασίες

ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

<b>Η εξέλιξη της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης 1974-1995</b> H. Klech.....	6
<b>Εντατικοποίηση της δόσεως της κυτταροτοξικής θεραπείας στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΚΠ). Ο ρόλος των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων</b> Δ. Σκάρλος, Ε. Σιαμαντάς, Χ. Πανόπουλος.....	10
<b>Η ύπαρξη προγεστερονικών υποδοχέων (PgR) σαν ευνοϊκός παράγοντας εξέλιξης σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα</b> Κ. Ζαρογουλίδης, Ε. Ζιώγας, Ε. Παυλίδου, Ο. Αντώνογλου, Η. Βάινας, Α. Παπάζογλου, Κ. Δημητριάδης, Χρ. Παπακωνσταντίνου, Ε. Χριστοφορίδης.....	17
<b>Περιορισμός της εκπνευστικής ροής - Μέρος Β'</b> <b>Οι θεωρίες των Σημείων Ίσων Πιέσεων και της ταχύτητας κύματος</b> Α. Ανθή, Π. Μπεχράκης.....	23
<b>Η συμμετοχή του αναπνευστικού στη νόσο του Wegener</b> <b>Ανάλυση 19 περιστατικών</b> Σ. Παπίρης, Μ. Μανουσάκης, Δ. Κοντογιάννης, Φ. Σότσιου, Μ. Μανιάτη, Σ. Κωνσταντόπουλος, Χ. Μουτσόπουλος.....	41
<b>Επιδημιολογική προσέγγιση ασθματικών προβλημάτων</b> Ν. Γεωργάτου, Μ. Γκάγκα, Κ. Μαρώσης, Χ. Ρέππας, Σ. Τσίπρα, Μ. Συμμιλίδου, Γ. Τρακόπουλος.....	52
<b>Άλγος κατά την κατάποση σε ασθενή με παθολογική ακτινογραφία θώρακα</b> Μ. Κομποθέκρα-Κοτσόρου, Γ. Δημόπουλος, Γ. Παυλάκου, Ι. Αράπης, Ο. Αναγνωστοπούλου.....	58
<b>Συντμήσεις τίτλων ξένων περιοδικών</b> .....	62

# Contents

editorial

special article

review

original article

case report

<b>The evolution of BAL from 1974 to 1995</b> H. Klech.....	6
<b>Dose-intensity of treatment in small cell lung cancer (SCLC). The role of haemopoietic growth factors</b> D. Skarlos, E. Siamantas, C. Panopoulos.....	14
<b>The existence of progesterone receptors as a favourable prognostic factor in patients with NSCLC</b> K. Zarogoulidis, E. Ziogas, E. Pavlidou, A. Antonoglou, H. Vainas, A. Papazoglou, K. Dimitriadis, C. Papakonstantinou, E. Christoforidis.....	20
<b>Limitation of the expiratory flow - Part 2</b> <b>The Equal Pressure Points and Wave Speed Theories</b> A. Anthi, P. Behrakis.....	23
<b>Wegener's granulomatosis and the lung - Analysis of 19 cases</b> S. Papis, M. Manousakis, D. Kontoyannis, F. Sotsiou, M. Maniati, S. Constantopoulos, Ch. Moutsopoulos.....	41
<b>Epidemiological approach of asthmatic problems</b> N. Georgatou, M. Gaga, K. Marossis, Ch. Reppas, S. Tsipra, M. Simmilidou, G. Trakopoulos.....	52
<b>Pain in swallowing and abnormal chest x-ray</b> M. Kombothekra-Kotsorou, G. Dimopoulos, G. Pavlakou, J. Arapis, O. Anagnostopoulou.....	58
<b>Abbreviations of foreign medical journals' titles</b> .....	62

## Η εξέλιξη της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης 1974-1995

H. KLECH

Η βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BKE) είναι σήμερα ένα ευρύτατα αποδεκτό εργαλείο στην Πνευμονολογία, τόσο ερευνητικά όσο και κλινικά σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η BKE χρησιμοποιείται σήμερα στην πειραματική ιατρική, στην ιατρική εργασίας, στην έρευνα λοιμωδών νοσημάτων, στις μονάδες εντατικής θεραπείας και στην Πνευμονολογία.

### Παθήσεις του διάμεσου πνευμονικού ιστού (ΔΠΙ)

Οι παθήσεις του διάμεσου πνευμονικού ιστού (ΔΠΙ) είναι, ιστορικά, η πρώτη ομάδα πνευμονικών παθήσεων που ερευνήθηκαν εξαντλητικά με τη χρήση της BKE. Και σήμερα το ένα τρίτο των δημοσιεύσεων BKE σε ανθρώπους αναφέρονται σε παθήσεις του ΔΠΙ. Ο πλούτος των πληροφοριών που αποκτήθηκαν καθιέρωσε την BKE στη διάγνωση και ιδιαίτερα στην έρευνα παθογενετικών μηχανισμών.

Εν τούτοις, δεν έχει επιτευχθεί κάτι σημαντικό στην αντιμετώπιση των σοβαρών αυτών χρόνιων νοσημάτων. Δεν έχουμε ακόμη κατανοήσει τελείως γιατί οι διάφορες παθήσεις του ΔΠΙ έχουν τόσο διαφορετική κλινική πορεία και ακόμη περισσότερο γιατί έχουν διαφορετική πορεία ασθενείς με το ίδιο νόσημα. Χρειάζεται να κατανοήσουμε καλύτερα τους παράγοντες που συνδέονται με επιδείνωση ή ύφεση στα νοσήματα αυτά και αυτό αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα πεδία έρευνας.

### Περιβαλλοντογενείς πνευμονικές διαταραχές

Μελέτες με BKE έχουν γίνει ως τώρα σε ανθρώπους προ και μετά έκθεση σε διοξείδιο του αζώτου ( $\text{NO}_2$ ), διοξείδιο του θείου ( $\text{SO}_2$ ) και καυσαέρια πετρελαίου. Ανακοινώθηκε ότι έκθεση στους διάφορους αυτούς ρυπαντές, οδήγησε σε διαφόρων ειδών φλεγ-

Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ομάδος Μελέτης BKE

## The evolution of BAL from 1974 to 1995

H. KLECH



Bronchoalveolar lavage (BAL) is today a widely accepted tool both for pulmonary research and for selected clinical purposes. BAL is now used in experimental medicine, in occupational medicine, by infectious disease specialists, by intensive care specialists, and by pulmonary physicians.

### Interstitial lung disorders

Lung disorders (ILDs) were historically the first group of lung diseases to be investigated exhaustively by the use of BAL. Moreover, they still account for a third of all current publications on human BAL studies. This wealth of information has firmly established the importance of BAL as an aid to diagnosis and for research investigations of pathogenetic mechanisms. However, there has been no major breakthrough which has substantially improved the management or treatment of these serious chronic lung diseases. We still do not fully understand why the rates of disease progression are so variable in different ILDs, and in different individuals with the same disease. The need to obtain a better understanding of the factors associated with disease progression and resolution remains one of the most important key areas for current research.

### Environmental lung disorders

BAL studies have been made in humans before and after exposure to nitrogen dioxide ( $\text{NO}_2$ ), sulphur dioxide ( $\text{SO}_2$ ) and diesel exhaust. It was reported that these different exposures led to different kinds of inflammation depending on the deposition and chemical effects of the various components. It was evident that smokers, in comparison with non smokers, reacted with an enhancement of their already existing alveolar macro-

Chairman of European BAL Task Group

μονή, ανάλογα με την εναπόθεση και τις χημικές συνθέσεις των διαφόρων ενώσεων. Ήταν προφανές ότι οι καπνιστές, σε σύγκριση με μη καπνιστές, ανέδρασαν με επίταση της ήδη υπάρχουσας φλεγμονής κυψελιδικών μακροφάγων, αλλά δεν ανέπτυξαν λεμφοκυτταρική φλεγμονή. Έκθεση σε καυσαέρια πετρελαίου είχε πολύ μεγαλύτερες επιπτώσεις στα κυψελιδικά μακροφάγα, που συμπεριλαμβάναν καταστολή της φαγοκυτταρικής τους ικανότητας, από ότι το διοξείδιο αζώτου από μόνο του. Αυτό θεωρήθηκε ότι οφείλεται σε σωματίδια και σε υδρογονάνθρακες.

Το όζον έχει πολύ πιο εκσεσημασμένες φλεγμονώδεις συνέπειες συγκρινόμενο με το διοξείδιο του αζώτου ( $\text{NO}_2$ ), ένα άλλο οξειδωτικό αέριο. Το όζον προκαλεί μεγάλη αύξηση των ουδετεροφίλων, πολυμορφοπύρηνων (ΠΜΠ) στο υγρό της ΒΚΕ σε ανθρώπους και συγχρόνως αύξηση της συγκέντρωσης IL-6, IL-8, ινωδονεκτίνης και πρωτεΐνης. Τα ευρήματα ΒΚΕ κατά την διάρκεια οξείας νόσου των αγροτών, σε αγρότες γαλακτοκομίας χαρακτηρίζονται από αύξηση των λεμφοκυττάρων και μαστοκυττάρων και πτώση της σχέσης CD4/CD8 με σύγχρονη αύξηση υαλουράνης και πεπτιδίου προκαλαγγόνου-3. Κατά τον θεισμό οι αγρότες σιτηρών παρουσίαζαν αύξηση των πολυμορφοπύρηνων και λεμφοκυττάρων μαζί με αυξημένα επίπεδα m-RNA για IL-8 και πρωτεΐνη-1 χημειοτακτική μονοκυττάρων (MCP-1). Σε μια άλλη ξεχωριστή οντότητα, το σύνδρομο τοξικής οργανικής σκόνης, το υγρό της ΒΚΕ κυρίαρχεται από αυξημένο αριθμό πολυμορφοπύρηνων.

Μετά εισπνοή σωματιδίων και ινών, τα κυψελιδικά μακροφάγα ενεργοποιούνται και ελευθερώνουν προφλεγμονώδεις μεταβιβαστές όπως η IL-1, ο TNF- $\alpha$  και η IFN. Με την έκκριση χημειοτακτικών ουσιών προάγουν επίσης την εισροή ουδετεροφίλων και λεμφοκυττάρων στον πνεύμονα. Η σχέση CD4/CD8 είναι χαμηλή μετά εισπνοή πυριτίου και υψηλή μετά εισπνοή αμιάντου ιδιαίτερα σε άτομα με ελάχιστα παθολογικά εικόνα, ακτινολογικά. Το αν αυξημένα λεμφοκύτταρα στην ΒΚΕ έχουν προστατευτικό ρόλο έναντι της πρόοδου της νόσου ή το αντίθετο δεν είναι ξεκαθαρισμένο. Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί δεν έχουν γίνει καλά κατανοητοί, όπως και οι διάφοροι δυνητικοί προγνωστικοί παράγοντες που θα ξεχώριζαν τους ασθενείς, τους επιρρεπείς στην ανάπτυξη σοβαρής ίνωσης.

### Ανίχνευση

Ποικίλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ανώτερα φυσιολογικά όρια για σωματίδια αμιάντου είναι περίπου 0,5–1,0/ml υγρού ΒΚΕ. Υπάρχει αδρή συσχέτιση συγκέντρωσης σωματίων αμιάντου στη ΒΚΕ και τον πνευμονικό ιστό: ένα σωματίδιο αμιάντου ανά ml ΒΚΕ αντιστοιχεί περίπου σε 1000 σωματίδια αμιάντου ανά g υγρού πνευμονικού ιστού. Η περιεκτικότητα γυμνών

phage inflammation, but did not develop any acute lymphocytic inflammation. Exposure to diesel exhaust caused far more alveolar macrophage effects, including suppression of the phagocytic capability, in comparison with  $\text{NO}_2$  alone. This was suggested to be due to particulates and carbohydrates.

Ozone has far more pronounced inflammatory effects compared to  $\text{NO}_2$ , another oxidant gas. Ozone caused a pronounced polymorphonuclear neutrophil (PMN) increase in BAL fluid of humans, together with an increase in IL-6, interleukin-8 (IL-8), fibronectin and protein concentrations. The BAL findings during acute dairy farmer's lung disease is characterized by an increase of lymphocytes and mast cells, and a decrease of the CD4/CD8 ratio, together with an increase in hyaluronan and procollagen-3-peptide. During harvest, grain farmers had an increase in neutrophils and lymphocytes, together with elevations in mRNA levels for IL-8 and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). In a separate entity, organic dust toxic syndrome, BAL fluid was shown to be dominated by an increase in neutrophils.

After inhalation of particles and fibres, alveolar macrophages become activated and release proinflammatory mediators, such as IL-1, TNF- $\alpha$  and IFN. By secretion of chemoattractants, they also induce an influx of neutrophils and lymphocytes to the lung; the CD4/CD8 ratio being low after silica exposure and high after asbestos exposure, especially in those individuals with milder disease on chest radiography. Whether it is true that the increase in BAL lymphocytes plays a protective role against the progression of disease, or the opposite, is under debate. The mechanisms involved in the process are not well understood, nor the potentially predictive factors which would recognise those patients prone to develop severe fibrosis.

### Assessment of asbestos bodies (ABs) and fibres in BAL

Several studies have indicated that the upper limit of normal for ABs is approximately 0.5–1.0 per ml BAL fluid. There is a rough correlation between the concentration of ABs in BAL and in the lung tissue; one AB/ml BAL corresponds to about 1,000 AB/g wet lung tissue. The content of uncoated asbestos fibres in BAL, as assessed by electron microscopy, and its clinical significance is under current investigation. The normal threshold appears to be 1,000 uncoated fibres/ml BAL. Elevated AB counts in BAL are merely an indication of exposure and not of disease, which has to be proven by other means. On the other hand, a BAL specimen negative for AB cannot exclude enhanced occupational exposure to asbestos.

ινών αμιάντου στην ΒΚΕ ελέγχεται με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και η κλινική της σημασία είναι σήμερα υπό διερεύνηση. Η φυσιολογική οδός φαίνεται να είναι 1000 γυμνές ίνες/ml ΒΚΕ. Αυξημένος αριθμός σωματιών αμιάντου στη ΒΚΕ αποτελεί απλώς ένδειξη έκθεσης και όχι νόσου, η οποία πρέπει να αποδειχθεί με άλλα μέσα. Από την άλλη μεριά ΒΚΕ αρνητική για σωματία αμιάντου δεν μπορεί να αποκλείσει σημαντική επαγγελματική έκθεση στον αμιάντο.

### **ΒΚΕ στην ογκολογία**

Η ΒΚΕ είναι σήμερα χρήσιμη στην διάγνωση βρογχογενούς καρκίνου και είναι επαρκώς συμπληρωματική άλλων διαγνωστικών τεχνικών. Το σημαντικό γεγονός είναι ότι αρκούν λίγα καρκινικά κύτταρα στην ΒΚΕ για να θέσουν τη διάγνωση.

### **Αποφρακτικές πνευμονοπάθειες**

Αν και η ΒΚΕ δεν είναι χρήσιμη στην καθημερινή αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών, απεδείχθη ωστόσο ότι μπορεί να εφαρμοσθεί σε ενδιαφέροντα ερευνητικά θέματα αφορώντα στην παθοφυσιολογία των χρονίων αποφρακτικών πνευμονοπαθειών, βοηθώντας έτσι να κατανοήσουμε περαιτέρω παθογενετικούς μηχανισμούς και το ρόλο κυττάρων και ενζύμων.

### **ΒΚΕ και σπάνιες διαταραχές**

Η ΒΚΕ είναι διαγνωστική στην κυψελιδική λιποπρωτεΐνωση αναδεικνύοντας θετική χρώση με PAS των κυψελιδικών μακροφάγων και του υπερκείμενου της ΒΚΕ. Κύτταρα Langhans και θετικής ΟΚΤ-6 είναι διαγνωστικά για ιστοκυττάρωση-X. Υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων ανευρίσκονται στην ηωσινοφιλική πνευμονία και την αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ABPA).

### **ΒΚΕ σε λοιμώδη νοσήματα**

Η διάγνωση πνευμονικών λοιμώξεων έχει διευκολυνθεί σημαντικά με τη χρήση ΒΚΕ. Ειδικότερα η ΒΚΕ είναι υψηλά διαγνωστική στην πνευμονία από *P. carinii*. Η ΒΚΕ παρέχει αξιόπιστο υλικό για διάγνωση βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων. Εφαρμογή αναλύσεων με DNA συνιστάται για ταχεία ανίχνευση λοιμωδών παραγόντων, ενώ ΒΚΕ με προστατευμένο καθετήρα μειώνει τον κίνδυνο λήψης υλικού μολυσμένου από μεγάλους βρόγχους.

### **Τεχνικά ζητήματα**

Τα τελευταία χρόνια χαρακτηρίζονται από συνεχιζόμενες συζητήσεις για την αξία των διαλυτών πα-

### **BAL in oncology**

BAL today is helpful in diagnosis of lung cancer, and is adequately complementary to other diagnostic techniques. The important factor is that just a couple of malignant cells obtained by BAL can provide the diagnosis.

### **Obstructive lung disorders**

Although BAL is not helpful for the daily management of these conditions, it was clear that BAL can be applied in interesting research topics concerning the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disorders, thus helping to gain further insight into the underlying pathogenic mechanisms and the role of cells and enzymes.

### **BAL in rare disorders**

BAL is diagnostic in alveolar lipoproteinosis by evidence of PAS positive stains of alveolar macrophages and BAL supernatant. Evidence of Langhans cells and OKT<sup>6</sup> positivity is diagnostic for Histiocytosis-X. High levels of eosinophils are found in eosinophilic pneumonia and in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA).

### **BAL in infectious diseases**

Significant achievements could be obtained in diagnosis of pulmonary infections by the help of BAL. In particular BAL is highly diagnostic for *P. carinii* pneumonia. BAL provides reliable material for the diagnosis of bacterial and viral diseases.

Applications of DNA probe analysis are suggested to provide rapid detection of infectious agents. Protected BAL decreases the risk for obtaining contaminated material from the large bronchii area.

### **Technical aspects**

Recent years were characterised by ongoing discussions about the value of soluble components in BAL. It reflects the difficulty in obtaining accurate measurements of the epithelial lining fluid by use of soluble denominators or markers, such as albumin or urea. Although these techniques are widely applied in scientific and research considerations, those elements are so far not reliable in order to make decisions on clinical grounds. The application of molecular biological tools in BAL fluid and BAL cells is the most promising technique for the future which will provide us with more insights into common and new disorders of the lung. The easy access to pulmonary cells and fluids by means of bronchoalveolar lavage makes the application of these techniques extremely rewarding.

ραγόντων της ΒΚΕ. Αυτό αντανακλά τη δυσκολία απόκτησης ακριβών μετρήσεων του υγρού που επαλείφει τις κυψελίδες με χρήση διαλυτών παρονομαστών ή δεικτών όπως λευκωματίνη ή ουρία. Αν και οι τεχνικές αυτές εφαρμόζονται ευρέως ερευνητικά, τα στοιχεία αυτά δεν είναι επί του παρόντος επαρκώς αξιόπιστα για να είναι κλινικά χρήσιμα. Η εφαρμογή μεθόδων μοριακής βιολογίας στο υγρό και τα κύτταρα της ΒΚΕ είναι η περισσότερο υποσχόμενη τεχνική του μέλλοντος για την κατανόηση γνωστών αλλά και νέων πνευμονικών διαταραχών. Η εύκολη πρόσβαση σε πνευμονικά κύτταρα και υγρά με την ΒΚΕ καθιστά την εφαρμογή αυτών των τεχνικών εξαιρετικά αποδοτική.

## Εντατικοποίηση της δόσεως της κυτταροτοξικής θεραπείας στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΚΠ). Ο ρόλος των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων

Δ. ΣΚΑΡΛΟΣ, Ε. ΣΙΑΜΑΝΤΑΣ, Χ. ΠΑΝΟΠΟΥΛΟΣ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και περιορισμένη νόσο έχουν μια πιθανότητα ίασης που κυμαίνεται από 10-20%. Ιδιαίτερα ελκυστική θεραπευτική προσέγγιση, τουλάχιστον θεωρητικά για το στάδιο αυτό της νόσου, αποτελεί η εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας με ταυτόχρονη ακτινοβολία του θώρακος και πιθανά προφυλακτική ακτινοβολία εγκεφάλου. Η χορήγηση εντατικής χημειοθεραπείας με εναλλασσόμενους συνδυασμούς κυτταροτοξικών φαρμάκων μη διασταυρούμενης φαρμακευτικής αντίστασης, θεωρητικά δικαιολογείται απόλυτα. Η δυνατότητα χρησιμοποίησης στην καθημερινή κλινική πράξη αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων, επιτρέπει με αρκετή ασφάλεια, τη διερεύνηση της υπόθεσης της εντατικοποίησης της θεραπευτικής αγωγής στο περιορισμένο στάδιο του μικροκυτταρικού βρογχογενούς καρκινώματος.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1995) 10-13

### Εισαγωγή

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονος (ΜΚΠ) είναι υπεύθυνος για το 20% του βρογχογενούς καρκίνου και χαρακτηρίζεται αφ' ενός από την πρώιμη και εκτεταμένη διασπορά της νόσου και αφ' ετέρου από τη μεγάλη χημειοευαισθησία και ακτινοευαισθησία<sup>1</sup>.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα η συστηματική χημειοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής του ΜΚΠ<sup>2</sup>. Η πλατίνη και το παράγωγό της καρμποπλατίνη, η ετοποσίδη, οι ανθρακυκλίνες (λοξορουβικίνη, επιρουβικίνη), η κυκλοφωσφαμίδη και ιφωσφαμίδη, τα παράγωγά της Βίνκα (βινκριστίνη, βιμπλαστίνη) η βιντεσίνη και η μεθοτρεξάτη είναι δραστικά φάρμακα στη νόσο<sup>3</sup>. Οι συνδυασμοί δύο ή περισσοτέρων από τα παραπάνω φάρμακα επιτυγχάνουν καλύτερες ανταποκρίσεις με μεγαλύτερη διάρκεια και υψηλότερες επιβιώσεις σε

σχέση με τη μονοθεραπεία<sup>4</sup>.

Η θωρακική ακτινοβολία αποτελεί απαραίτητο συμπληρωματικό θεραπευτικό χειρισμό της περιορισμένης νόσου (νόσος εντοπισμένη στο ένα ημιθώρακιο) συντελώντας όχι μόνο στη μείωση των τοπικών υποτροπών αλλά και στην αύξηση της επιβίωσης<sup>5</sup>. Ο ρόλος της προφυλακτικής ακτινοβολίας του εγκεφάλου εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενος αν και οι περισσότεροι ογκολόγοι τη χορηγούν στους πλήρως ανταποκριθέντες ασθενείς<sup>6</sup>. Τέλος, ο ρόλος της χειρουργικής περιορίζεται σε ένα εξαιρετικά μικρό ποσοστό ασθενών με ελαχίστη αρχική νόσο ή αφαίρεση της υπολειμματικής νόσου μετά τη χημειοθεραπεία<sup>7</sup>.

Με τη συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία στους ασθενείς με περιορισμένη νόσο η συνολική ανταπόκριση ανέρχεται σε 80-90%, με 50-60% πλήρεις ανταποκρίσεις, 15 μήνες διάμεση επιβίωση και 15-20% επιβίωση μεγαλύτερη των 2 ετών<sup>8</sup>. Αντίθετα, σε ασθενείς με εκταταμένη νόσο επιτυγχάνονται 20-25% πλήρεις ανταποκρίσεις, 9 μήνες διάμεση επιβίωση, ενώ πιθανότητα ίασης πρακτικά δεν υφίσταται<sup>9</sup>.

Γ' Παθολογικό-Ογκολογικό Τμήμα Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς "Άγιοι Ανάργυροι"

## Εντατικοποίηση (dose-intensity) της Θεραπείας στο ΜΚΠ

Η θεωρητικά τουλάχιστον προφανής άποψη, ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα στον καρκίνο σχετίζεται με τη δοσολογία των χορηγούμενων φαρμάκων, αν και υποστηρίζεται ισχυρά, δεν έχει επί του παρόντος απόλυτα τεκμηριωθεί<sup>10</sup>. Ο συσχετισμός δοσολογίας και θεραπευτικού αποτελέσματος στηρίζεται στη θεωρία του Skipper, την κινητική τύπου Compertz και τη θεωρία των Goldie και Goldman.

Κατά τη θεωρία του Skipper, μία δεδομένη δόση φαρμάκου φονεύει ένα σταθερό κλάσμα, και όχι αριθμό, καρκινικών κυττάρων. Επομένως όσο μικρότερο είναι το νεοπλασματικό φορτίο, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα εξαφάνισής του με τη συγκεκριμένη δόση φαρμάκου. Είναι δυνατόν, επίσης, η καμπύλη συσχέτισης δοσολογίας ανταπόκρισης (dose response curve) να μεταβληθεί απότομα με αυξομειώσεις του φαρμάκου. Έτσι μπορεί ακόμη και μία μικρή αύξηση της δοσολογίας του φαρμάκου, να οδηγήσει σε μία δυσανάλογη αύξηση του θανάτου των καρκινικών κυττάρων. Αντίστροφα, η μείωση της δοσολογίας του φαρμάκου είναι δυνατόν να περιορίσει εντυπωσιακά την πιθανότητα ανταπόκρισης και κατ' επέκταση την πιθανότητα ίασης ενός όγκου<sup>11</sup>. Υπ' αυτή την έννοια δικαιολογείται απόλυτα η χορήγηση στον ΜΚΠ, όσο το δυνατόν μεγαλύτερης δόσης κυτταροτοξικών φαρμάκων σε όσο το δυνατόν μικρότερα χρονικά μεσοδιαστήματα.

Σύμφωνα με την κινητική τύπου Compertz, οι μικροί σε μέγεθος όγκοι αυξάνουν αργά με ψηλό κλάσμα ανάπτυξης (growth fraction), οι μέσου μεγέθους μεγαλύτερους ταχύτερα και οι μεγάλοι μεγέθους φθάνουν σε ένα επίπεδο (plateau) με μικρό κλάσμα ανάπτυξης<sup>12</sup>. Οι όγκοι λοιπόν με ψηλό κλάσμα ανάπτυξης, όπως το ΜΚΠ, αντιμετωπίζονται με μεγαλύτερη επιτυχία, όταν χορηγούμε υψηλές δόσεις κυτταροτοξικών φαρμάκων σε σχετικά βραχείας διάρκειας χρονικά διαστήματα.

Σύμφωνα τέλος με τη θεωρία των Goldie-Goldman οι ανθεκτικοί κλώνοι είναι η συχνότερη αιτία αστοχίας της χημειοθεραπείας. Όσο μικρότερο είναι το μέγεθος του όγκου, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα ύπαρξης ανθεκτικών κλώνων. Η πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών κλώνων, είναι πολύ μεγαλύτερη με τη χορήγηση ενός απ' ό,τι δύο ή τριών κυτταροτοξικών φαρμάκων. Έτσι, είναι απόλυτα δικαιολογημένη στο ΜΚΠ α) η χορήγηση συνδυασμών φαρμάκων και β) η χορήγηση εναλλακτικά, συνδυασμών με μη διασταυρούμενη αντίσταση<sup>13</sup>.

## Ο ρόλος των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων στο ΜΚΠ

Αναφέρθηκε ήδη ότι η κυτταροτοξική χημειοθερα-

πεία, στο ΜΚΠ, τουλάχιστον για το περιορισμένο στάδιο της νόσου, οφείλει να είναι εντατική. Αυτό σημαίνει ότι κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής ασθενών με ΜΚΠ το 25% των ασθενών θα παρουσιάσει κάποια σοβαρή επιπλοκή ως συνέπεια της μυελοκαταστολής. Ένα ποσοστό 5% περίπου των ασθενών θα καταλήξει κατά τη διάρκεια της θεραπείας ως συνέπεια τοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπευτική αγωγή. Η πρόληψη, κύρια της ουδετεροπενίας θα περιορίζει σημαντικά τις σοβαρότερες λοιμώξεις που, όχι σπάνια, συνεπάγονται το θάνατο του ασθενούς. Παραπέρα η κυτταροτοξική αγωγή, θα εχορηγείτο με τις προγραμματισμένες δόσεις στα τακτά χρονικά διαστήματα που είχε οριστεί. Τα παραπάνω, είναι σήμερα εφικτά με τη χρησιμοποίηση των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων G-CSE (granulocyte-colony stimulating factor, παράγοντες διέγερσης των αποικιών των ουδετεροφίλων) και GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, παράγοντας διέγερσης των αποικιών των ουδετεροφίλων-μακροφάγων)<sup>14</sup>. Σε μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία έγινε σύγκριση προφυλακτικής χορήγησης G-CSF, αποδείχθηκε ότι στην ομάδα των ασθενών που έλαβε αυξητικό παράγοντα, παρατηρήθηκε δραστικός περιορισμός των εμπυρέτων ουδετεροπενιών και γενικά της τοξικότητας λόγω μυελοκαταστολής, των εισαγωγών στο Νοσοκομείο και αποφυγή καθυστέρησης ή μείωσης των δοσολογιών των φαρμάκων σε κλινικό επίπεδο. Επί πλέον αποδείχθηκε ότι δεν υφίσταται ο κίνδυνος προαγωγής του όγκου από τη χορήγηση G-CSF<sup>15</sup> λόγω ύπαρξης υποδοχέων για τους αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες στα κύτταρα του ΜΚΠ.

Η Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα για την Ελληνική Ομάδα Μελέτης Καρκίνου Πνεύμονος σχεδίασε και πραγματοποίησε θεραπευτικό πρωτόκολλο, για ασθενείς με εκτεταμένη νόσο που βρίσκονται σε πολύ καλή γενική κατάσταση και έχουν φυσιολογικές τιμές νατρίου, λευκωματινών και αλκαλικής φωσφατάσης. Οι ασθενείς υποβάλλονται σε εντατική εβδομαδιαία χορήγηση εναλλακτικά χημειοθεραπευτικών συνδυασμών μη διασταυρούμενης αντίστασης (Carboplatin 150 mg/m<sup>2</sup> ημ. 1, Etoposide 75 mg/m<sup>2</sup> ημ. 1,2 τις εβδομάδες 1, 3, 5, 7, 9, 11 και Epirubicin 30 mg/m<sup>2</sup> ημ.1 και Ifosfamide 2 gr/m<sup>2</sup> ημ. 1 τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10, 12) για σύνολο 12 εβδομάδων. Θωρακική ακτινοβολία και προφυλακτική ακτινοβολία εγκεφάλου χορηγείται στους ανταποκριθέντες ασθενείς με περιορισμένη νόσο. Η τοξικότητα μέχρι τώρα υπήρξε μηδαμινή και προκαταρκτικά όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανά εβδομάδα τις προγραμματισμένες δόσεις φαρμάκων<sup>16</sup>.

Επομένως η εντατικοποίηση της θεραπείας του ΜΚΠ σήμερα, μπορεί να συνοψισθεί στις παρακάτω 4 προτάσεις:

1. Είναι δυνατόν στο ΜΚΠ με χορήγηση μικρής διάρκειας (3 μήνες) εντατικής χημειοθεραπείας να επιτευχθούν πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα ανταποκρίσεων και επιβίωσης. Έτσι ο Thatcher<sup>17</sup> χρησιμοποιώντας τον συνδυασμό CEM (Cyclophosphamide, Etoposide, Methotrexate) αναφέρει 81% συνολικές και 69% πλήρεις ανταποκρίσεις με 11 μήνες διάμεση επιβίωση και 14 για τους πλήρως ανταποκριθέντες<sup>17</sup>.

2. Η χορήγηση εναλλασσόμενων συνδυασμών φαρμάκων μη διασταυρούμενης αντίδρασης στο ΜΚΠ φαίνεται να υπερέχει σε σχέση με την επίτευξη ανταποκρίσεων και τελικής επιβίωσης. Τυχαίοποιημένες μελέτες στις οποίες ο συνδυασμός CAV (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine) συγκρίθηκε με εναλλακτική χορήγηση των συνδυασμών EVI (etoposide, vindesine, ifosfamide), PAV (cisplatin, adriamycin, vincristine) και CMC (cyclophosphamide, methotrexate, CCNU) απέδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή ανταποκρίσεων και επιβίωσης, στους ασθενείς που έλαβαν εναλλακτική θεραπεία<sup>18</sup>. Ανάλογα αποτελέσματα, προς όφελος της εναλλακτικής θεραπείας, απέδειξε η συγκριτική μελέτη χορήγησης CAV versus CAV εναλλασσόμενο με EP (Etoposide, Cisplatin)<sup>19</sup>.

3. Η εντατική χορήγηση εναλλακτικά ανά εβδομάδα (σύνολο 12 εβδομάδες), συνδυασμών με μη-διασταυρούμενη αντίσταση οδήγησαν σε υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεων. Η χορήγηση ανά εβδομάδα etoposide με cisplatin εναλλάξ με adriamycin και ifosfamide οδήγησε σε 91% συνολικές και 50% πλήρεις υφέσεις. Η μέση επιβίωση ήταν 58 εβδομάδες για τους ασθενείς με περιορισμένη νόσο. Υπήρξε όμως μείωση της δόσης στο 63% των περιπτώσεων, ενώ έγινε δυνατή η χορήγηση μόνον του 73% της προγραμματισμένης δόσολογίας των φαρμάκων<sup>20</sup>. Αντίθετα, στη δική μας ανάλογη μελέτη, στην οποία όμως χορηγήθηκε προφυλακτικά G-CSF ημ. 3-7 κάθε εβδομάδα, δεν παρατηρήθηκε μείωση της δόσεως, ενώ χορηγήθηκε το 100% των προγραμματισμένων δόσεων.

4. Τέλος, η προφυλακτική χορήγηση των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων G-CSF και GM-CSF, χωρίς να συνεπάγεται προαγωγή της αύξησης του όγκου, περιορίζει δραστικά τις εμπύρετες ουδετεροπενίες, τη νοσοκομειακή νοσηλεία, τους θανάτους από λοιμώξεις, τη χρήση ενδοφλεβίων αντιβιοτικών, την καθυστέρηση της θεραπείας και τέλος τη μείωση των προγραμματισθέντων δόσεων των κυτταροτοξικών φαρμάκων<sup>15</sup>. Επιπλέον, η χορήγηση αυξητικών παραγόντων μπορεί να συμβάλλει στην ταχύτερη αποκατάσταση της ουδετεροπενίας ασθενών που λαμβάνουν πολύ υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Τέλος, τονίζεται ότι με τη χορήγηση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων είναι δυνατή η αύξηση στην περιφέρεια των αρχέγονων πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττά-

ρων (stem cells). Αυτά τα κύτταρα μπορεί να χρησιμοποιηθούν τόσο σαν υποκατάστατα της αυτομεταμόσχευσης μυελού οστών όσο και στην ταχύτερη αποκατάσταση της ουδετεροπενίας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Seifer HH, Sellawry OJ, Simon R, et al: Therapy of small cell lung cancer: A perspective of two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988, 15:278-299.
2. Hansen HH, Kristjanzen PEG. Chemotherapy of small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 3:342-349.
3. Perry M, Eaton WL, Probert K et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987, 317:912-918.
4. Lowenbrawn S, Bartolini S, Smallery RV et al: The superiority of combination chemotherapy over simple agent. *Chemotherapy in small cell lung cancer. Cancer* 1979, 44:406-413.
5. Arriagada R, Pignon JP, Le Chevalier T: Thoracic radiotherapy in small cell lung cancer: Rationale for timing and fractionation. 5th Workshop on SCLC, Elsinore 1989.
6. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AJ, et al: Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer. Potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med* 1983, 74:615-624.
7. Prager ELD, Foster JM, Hainsworth JD, et al: The feasibility of adjuvant surgery in limited-stage small cell carcinoma: A prospective evaluation. *Ann Thorac Surg* 1984, 38:662-666.
8. Morstyn G, Ihde DC, Lichter AJ, et al: Small cell lung cancer 1973-1983. Early progress and recent obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984, 10:515-539.
9. Hansen HH, Dombrowsky P, Hansen M, et al: Chemotherapy of advanced small cell anaplastic carcinoma. *Ann Intern Med* 1987, 89:177-181.
10. Tamoch I: Tumour growth and cell kinetics. In: Tannock KI, Hill RP (eds): *The basic science of oncology*. Pergamon Press 1987, pp 140-159.
11. Skipper HE, Schabel FM, Jary R, Wilcox WS: Experimental evaluation of antitumor agents. *Cancer Chemother Rep* 1964, 35:1-34.
12. Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. Mc Millan. Seventh Edition.
13. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA: Rationale for the Use of Alternating, Non-Cross-Resistant Chemotherapy. *Cancer Theat Rep* 1982, 66:439-449.
14. Appelbaum FR: The clinical use of hematopoietic growth factors. *Semin Hematol* 1989, 26 Suppl 3:7-14.
15. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al: Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991, 325:164-70.
16. Skarlos DV, Samantas E, Beer M, et al: Hellenic Cooperative Oncology Group (HECOG) for the Hellenic Lung Cancer Study Group. Weekly alternating intensive chemotherapy induction for combined modality treatment of good risk small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1992, 3

- (Suppl 5) page 42, abstr. 165.
17. Thatcher N, James RD, Steward WP, et al: Three months' treatment with cyclophosphamide, VP-16-213 followed by Methotrexate and Thoracic Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Cancer* 1985, 56:1322-1336.
  18. Havemann K, Wolf M, Holle R, et al: Alternating versus sequential. Chemotherapy in Small Cell Lung Cancer. *Cancer* 1987, 59:1072-1082.
  19. Evans WK, Feld R, Murray N, et al: Superiority of Alternating. Non-Cross Resistant Chemotherapy in Extensive Small Cell Lung Cancer. *Ann Intern Med* 1987, 107:451-458.
  20. Miles DW, Earl HM, Souhami PG, et al: Intensive Weekly Chemotherapy for Good-Prognosis Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Journ Clin Oncol* 1991, 9:280-285.
  21. Stewart WP, Thacher N, Kay SB: Clinical applications of myeloid. Colony stimulating factors. *Cancer Treat Rev* 1990, 17:77-87.
  22. Metcalf D: Haemopoietic growth factors. *Lancet* 1989, 825-827, 885-887.

# ***Dose-intensity of treatment in small cell lung cancer (SCLC). The role of haemopoietic growth factors***

D. SKARLOS, E. SIAMANTAS, C. PANOPOULOS

## **ABSTRACT**

Patients with small cell lung carcinoma and limited disease have a cure prognosis ranging from 10-20%. A particularly attractive therapeutic approach, at least theoretically for this stage of disease, is intensive chemotherapy combined with contemporary chest radiation probably combined with preventive brain radiation. The administration of intensive chemotherapy with alternating cytotoxic drug combinations of non-crossing pharmaceutical resistance, is theoretically absolutely justified. In daily clinical practice, the potential use of haemopoietic growth factors, permits the substantially safe exploration of the hypothesis of intensification of therapeutic approach in the limited stage of bronchial oat cell carcinoma.

PNEUMON (1995) 14-16

Small cell lung cancer (SCLC) is responsible for approximately 20% of bronchial cancer and is characterised on the one hand by early and extensive disease spread and on the other hand by chemosensitivity and radiosensitivity<sup>1</sup>.

Chemotherapy therefore based on the above data, is the treatment of choice<sup>2</sup>. Cis-platin and its product carboplatinum, etoposide, carbocyclines (loxirubicin, epirubicin), cyclophosphamide, iphosphamide and vinca products (vincristine, vinplastine), vindesine and methotrexate are active drugs for this disease. Combinations of two or more of the above drugs achieve a better response of longer duration and higher survival than monotherapy<sup>4</sup>. Thoracic radiotherapy is a necessary complimentary therapeutic approach for restricted disease, contributing not only to the reduction of local relapses but also to the increase of survival. The role of prophylactic cranial irradiation continues to be controversial despite the fact that the majority of oncologists recommend it for fully responsive patients<sup>6</sup>. Finally, the role of surgery is confined to an extremely small per-

centage of patients with limited disease or removal of the residual disease after chemotherapy<sup>7</sup>.

Using combined chemotherapy in patients with limited disease the response reaches 80-90% (50-60% complete response) and 15 months median survival (15-20% survival > 2 years)<sup>8</sup>. On the contrary in patients with advanced disease, the respective data are: 20-25% complete response, 9 months median survival whereas there is practically no possibility of complete recovery.

## **Dose-intensity of treatment in SCLC**

The theoretical aspect that in the treatment of cancer the therapeutic result is related to the dose of the drugs administered, although strongly supported, is not at present fully justified<sup>10</sup>. The correlation between dose and therapeutic result is based on the theories of Skipper, Goldie and Goldman and the Compertz Kinetic.

According to Skipper's theory, a given drug dose kills a standard fraction and not a number of malignant cells, therefore, the smaller the neoplastic burden, the stronger the possibility of disappearance of malignancy according to the dose. In addition it is possible for the dose response curve to change rapidly with dose fluc-

Third Oncology Department, Agii Anargiri General Hospital, Kifisia

tuations. Thus, small dose increases can lead to disproportionate increase of malignant cell death. On the contrary a dose reduction may possibly decrease the possibility of response impressively and thus the possibility of disease recovery<sup>11</sup>.

According to Compertz kinetic small size tumours increase slowly with high growth fraction, the medium size tumours increase more rapidly and the large size reach a plateau with small growth fraction<sup>12</sup>. Thus tumours with high growth fraction, such as SCLC may be dealt better with short courses of high dose.

Finally, according to the Goldie–Goldman theory the resistant clones are the most frequent cause of chemotherapy failure. The smaller the size of the tumour, the smaller the possibility of existence of resistant clones. The possibility of resistant clone development is much greater when one cytotoxic drug is given rather than two or three. So, in SCLC the following are absolutely justified: a) The administration of drug combinations. b) Alternative administration of non–cross resistant combinations.

### **The role of granulocyte-colony stimulating factors (G–CSE) in SCLC**

It has already been mentioned that in SCLC cytotoxic chemotherapy ought to be intensive, at least for the restricted period of the disease. This means that during treatment 25% of patients with SCLC will have some serious complication as a serious consequence of bone marrow suppression. Approximately 5% of these patients will die during treatment as a toxic consequence related to therapy. Therefore if one could prevent granulocytopenia, serious infections could be prevented which frequently lead to patient's death. Furthermore the cytotoxic therapy could be administered at the time intervals planned. All this is today possible by using G–CSE (granulocyte–colony stimulating factor) and GM–CSE (granulocyte–macrophage colony stimulating factor)<sup>14</sup>. In a randomised study it was proved that in the group of patients receiving GCSE preventively, a significant decrease of granulocytopenias, admissions to hospital and avoidance of delay or dose reduction of cytotoxic drugs was observed. In addition it was proved that there is no danger of tumour promotion induced by G–CSF<sup>15</sup>, as a consequence of G–CSF receptors on the SCLC cells.

The Greek Collaborative Group of the Study of SCLC has planned and is executing a therapeutic protocol for SCLC patients with good prognosis (ie. patients with restricted disease or patients with extensive disease who are in good condition and have normal sodium, albumin and alkaline phosphatase values). Patients are submitted to intensive weekly administrations of alternating non–cross resistant chemotherapy combinations

(Carboplatin 150 mg/m<sup>2</sup> day 1, Etoposide 75 mg/m<sup>2</sup> days 1,2 for weeks 1, 3, 5, 7, 9, 11 and Epirubicin 30 mg/m<sup>2</sup> day 1 and ifosfamide 2 g/m<sup>2</sup> day 1 for weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12) for a total of 12 weeks. Thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation is administered in responsive patients with restricted disease. The toxic effects have so far been minimal and all patients received all scheduled doses<sup>16</sup>.

So, dose–intensity of treatment in SCLC could be summarised in the following four proposals:

1) In patients with SCLC it is possible to achieve very satisfactory results, in terms of response and survival, by administering short–term (3 months) intensive chemotherapy. Thus Thatcher<sup>17</sup>, using the CEM (cyclophosphamide, etoposide, methotrexate) combination, reported a total of 81% responses (69% complete responses) with 11 months median survival (14 months for those with complete response)<sup>17</sup>.

2) The alternative administration of non–cross resistant combinations in SCLC patients seems to be superior for response and survival. Randomised studies in which the CAV (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine) combination was compared with the alternating administration of EV<sub>1</sub> (etoposide, vindesine, ifosfamide), PAV (cisplatin, adriamycin, vincristine) showed statistical superiority in terms of response and survival<sup>18</sup>. Similarly, comparison of sequential CAV administration versus alternating administration of CAV with EP (etoposide, cisplatin), showed the superiority of alternating chemotherapy<sup>19</sup>.

3) The intensive weekly administration (12 weeks) of combinations with non–cross resistance led to high response percentages. The weekly administration, alternatively of etoposide plus cisplatin and adriamycin plus ifosfamide led to a 91% response (50% complete response). Median survival was 58 weeks for patients with restricted disease. There was a dose reduction in 63% of cases whereas scheduled dose administration was possible in 73% of cases<sup>20</sup>. On the contrary in our similar study we did not observe any dose reduction and we administered 100% of scheduled doses.

4) Finally, prophylactic administration of G–CSF and GM–CSF, results in dramatic reduction of granulocytopenias, hospitalisation, deaths from infection, IV antibiotic use, chemotherapy delay and reduction of scheduled cytotoxic drug therapy<sup>15</sup>. In addition the administration of G–CSF and GM–CSF can contribute to faster restoration of granulocytopenias in patients receiving very high doses of chemotherapy and in bone marrow transplantation. Finally, it is stressed that by giving G–CSF and GM–CSF bone marrow stem cells may be increased. These cells can be used as substitutes for bone marrow auto transplantation and more rapid restoration of granulocytopenia.

## REFERENCE

1. Seifer HH, Sellawry OJ, Simon R, et al: Therapy of small cell lung cancer: A perspective of two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988, 15:278-299.
2. Hansen HH, Kristjanzen PEG. Chemotherapy of small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 3:342-349.
3. Perry M, Eaton WL, Propert K et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987, 317:912-918.
4. Lowenbrawn S, Bartolini S, Smallery RV et al: The superiority of combination chemotherapy over simple agent. Chemotherapy in small cell lung cancer. *Cancer* 1979, 44:406-413.
5. Arriagada R, Pignon JP, Le Chevalier T: Thoracic radiotherapy in small cell lung cancer: Rationale for timing and fractionation. 5th Workshop on SCLC, Elsinore 1989.
6. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AJ, et al: Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer. Potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med* 1983, 74:615-624.
7. Prager ELD, Foster JM, Hainsworth JD, et al: The feasibility of adjuvant surgery in limited-stage small cell carcinoma: A prospective evaluation. *Ann Thorac Surg* 1984, 38:662-666.
8. Morstyn G, Ihde DC, Lichter AJ, et al: Small cell lung cancer 1973-1983. Early progress and recent obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984, 10:515-539.
9. Hansen HH, Dombrowsky P, Hansen M, et al: Chemotherapy of advanced small cell anaplastic carcinoma. *Ann Intern Med* 1987, 89:177-181.
10. Tamoch I: Tumour growth and cell kinetics. In: Tannock KI, Hill RP (eds): *The basic science of oncology*. Pergamon Press 1987, pp 140-159.
11. Skipper HE, Schabel FM, Jary R, Wilcox WS: Experimental evaluation of antitumor agents. *Cancer Chemother Rep* 1964, 35:1-34.
12. Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. Mc Millan. Seventh Edition.
13. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA: Rationale for the Use of Alternating, Non-Cross-Resistant Chemotherapy. *Cancer Theat Rep* 1982, 66:439-449.
14. Appelbaum FR: The clinical use of hematopoietic growth factors. *Semin Hematol* 1989, 26 Suppl 3:7-14.
15. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al: Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991, 325:164-70.
16. Skarlos DV, Samantas E, Beer M, et al: Hellenic Cooperative Oncology Group (HECOG) for the Hellenic Lung Cancer Study Group. Weekly alternating intensive chemotherapy induction for combined modality treatment of good risk small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1992, 3 (Suppl 5) page 42, abstr. 165.
17. Thatcher N, James RD, Steward WP, et al: Three months' treatment with cyclophosphamide, VP-16-213 followed by Methotrexate and Thoracic Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Cancer* 1985, 56:1322-1336.
18. Havemann K, Wolf M, Holle R, et al: Alternating versus sequential. Chemotherapy in Small Cell Lung Cancer. *Cancer* 1987, 59:1072-1082.
19. Evans WK, Feld R, Murray N, et al: Superiority of Alternating, Non-Cross Resistant Chemotherapy in Extensive Small Cell Lung Cancer. *Ann Intern Med* 1987, 107:451-458.
20. Miles DW, Earl HM, Souhami PG, et al: Intensive Weekly Chemotherapy for Good-Prognosis Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Journ Clin Oncol* 1991, 9:280-285.
21. Stewart WP, Thacher N, Kay SB: Clinical applications of myeloid. Colony stimulating factors. *Cancer Treat Rev* 1990, 17:77-87.
22. Metcalf D: Haemopoietic growth factors. *Lancet* 1989, 825-827, 885-887.

# Η ύπαρξη προγεστερονικών υποδοχέων (PgR) ως ευνοϊκός παράγοντας εξέλιξης σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα

Κ. ΖΑΡΟΓΟΥΛΙΔΗΣ, Ε. ΖΙΩΓΑΣ, Ε. ΠΑΥΛΙΔΟΥ, Ο. ΑΝΤΩΝΟΓΛΟΥ, Η ΒΑΙΝΑΣ, Α. ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ, Κ. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ, ΧΡ. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ, ΕΜ. ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΙΔΗΣ

## Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια της περασμένης δεκαετίας επιβεβαιώθηκε ο ενδοκρινικός ρόλος του πνεύμονα. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τον καρκινικό πνευμονικό ιστό<sup>1,2</sup>. Ενδείξεις για τα ανωτέρω αποτελεί η ενεργοποίηση και ο μεταβολισμός στον πνεύμονα, ουσίων εξωπνευμονικής προέλευσης (αγγειοτενσίνη, προσταγλανδίνες, βραδυκινίνη, λευκοτριένια κ.λπ.), καθώς και η παραγωγή από τον πνεύμονα ενζύμων ειδικών για τη βιοσύνθεση νευροορμονών, όπως η L-dopa decarboxylase, neurone specific enolase κλπ. Είναι γνωστή επίσης η σύνθεση νευροπεπτιδίων όπως 5-OH tryptophane, somatostatin, VIP κλπ., τα οποία έχουν ενδοπνευμονική ή εξωπνευμονική δράση. Στον τομέα αυτό, οι διαφορές ανάμεσα στον μη-μικροκυτταρικό (ΜΜΚΠ) και στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ) είναι μάλλον ποσοτικές παρά ποιοτικές. Η ορμονοεξάρτηση των όγκων του πνεύμονα αποδεικνύεται και από το γεγονός της ανεύρεσης σ' αυτούς υποδοχέων για στεροειδικές και πεπτιδικές ορμόνες<sup>3</sup>. Σε πρόσφατη έρευνά μας προσδιορίσαμε 4 τύπους υποδοχέων στεροειδικών ορμονών σε ιστοτεμάχια ΜΜΚΠ από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία<sup>4</sup>. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση αυτών των ευρημάτων στην πρόγνωση και στη στρατηγική αντιμετώπισης των ασθενών με ΜΜΚΠ, γνωρίζοντας ότι η ορμονοθεραπεία ορμονοεξαρτώμενων όγκων (μαστός, προστάτης) έχει αλλάξει ριζικά την πρόγνωσή τους.

## Υλικό-Μέθοδος

Κατά τη διάρκεια των 5 τελευταίων ετών παρακολουθήσαμε την πορεία της νόσου 31 ασθενών με ΜΜΚΠ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία και στους οποίους μετρήθηκαν 4 είδη υποδοχέων στεροειδικών ορμονών, σε ιστοτεμάχιο όγκου που πάρθηκε κατά την επέμβαση. Οι υποδοχείς που προσδιορίστηκαν ήταν οι εξής: Ανδρογονικοί (AR), οιστρογονικοί (ER), προγεστερονικοί (PgR) και κορτιζολικοί (CORR).

Για τη λήψη του κυτταροπλάσματος, ο ιστός, που διετηρείτο σε υγρό άζωτο, μετά την κονιοποίηση του, ομογενοποιήθηκε σε Potter με ρυθμιστικό διάλυμα pH 8,2 που περιείχε στο λίτρο, 0,55 gr  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 2,85 gr  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 3 mM νατραζίδιο, 0,5 mM διθειοθρεϊτόλη (DTT), 1,5 mM EDTA και 100 ml γλυκερίνη. Στη συνέχεια το ομογενοποίημα φυγοκεντρήθηκε σε 30.000 x G για 30 λεπτά και το υπερκείμενο παρελήφθη προσεκτικά με πιπέτα Pasteur.

Για τη μέτρηση των ορμονικών υποδοχέων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του καλυμμένου με δεξτράνη ζωάνθρακα (DCC). Σε συντομία, η μέθοδος έχει ως εξής: Αυξανόμενες συγκεντρώσεις επισημασμένης (τριτιωμένης) ορμόνης επάγονται για 40 λεπτά στους 4° C με 0,2 cm<sup>3</sup> κυτταροπλασματικού παρασκευάσματος. Σωλήνες με την εκατονταπλάσια συγκέντρωση ψυχρού ανταγωνιστή της επισημασμένης ορμόνης χρησιμοποιούνται σαν λευκά για να αποκλειστεί η μέτρηση της μη ειδικά δεσμευόμενης ορμόνης.

Στο τέλος της επώασης, 1 cm<sup>3</sup> αιωρήματος ζωάνθρακα (1 gr ζωάνθρακα και 0,1 gr Dextran-32 ανά cm<sup>3</sup> αιωρήματος) προστίθενται σε κάθε σωλήνα και μετά από παραμονή για 7 λεπτά στους 4° C (με συχνή ανάδευση), οι σωλήνες φυγοκεντρώνται για 5 λεπτά σε 4.500 x G. Από το διαυγές υπερκείμενο που

λαμβάνεται, 0,4 cm<sup>3</sup> προστίθενται σε 3 cm<sup>3</sup> σπινθηριστικού υγρού (4 gr PPO και 0,4 gr POPOP ανά λίτρο μείγματος τολουολίου και Triton X-100, 2:1 μέρη) και μετρείται σε μετρητή β ακτινοβολίας τύπου LKB. Με βάση τις τιμές που λαμβάνονται για το κάθε δείγμα, γίνεται ανάλυση κατά Scachard και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε fMoles δεσμευμένης ορμόνης ανά τη πρωτεΐνης του κυτταροπλασματικού παρασκευάσματος.

Στην περίπτωση της επισημασμένης οιστραδιόλης (για τη μέτρηση των οιστρογονικών υποδοχέων), οι συγκεντρώσεις της ορμόνης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 600 fMoles (0,1 μC), 1200 fMoles (0,2 μC) και 2400 fMoles (0,4 μC). Ως ανταγωνιστής χρησιμοποιήθηκε διαθυλοστιλβεστρόλη (DES).

Για τη μέτρηση των προγεστερονικών υποδοχέων χρησιμοποιήθηκε το επισημασμένο ανάλογο της προγεστερόνης ORG 2058 και οι τρεις συγκεντρώσεις ήταν 2000 fMoles (0,1 μC), 4000 fMoles (μC) και 8000 fMoles (0,4 μC). Ως ανταγωνιστής χρησιμοποιήθηκε ψυχρό ORG 2058.

Τέλος, για τη μέτρηση των ανδρογονικών υποδοχέων χρησιμοποιήθηκε το επισημασμένο ανάλογο R 1881, σε συγκεντρώσεις 1200, 2400 και 4800 fMoles με ανταγωνιστή ψυχρό R 1881<sup>5</sup>.

Οι τιμές των υποδοχέων, το επί τοις εκατό ποσοστό θετικότητας καθώς και ο ιστολογικός τύπος φαίνονται στους πίνακες 1 έως 3.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προκύπτει ότι η παρουσία PgR στον όγκο αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη της νόσου. Συγκεκριμένα, από τους 11 ασθενείς με θετικούς PgR οι 9 βρίσκονται ακόμη στη ζωή σε αντίθεση με μόνο 7 από τους 20 με αρνητικούς υποδοχείς ( $p < 0,02$ ,  $\chi^2$  test). Στον πίνακα 4 φαίνεται η επιβίωση στις 2 ομάδες ασθενών. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι 2 ομάδες δεν παρουσίασαν διαφορά όσον αφορά την έκταση της νόσου (στάδιο TNM).

Επιπρόσθετα, η μέση επιβίωση στην ομάδα με θετικούς PgR παρουσιάζεται σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή της ομάδας όπου δεν ανευρέθηκαν PgR (1047 ημέρες και 498 ημέρες αντίστοιχα,  $p < 0,001$  με t test).

Ο ιστολογικός τύπος του καρκίνου δεν φάνηκε να παίζει ρόλο στην επιβίωση των ασθενών.

### Συμπεράσματα

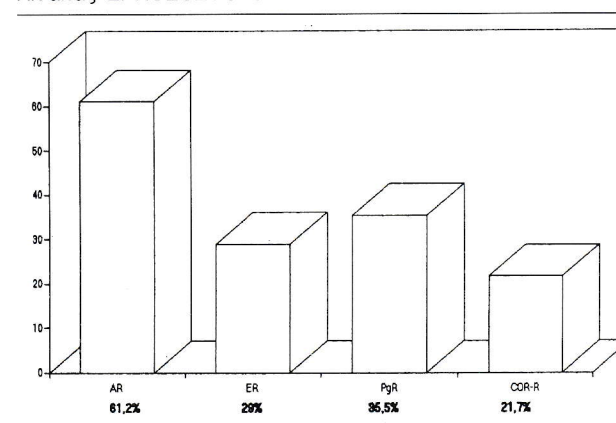
Η παρουσία στεροειδικών υποδοχέων σε σημαντικό ποσοστό σε ιστοτεμάχια ΜΜΚΠ καταδεικνύει την ύπαρξη κυττάρων-στόχων με κάποιο βαθμό ορμονοεξάρτησης. Φαίνεται λοιπόν ότι ο ΜΜΚΠ ανήκει στην ομάδα των ορμονοεξαρτώμενων όγκων, η δε διαφορά του από τον ΜΚΠ είναι ποσοτική και όχι ποιοτική.

Πίνακας 1. ΟΙ ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ 4 ΣΤΕΡΟΕΙΔΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

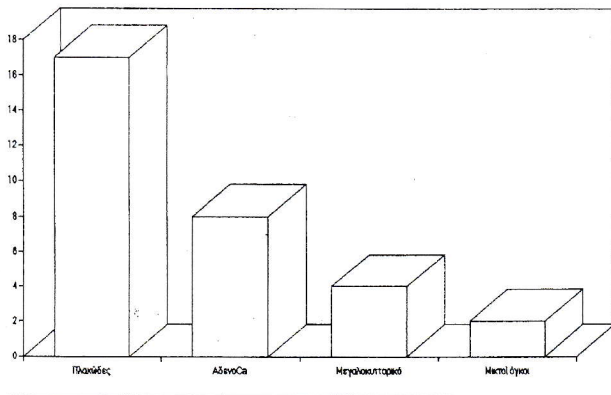
A/A	AR	ER	PgR	CDR-R
1	0	0	450	0
2	32	0	0	30
3	12	0	1050	0
4	23	30	29	30
5	19	7	20	18
6	27	0	40	0
7	17	0	33	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	13	0	0	0
11	21	0	0	0
12	0	0	0	0
13	22	11	0	28
14	0	14	0	0
15	-	27	110	0
16	12	0	18	0
17	44	0	0	0
18	16	0	0	0
19	0	0	0	0
20	0	0	0	0
21	12	18	0	0
22	11	0	142	0
23	19	0	0	-
24	40	17	700	13
25	0	0	0	-
26	12	19	0	-
27	12	0	0	-
28	0	0	0	-
29	0	0	0	-
30	0	0	0	-
31	5	9,5	7,5	-

Η ύπαρξη προγεστερονικών υποδοχέων, από τα μέχρι σήμερα δεδομένα, φαίνεται ότι αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι η προσθήκη και ορμονικής θεραπείας, πέραν της συμβατικής, μπορεί να βελτιώσει ακόμη περισσότερο την πρόγνωση σ' αυτή την

Πίνακας 2. ΠΟΣΟΣΤΟ ΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ 4 ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ



Πίνακας 3. ΙΣΤΟΓΡΑΜΜΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΥΠΩΝ

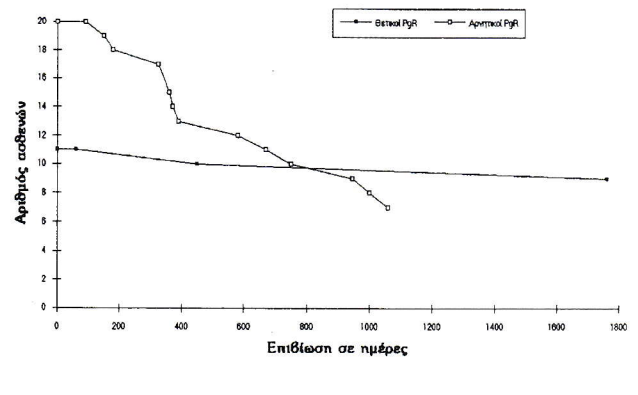


ομάδα ασθενών, όπως συμβαίνει και με άλλους ορμονοεξαρτώμενους όγκους.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Chaudhuri R.K. et al. Steroid receptors in human lung cancer cytosols. *Cancer Lett*, Sept 1982, 16(3): 327-332.
2. Kobayashi S. et al. Sex steroid receptors in diverse human tumours. *Gann* June 1982, 83(3): 439-445.
3. Svendsen T.L. et al. Pulmonary Lymphangiomyomatosis: a case of progesterone receptor positive lymphangiomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and tamoxifen. *Br. J. Dis. Chest* July 1984, 78(3): 264-271.

Πίνακας 4. ΚΑΜΠΥΛΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ



4. Zarogoulidis K. et al. Comparison of steroid hormone receptor values in normal and tumour lung tissue. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine, Aristoteles Univ. of Thessaloniki*, vol. 92<sub>2</sub>, 1992.
5. Clark J.H., Peck Junior E.J., Schader W.T., O McMalley B.W. Estrogen and pyrogen receptors: Methods for characterization, quantification and purification: In *Methods in Lung Cancer*, 1976, vol. XII, Editor Harris Buch (367-417) Academic Press N.Y.

# ***The existence of progesterone receptors as a favourable prognostic factor in patients with NSCLC***

K. ZAROGOULIDIS, E. ZIOGAS, E. PAVLIDOU, A. ANTONOGLIOU, H. VAINAS, A. PAPAZOGLIOU,  
K. DIMITRIADIS, CH. PAPAKONSTANTINOY, EM. CHRISTOFORIDIS

## **SUMMARY**

The role of human lung as an endocrine organ is well established. Lung cancer tissue probably has similar properties as we have shown over the last 5 years by measuring 4 steroid hormone receptors in patients with malignant non small cell lung carcinoma (NSCLC). The steroid receptors measured in fMoles/mg of protein, were those for oestrogens, progesterones (PgR), androgens and cortisol and overall percent positivity was 29%, 35,5%, 61,2% and 21,7%, respectively. Nine out of 11 patients with positive PgR are still alive but only 7 out of 20 patients with negative PgR ( $p < 0,02$ ). In addition, the mean survival of PgR positive is 1047 days as compared to 498 days in the PgR negative group ( $p < 0,01$ ). No such relationship was noted with the other 3 types of receptors. In conclusion, the presence of PgR seems to be a favourable prognostic factor in NSCLC patients and needs to be confirmed by following up a greater number of patients. The addition of hormonal treatment may further improve the outcome of these patients.

PNEUMON (1995) 20-22

## **Introduction**

Over the last decade the role of the human lung as an endocrine organ has been well established. Lung cancer tissue also seems to have similar properties<sup>1,2</sup>. Indication of this is the activation and metabolism in the lung of extra-pulmonary substances (angiotensin, prostaglandins, bradikinin, leukotriens etc.) and also the production by the lung of specific enzymes for the biosynthesis of neurohormones such as L-dopa decarboxylase, neurone specific enolase etc. The synthesis of neuropeptides such as 5-OH tryptophane, somatostatin, VIP etc. which act endo- or extra-pneumonically is also well known. In this field the differences between non micro cell (NMMLC) and micro cell lung cancer (MLC) is quantitative rather than qualitative. The hormone dependence of lung tumours can also be proved by the

discovery of steroid receptors and peptide hormones<sup>3</sup>. In a recent study of ours we established four types of steroid hormone receptors in NMMLC tissue specimens from patients who had undergone surgical therapy<sup>4</sup>. The aim of the present study is the evaluation of these findings in prognosis and in the strategy for dealing with patients with NMMLC bearing in mind that hormone therapy in hormone dependent tumours (breast, prostate) has radically changed their prognosis.

## **Material and Methods**

Over the last five years we have followed-up the course of disease in 31 patients with NMMLC who had undergone surgical therapy and in whom 4 types of steroid hormone receptors were measured from biopsies taken during surgery. The receptors measured were the following: Androgen (AR), oestrogen (ER), progesterone (PgR) and cortisol (CDR-R).

To obtain the cytosole, the tissue was preserved in liquid nitrogen after pounding, homogenised in Potter with buffer solution pH 8.2 containing 0.55 gr  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 2.85 gr  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 3 mM natrazide, 0.5 mM DTT, 1.5 mM EDTA and 100 ml glycerine per litre. The homogenate was then centrifuged at 30,000 x G for 30 min and the supernatant was taken carefully with a Pasteur pipette.

The DCC (Dextrose Covered Carbon) method was used for the measurement of hormone receptors. Briefly, the method is as follows: Increasing concentrations of a  $\text{H}^3$  labelled are incubated for 40 minutes at 4°C with 0.2  $\text{cm}^3$  cytosolic preparation. Vials with a one hundred-fold concentration of cold antagonist of labelled hormone are used as white so as to exclude the measurement of the non-specific captured hormone.

At the end of the incubation, 1  $\text{cm}^3$  carbon solution (1 gr carbon and 0.1 gr Dextran-32 per  $\text{cm}^3$ ) are added to each vial and after 7 minutes at 4°C (with frequent agitation) the vials are centrifuged for 5 min at 4.500 x G. From the clear supernatant, 0.4  $\text{cm}^3$  are added to 3  $\text{cm}^3$  of special beta-counter mixture (4 gr PPO and 0.4 gr POPOP per litre toluene mixture and Triton X 100, 2:1 parts) and is measured in a LKB beta counter. Analysis, by the Scachard method, was based on the values given and the results give in fMoles of captured hormone/mg protein of the cytosolic preparation.

In the case of labelled oestradiole (for measurement of oestrogen receptors) concentrations of the hormone used were 600 fMoles (0.1  $\mu\text{C}$ ), 1200 fMoles (0.2  $\mu\text{C}$ ) and 2400 fMoles (0.4  $\mu\text{C}$ ). Diethylstilvestrole (DES) was used as an antagonist.

The labelled progesterone analogue ORG 2058 was used for measurement of progesterone receptors and the three concentrations were 2000 fMoles (0.1  $\mu\text{C}$ ), 4000 fMoles ( $\mu\text{C}$ ) and 8000 fMoles (0.4  $\mu\text{C}$ ). Cold ORG 2058 was used as an antagonist.

Finally the labelled analogue R 1881 was used to measure androgen receptors, in concentrations of 1200, 2400 and 4800 f/moles with cold R1881 as antagonist (%).

Receptor values, percentage of positivity and histological type are shown in tables 1-3.

Analysis of results shows that the presence of PgR in the tumour is a favourable prognostic factor for the course of the disease. In detail, out of 11 patients with positive PgR 9 are still alive as opposed to only 7 out of the 200 patients with negative receptors ( $P < 0.02$ ,  $\chi^2$  test). In table 4 survival rates in the 2 groups of patients are shown. It must be noted that the 2 groups did not differ as to the extent of the disease (TNM stage).

In addition mean survival in the group with positive PgR is significantly higher than the one in the group

Table 1. VALUES OF 4 STEROID RECEPTORS

A/A	AR	ER	PgR	CDR-R
1	0	0	450	0
2	32	0	0	30
3	12	0	1050	0
4	23	30	29	30
5	19	7	20	18
6	27	0	40	0
7	17	0	33	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	13	0	0	0
11	21	0	0	0
12	0	0	0	0
13	22	11	0	28
14	0	14	0	0
15	-	27	110	0
16	12	0	18	0
17	44	0	0	0
18	16	0	0	0
19	0	0	0	0
20	0	0	0	0
21	12	18	0	0
22	11	0	142	0
23	19	0	0	-
24	40	17	700	13
25	0	0	0	-
26	12	19	0	-
27	12	0	0	-
28	0	0	0	-
29	0	0	0	-
30	0	0	0	-
31	5	9,5	7,5	-

where PGR was not found (1047 days and 498 days respectively,  $P < 0.001$  with the t test).

The histological type of carcinoma did not seem to play a role in the survival of patients.

**Conclusions**

Table 2. PERCENTAGE OF POSITIVITY IN 4 RECEPTORS

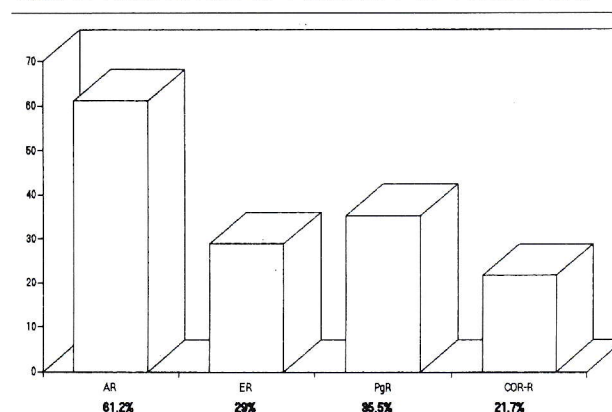
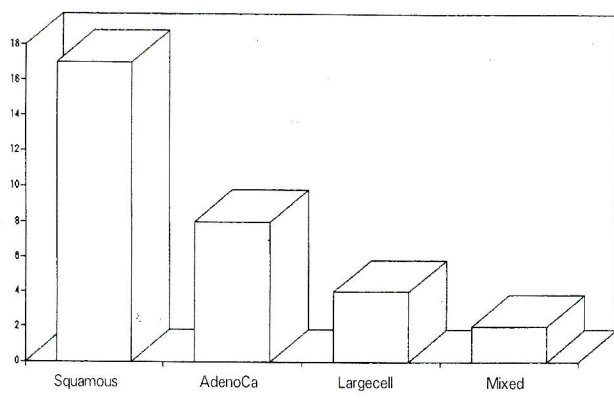


Table 3. HISTOGRAM OF HISTOLOGICAL TYPES

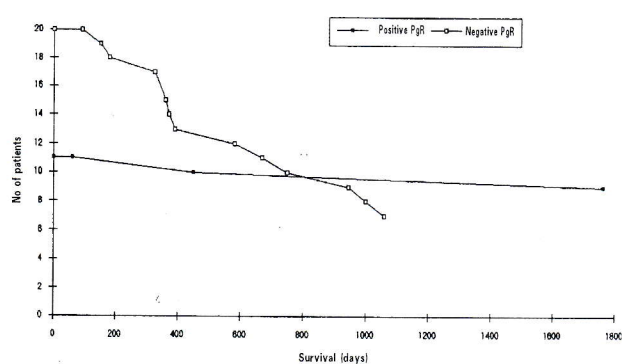


The presence of steroid receptors in a significant percentage of NMLC biopsies shows the existence of target cells which is to some degree hormone dependent. It seems therefore, that NMLC belongs to the group of hormone dependent tumours and the difference between it and MLC is quantitative rather than qualitative. The existence of progesterone receptors, as judged by data so far, seems to be a favourable prognostic factor. These results support the view that hormonal therapy, in addition to traditional therapy, could further improve prognosis in this group of patients, as in other hormone dependent tumours.

## REFERENCE

1. Chaudhuri R.K. et al. Steroid receptors in human lung

Table 4. SURVIVAL CURVE



- cancer cytosols. *Cancer Lett*, Sept 1982, 16(3): 327-332.
- Kobayashi S. et al. Sex steroid receptors in diverse human tumours. *Gann* June 1982, 83(3): 439-445.
  - Svendsen T.L. et al. Pulmonary Lymphangiomyomatosis: a case of progesterone receptor positive lymphangiomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and tamoxifen. *Br. J. Dis. Chest* July 1984, 78(3): 264-271.
  - Zarogoulidis K. et al. Comparison of steroid hormone receptor values in normal and tumour lung tissue. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine, Aristoteles Univ. of Thessaloniki*, vol. 92<sub>2</sub>, 1992.
  - Clark J.H., Peck Junior E.J., Schader W.T., O McMalley B.W. Estrogen and pyrogen receptors: Methods for characterization, quantification and purification: In *Methods in Lung Cancer*, 1976, vol. XII, Editor Harris Buch (367-417) Academic Press N.Y.

## Περιορισμός της Εκπνευστικής Ροής - Μέρος Β'

### Οι θεωρίες των Σημείων Ίσων Πίεσεων και της ταχύτητας κύματος

ΑΝ. ΑΝΘΗ<sup>1</sup>, Π.Κ. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ<sup>2</sup>

#### II. Η θεωρία των "σημείων ίσων πιέσεων" (E.P.P.)

Η θεωρία αυτή διατυπώθηκε από τους Mead, Turner, Macklem και Little<sup>16</sup> σχεδόν ταυτόχρονα με την θεωρία του "καταρράκτη" που αναλύθηκε στο πρώτο μέρος της εργασίας αυτής. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, οδηγός πίεση της εκπνευστικής ροής στους αεραγωγούς είναι η κυψελιδική πίεση  $P_{alv}$ . Η σχέση ανάμεσα στην  $P_{alv}$ , την υπεζωκοτική  $P_{pl}$  και την ελαστική πίεση επαναφοράς των πνευμόνων  $P_{el}$  είναι:  $P_{alv} = P_{pl} + P_{el}$ . Έτσι η οδηγός πίεση  $P_{alv}$  μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από 2 συνιστώσες ( $P_{el}$ ,  $P_{pl}$ ), εκ των οποίων η μιν  $P_{el}$  είναι πάντα θετική, η δε  $P_{pl}$  είναι αρνητική κατά την εισπνοή και την ήρεμη εκπνοή, ενώ κατά τη διάρκεια δυναμικής εκπνοής γίνεται και αυτή θετική. Επομένως η οδηγός πίεση  $P_{alv}$ , κατά τη διάρκεια δυναμικής εκπνοής είναι το άθροισμα 2 θετικών πιέσεων, της  $P_{el}$  και της  $P_{pl}$ .

Η ολική πτώση πίεσης στο εσωτερικό των αεραγωγών από τις κυψελίδες μέχρι το στόμα (όπου εξισώνεται με την ατμοσφαιρική = 0) είναι ίση με την  $P_{alv}$ . Εφ' όσον η  $P_{el}$  είναι ένα μέρος της  $P_{alv}$ , πρέπει να υπάρχει ένα σημείο στους αεραγωγούς, όπου η πτώση πίεσης από τις κυψελίδες μέχρι το σημείο αυτό, να είναι ίση με την  $P_{el}$ . Σ' αυτό το σημείο η ενδαυλική πίεση είναι ίση με την  $P_{pl}$ , εφόσον  $P_{alv} - P_{el} = P_{pl}$ . Τα σημεία των αεραγωγών, που χαρακτηρίζονται από ενδαυλική πίεση ίση με την υπεζωκοτική ( $P_{pl}$ ), ορίζονται ως "σημεία ίσων πιέσεων" (Equal pressure points - E.P.P.)<sup>16</sup>. Τα σημεία αυτά χωρίζουν την απόσταση από τις κυψελίδες μέχρι το στόμα σε 2 τμήματα: ένα περιφερικό τμήμα, δηλαδή προς τις κυψελίδες (upstream) με οδηγό πίεση την  $P_{el}$  και αντιστάσεις  $R_{us}$  και ένα κεντρικό τμήμα, δηλαδή προς το στόμα (downs-

stream) με οδηγό πίεση ίση με την  $P_{pl}$  και αντιστάσεις  $R_{ds}$ . Είναι φανερό ότι η ενδαυλική πίεση σε όλα τα σημεία του περιφερικού (upstream) τμήματος είναι μικρότερη από την  $P_{pl}$ .

Οι αεραγωγοί εκτός από την λειτουργική διαίρεσή τους σε κεντρικούς και περιφερικούς, που στηρίζονται στα "σημεία ίσων πιέσεων", διακρίνονται και ανατομικά σε εξωθωρακικούς (στοματοφαρυγγική κοιλότητα, φάρυγγας, λάρυγγας και άνω μοίρα τραχείας) και ενδοθωρακικούς. Οι ενδοθωρακικοί αεραγωγοί περιλαμβάνουν δύο μοίρες: α) την εξωπνευμονική (ενδοθωρακική μοίρα τραχείας και στελεχιαίοι βρόγχοι) και β) την ενδοπνευμονική (λόβιαίοι βρόγχοι μέχρι τελικά βρογχιόλια). Η περιβάλλουσα τους αεραγωγούς πίεση διαφοροποιείται κατά μήκος των αεραγωγών. Έτσι η περιβάλλουσα πίεση των εξωθωρακικών αεραγωγών είναι κατά προσέγγιση ίση με την ατμοσφαιρική ( $P_{atm}$ ), των ενδοθωρακικών - εξωπνευμονικών αεραγωγών είναι η υπεζωκοτική πίεση ( $P_{pl}$ ) και των ενδοπνευμονικών αεραγωγών υπολογίζεται ότι είναι ίση ή λίγο μικρότερη από την  $P_{pl}$ <sup>18,21</sup> (Σχ. 11).

Η διατοιχωματική πίεση  $P_{tm}$  σε διάφορα σημεία των αεραγωγών είναι η διαφορά μεταξύ ενδαυλικής και περιβάλλουσας πίεσης.

Σύμφωνα με όσα έχουν ήδη αναφερθεί για τις τιμές της ενδαυλικής και περιβάλλουσας πίεσης στα διάφορα σημεία των αεραγωγών, προκύπτει ότι:

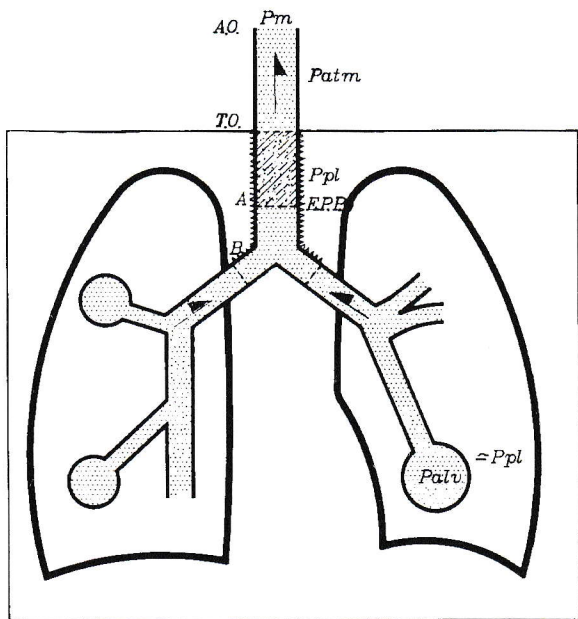
Η  $P_{tm}$  σε όλα τα σημεία του περιφερικού (upstream) τμήματος είναι **θετική**, εφόσον η ενδαυλική πίεση είναι μεγαλύτερη από την  $P_{pl}$  και η περιβάλλουσα ίση ή λίγο μικρότερη από την  $P_{pl}$ .

Η  $P_{tm}$  των εξωθωρακικών αεραγωγών του κεντρικού (downstream) τμήματος είναι **θετική**, εφόσον η ενδαυλική πίεση είναι μεγαλύτερη από την ατμοσφαιρική και η περιβάλλουσα ίση με την ατμοσφαιρική.

Η  $P_{tm}$  των ενδοπνευμονικών αεραγωγών του κεντρικού τμήματος είναι **θετική** όταν η περιβάλλουσα πίεση είναι μικρότερη από την  $P_{pl}$ . Η θετική τιμή του

<sup>1</sup>Ωνάσσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο.

<sup>2</sup>Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών..



**Σχήμα 11.** Απεικόνιση των αεραγωγών κατά τη διάρκεια δυναμικής εκπνοής.

$P_m$  = πίεση στο στόμα = ατμοσφαιρική πίεση  $P_{atm} = 0$

$P_{pl}$  = υπεζωκοτική πίεση

$P_{alv}$  = κυψελιδική πίεση

A.O. = αρχή αναπνευστικής οδού-στόμα (airway opening)

T.O. = Θωρακικό στόμιο τραχείας (thoracic outlet)

E.P.P. = Σημεία των αεραγωγών που η ενδαυλική πίεση είναι ίση με την υπεζωκοτική  $P_{pl}$ .

E.P.P. προκύπτουν στην αρχή της αναπνευστικής οδού (σημείο A.O.) όταν η  $P_{pl}$  γίνει ίση με την  $P_{atm}$ . Περαιτέρω αύξηση της  $P_{pl}$  μετακινεί τα E.P.P. περιφερικότερα. Με την διέλευση των E.P.P. από το θωρακικό στόμιο της τραχείας (σημείο T.O.) αρχίζει η δυναμική συμπίεση των αεραγωγών.

$P_{tm}$  αφορά την περιοχή του κεντρικού τμήματος αμέσως μετά το E.P.P. μέχρι του σημείου που η ενδαυλική πίεση γίνει ίση με την περιβάλλουσα. Από το σημείο αυτό και κεντρικότερα η  $P_{tm}$  γίνεται **αρνητική**<sup>16</sup>.

Συμπερασματικά, τα E.P.P. σε οποιαδήποτε περιοχή και αν εντοπίζονται, χωρίζουν τους αεραγωγούς σε ένα περιφερικό (upstream) τμήμα με θετική  $P_{tm}$  και ένα κεντρικό (downstream) τμήμα με θετική  $P_{tm}$  στους εξωθωρακικούς και περιοχή των ενδοπνευμονικών αεραγωγών και αρνητική  $P_{tm}$  οπουδήποτε αλλού. Επομένως *κάθε συμπίεση των αεραγωγών κατά την διάρκεια της δυναμικής εκπνοής, μπορεί να συμβεί μόνο στο κεντρικό τμήμα και σε περιοχές με αρνητική  $P_{tm}$ .*

"Σημεία ίσων πιέσεων" (E.P.P.) δεν υπάρχουν στους αεραγωγούς όσο η υπεζωκοτική πίεση  $P_{pl}$  είναι αρνητική (χαμηλότερη από την ατμοσφαιρική). Αυτό συμβαίνει κατά την διάρκεια της εισπνοής και της ήρεμης εκπνοής.

Κατά τη διάρκεια δυναμικής εκπνοής, η  $P_{pl}$  αυξάνει

και όταν γίνει ίση με την ατμοσφαιρική προκύπτουν E.P.P., που στην περίπτωση αυτή τοποθετούνται ακριβώς στο στόμα (σημείο A.O. του σχήματος 11). Η περαιτέρω αύξηση της  $P_{pl}$ , που σημειωτέον αυξάνει την εκπνευστική ροή, προκαλεί μετακίνηση των E.P.P. προς την περιφέρεια των E.P.P. είναι απαραίτητη για να μπορεί η αύξηση της  $P_{pl}$  να προκαλεί αύξηση της εκπνευστικής ροής (σε σταθερό πνευμονικό όγκο). Τούτο συμβαίνει για τον παρακάτω λόγο: Η εκπνευστική ροή  $\dot{V}_E$  δίδεται από την εξίσωση:

$$\dot{V}_E = \frac{P_{el}}{R_{us}}$$

όπου  $P_{el}$  είναι η οδηγός πίεση του upstream τμήματος και  $R_{us}$  οι αντιστάσεις του τμήματος αυτού. Δεδομένου ότι η  $P_{el}$  είναι σταθερή, σε σταθερό πνευμονικό όγκο, ο μόνος τρόπος αύξησης της  $\dot{V}_E$  είναι η μείωση των  $R_{us}$  και αυτό συμβαίνει μειώνοντας το μήκος του upstream τμήματος με μετακίνηση των E.P.P. προς τις κυψελίδες. Κάθε αύξηση όμως της  $P_{pl}$  δεν ακολουθείται συνεχώς και από αύξηση της εκπνευστικής ροής  $\dot{V}_E$ .

Οι ίσου όγκου καμπύλες πίεσης - ροής, που εισήγαγαν οι Fry και Hyatt<sup>1,2,5,6</sup> και επιβεβαίωσαν οι Mead και συν. δείχνουν ότι η αύξηση της  $P_{pl}$  συνοδεύεται από σταδιακά μειούμενη αύξηση της εκπνευστικής ροής  $\dot{V}_E$ , μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη εκπνευστική ροή  $\dot{V}_{Emax}$ . Από εκεί και μετά δημιουργείται plateau (δηλ. σταθερή εκπνευστική ροή) παρά την αύξηση της  $P_{pl}$ . Η  $\dot{V}_E$  που δίδεται από την εξίσωση:

$$\dot{V}_{Emax} = \frac{P_{el}}{R_{us}}$$

έχει σταθερή τιμή. Σταθερή τιμή έχει επίσης και η  $P_{el}$  (λόγω σταθερού πνευμονικού όγκου) και επομένως είναι αναγκαστικά σταθερές και οι αντιστάσεις  $R_{us}$  του upstream τμήματος. Αυτό σημαίνει ότι εφόσον επιτευχθεί η  $\dot{V}_{Emax}$ , το μήκος του upstream τμήματος είναι σταθερό και τα E.P.P. σταθεροποιούνται σε συγκεκριμένη θέση: *Άρα η μετακίνηση των E.P.P. προς τις κυψελίδες συνοδεύονται από αύξηση της εκπνευστικής ροής, ενώ η σταθεροποίησή τους συνεπάγεται εμφάνιση της  $\dot{V}_{Emax}$ .*

Ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται η σταθεροποίηση των E.P.P. είναι ο ακόλουθος: Με την αύξηση της  $P_{pl}$  πάνω από την ατμοσφαιρική τα E.P.P. μετακινούνται από το στόμα (σημείο A.O. σχήματος 11), μέσω των εξωθωρακικών αεραγωγών, προς την θωρακική τραχεία (ενδοθωρακικός-εξωπνευμονικός αεραγωγός) και παίρνουν σε αυτή μια θέση, έστω A (Σχ. 11). Το τμήμα ανάμεσα στα E.P.P. (θέση A) και το θωρακικό στόμιο της τραχείας (σημείο T.O. του σχήματος 11) έχει αρνητική διατοχωματική πίεση  $P_{tm}$  και μπορεί να συμπιεσθεί.

Η περαιτέρω αύξηση της  $P_{pl}$  συνοδεύεται από μετακίνηση των E.P.P. προς τις κυψελίδες έστω στη θέση

B (Σχ. 11). Τώρα το τμήμα ανάμεσα στα E.P.P. (θέση B) και το θωρακικό στόμιο της τραχείας (T.O.) έχει επιμηκυνθεί και βρίσκεται κάτω από μεγαλύτερο βαθμό συμπίεσης, λόγω αύξησης της Ppl. Μ' αυτό τον τρόπο, οι αντιστάσεις του συμπιεζόμενου αυτού τμήματος, αυξάνουν και οδηγούν σε σταθεροποίηση των E.P.P., όταν αυξηθούν τόσο ώστε να προκαλέσουν περιορισμό της εκπνευστικής ροής. Η δυναμική συμπίεση των αεραγωγών αρχίζει με την διέλευση των E.P.P. από το θωρακικό στόμιο της τραχείας, ενώ ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής και η εμφάνιση της  $\dot{V}_{E\max}$  ταυτίζεται με την σταθεροποίηση των E.P.P.

Μια αναλυτικότερη προσέγγιση της πτώσης πίεσης από τις κυψελίδες μέχρι τα E.P.P. (δηλ. της Pel) οδηγεί στο συμπέρασμα ότι αυτή οφείλεται αφ' ενός στις απώλειες λόγω τριβής στα τοιχώματα των αεραγωγών Pfr και αφ' ετέρου στη μεταφορά επιτάχυνσης από το εισπνεόμενο αέριο Pca<sup>16,23</sup>. Η Pfr αποτελείται από την Pla για την γραμμική ροή και την Ptu για την στροβιλώδη ροή. Επομένως  $Pel = Pca + Pfr = Pca + Pla + Ptu$ . Το ίδιο ισχύει και για τις αντιστάσεις του upstream τμήματος δηλ.  $Rus = Rca + Rla + Rtu$ .

Οι συνιστώσες πιέσεις της Pel εξαρτώνται από την γεωμετρία των αεραγωγών, τα φυσικά χαρακτηριστικά του εκπνεόμενου αερίου και το είδος της ροής, δίδονται δε από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$Pca \sim \frac{1 \cdot \rho \cdot \dot{V}^2}{(D_{\text{exp}})^4} \quad (1)$$

$$Pla \sim \frac{L \cdot \mu \cdot \dot{V}}{D^4} \quad (2)$$

$$Ptu \sim \frac{L \cdot \mu^{0.25} \cdot \rho^{0.75} \cdot \dot{V}^{1.75}}{D^{4.75}} \quad (3)$$

- όπου ca = μεταφορά επιτάχυνσης
- la = γραμμική ροή
- tu = στροβιλώδης ροή
- L = μήκος αεραγωγού
- D = διάμετρος αεραγωγού
- μ = γλοιότητα αερίου
- ρ = πυκνότητα αερίου

Οι αντιστάσεις του upstream τμήματος ( $Rus = Rca + Rfr$ ) εξαρτώνται από τον όγκο του πνεύμονα, με αποτέλεσμα η συνιστώσα που οφείλεται στην τριβή να είναι μικρή σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους και να αυξάνει προοδευτικά με την μείωση του όγκου. Αντίθετα, η συνιστώσα που οφείλεται στην μεταφορά επιτάχυνσης του αερίου έχει μεγαλύτερη δράση σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους.

Οι συγγραφείς διέτυπωσαν την θεωρία των E.P.P.<sup>16</sup> για να ερμηνεύσουν το φαινόμενο του περιορισμού της εκπνευστικής ροής. Οι ίσου όγκου καμπύλες πίεσης-ροής, που πέτυχαν με πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους,<sup>19,20</sup> ήταν παρόμοιες με εκείνες των Fry και Hyatt<sup>1,2,5,6</sup>. Στο σχήμα 12 είναι μια τέτοια καμπύλη πίεσης-ροής σε όγκο 65% της VC<sup>16</sup>.

Η καμπύλη (α) αντιστοιχεί σε καμπύλη πίεσης-ροής εάν δεν υπήρχε συμπίεση των αεραγωγών. Βασίζεται στην εξίσωση  $Palv = K_1 \cdot \dot{V} + K_2 \cdot \dot{V}^2$  όπου  $K_1$  και  $K_2$  είναι οι συντελεστές γραμμικής και στροβιλώδους αντίστασης ροής. Η καμπύλη (β) προκύπτει από τις πειραματικές μετρήσεις.

Το σημείο A της απόκλισης της καμπύλης (β) από την καμπύλη (α) αντιστοιχεί σε τιμή Ppl περίπου 12 cm H<sub>2</sub>O και από το σημείο αυτό και μετά αρχίζει η δυναμική συμπίεση των αεραγωγών. Η καμπύλη (γ) αντιστοιχεί στην ενδραυλική πίεση Pto του θωρακικού στομίου της τραχείας και διασταυρώνεται με τη γραμμή (β) στο σημείο A, μετά το οποίο αρχίζει η δυναμική συμπίεση των αεραγωγών. Στο σημείο αυτό η Pto είναι ίση με την Ppl.

Η οδηγός πίεση του περιφερικού (upstream) τμήματος Pel, είναι η οριζόντια απόσταση ανάμεσα στις γραμμές (δ) και (ε), που είναι κάθετες στον άξονα της Ppl στις τιμές -9,6 cmH<sub>2</sub>O και 0, αντίστοιχα.

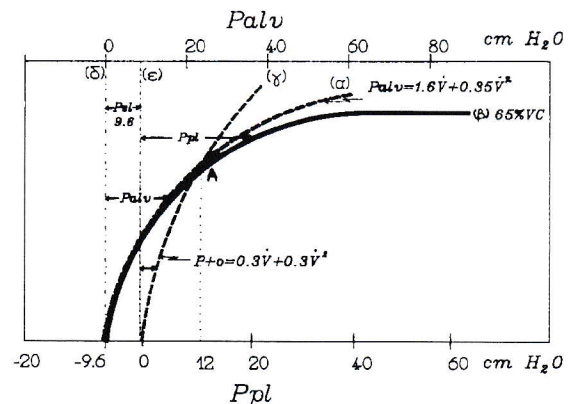
Η τιμή της Pel για τον συγκεκριμένο σταθερό πνευμονικό όγκο (65% της VC), έχει σταθερή τιμή 9,6 cmH<sub>2</sub>O.

Η οδηγός πίεσης από τις κυψελίδες μέχρι το στόμα Palv, που είναι ίση με Pel + Ppl, αντιστοιχεί στην οριζόντια απόσταση ανάμεσα στην κάθετη γραμμή (δ) και την καμπύλη (β).

Η οδηγός πίεση Pto για τους εξωθωρακικούς αεραγωγούς (από το θωρακικό στόμιο της τραχείας μέχρι το στόμα), είναι η οριζόντια απόσταση ανάμεσα στην κάθετη γραμμή (ε) και την καμπύλη (γ).

Οι συγγραφείς έλαβαν καμπύλες πίεσης-ροής σε διάφορους πνευμονικούς όγκους και συμπέραναν ότι το φαινόμενο του περιορισμού της εκπνευστικής ροής (εμφάνιση  $\dot{V}_{E\max}$ ) παρουσιάζεται σε όγκους μέχρι και το 70% τη VC<sup>16</sup>.

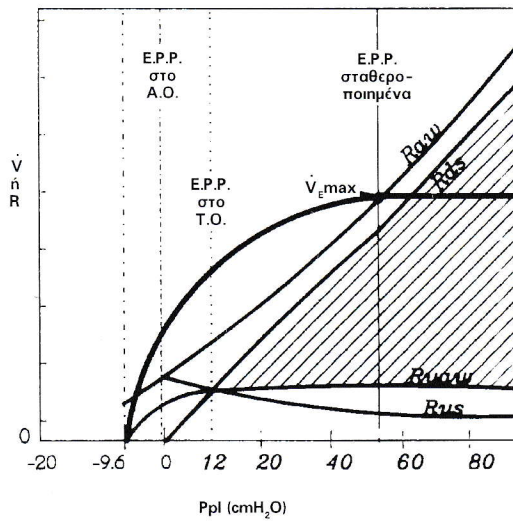
Οι ίδιες καμπύλες πίεσης-ροής χρησιμοποιήθηκαν περαιτέρω από τους συγγραφείς<sup>16</sup>, για να διαχωρισθούν μεταβολές των αντιστάσεων ροής μεταξύ των



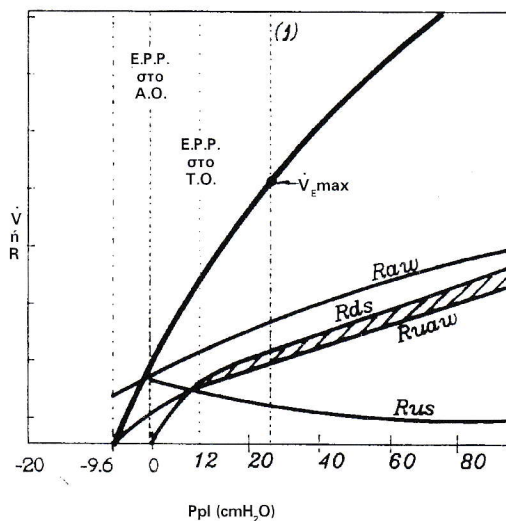
Σχήμα 12. Καμπύλη πίεσης-ροής σε όγκο 65% της VC. (Από Mead και συν.<sup>16</sup>, τροποποιημένο).

διαφόρων τμημάτων των αεραγωγών, όταν αυξάνει η Ppl. Τα παρακάτω σχήματα 13A και 13B βασίζονται στο σχήμα 12.

Στον κάθετο άξονα, εκτός από την καταγραφή της ροής  $\dot{V}$  υπάρχει και η καταγραφή των αντιστάσεων. Οι ολικές αντιστάσεις Raw αναλύονται στις συνιστώσες τους: αντιστάσεις του τμήματος περιφερικότερα από τα E.P.P. (Rus), του τμήματος κεντρικό-



**Σχήμα 13A.** Καταγραφή της ροής  $\dot{V}$  και των αντιστάσεων R έναντι της Ppl. Αναφέρεται σε συμπιέσιμους αεραγωγούς, καθώς και σε χαμηλούς και μέτριους πνευμονικούς όγκους. (Από Mead και συν.<sup>16</sup>, τροποποιημένο)



**Σχήμα 13B.** Καταγραφή της ροής  $\dot{V}$  και των αντιστάσεων R έναντι της Ppl. Αναφέρεται σε μη συμπιέσιμους αεραγωγούς, καθώς και σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους. (Από Mead και συν.<sup>16</sup>, τροποποιημένο)

τερα από το E.P.P. (Rds) και των ανώτερων εξωθωρακικών αεραγωγών (Ruaw).

Η καμπύλη της ροής του σχήματος 13A παρουσιάζει  $\dot{V}_{\text{max}}$  και είναι η καμπύλη (β) του σχήματος 12. Αφορά συμπιέσιμους αεραγωγούς. Αναφέρεται επίσης σε μέτριους και χαμηλούς πνευμονικούς όγκους. Η καμπύλη της ροής του σχήματος 13B δεν παρουσιάζει  $\dot{V}_{\text{max}}$  και είναι η καμπύλη (α) του σχήματος 12. Αφορά άκαμπτους (μη συμπιέσιμους) αεραγωγούς και αναφέρεται επίσης σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους.

Οι αντιστάσεις των διαφόρων τμημάτων των αεραγωγών, προέκυψαν από τη σχέση της αντίστοιχης για κάθε τμήμα οδού πίεσης και της ροής που είναι ίδια για όλα τα τμήματα.

Στα σχήματα 13A και 13B φαίνεται ότι τα E.P.P. εμφανίζονται στο στόμα, (A.O.) όταν Ppl γίνει ίση με την ατμοσφαιρική = 0. Μετακινούνται περιφερικότερα με την αύξηση της Ppl και βρίσκονται στο θωρακικό στόμιο της τραχείας (T.O.) όταν η Ppl γίνει περίπου ίση με 12 cmH<sub>2</sub>O. Μέχρι αυτό το σημείο τα σχήματα 13A και 13B είναι όμοια. Με την είσοδο των E.P.P. στην θωρακική τραχεία, αρχίζει η δυναμική συμπίεση των αεραγωγών (σκιαγραφημένη περιοχή ανάμεσα στις καμπύλες των Rds και Ruaw) και τα 2 σχήματα διαφοροποιούνται. Οι ολικές αντιστάσεις Raw αυξάνουν περισσότερο στο σχήμα 13A σε σχέση με το σχήμα 13B και αυτό οφείλεται στην συμπίεση του τμήματος ανάμεσα στα E.P.P. και ο θωρακικό στόμιο της τραχείας (T.O.) δηλ. σε αύξηση των Rds.

Η περαιτέρω αύξηση της Ppl συνοδεύεται από περιφερικότερη μετακίνηση των E.P.P. και αύξηση των Raw και Rds. Το όριο μετά το οποίο οι Raw και Rds αυξάνονται σε απόλυτη αναλογία με την αύξηση της Ppl, αντιστοιχεί στην  $\dot{V}_{\text{max}}$  και την σταθεροποίηση των E.P.P. Περαιτέρω αύξηση της Ppl δεν συνοδεύεται από αύξηση της εκπνευστικής ροής και δεν μετακινεί περιφερικότερα τα E.P.P. Η σύγκριση των σχημάτων 13A και 13B δίνει μια εικόνα της έκτασης της δυναμικής συμπίεσης των αεραγωγών και του βαθμού της συμπίεσης που απαιτείται, για να εμποδισθεί περαιτέρω αύξηση της εκπνευστικής ροής. Η γραμμή (1) του σχήματος 13B τέμνει την καμπύλη της ροής σε τιμή ίδια με την  $\dot{V}_{\text{max}}$  του σχήματος 13A. Έτσι φαίνεται ότι στο σχήμα 13B επιτυγχάνεται ροή ίση με την  $\dot{V}_{\text{max}}$  του σχήματος 13A, με τιμή Ppl μικρότερη από την αντιστοιχη του σχήματος 13A. Η περαιτέρω αύξηση της Ppl δεν επηρεάζει την ροή στο σχήμα 13A, ενώ συνεχίζει να αυξάνει την ροή στο σχήμα 13B.

Από την σύγκριση των 2 σχημάτων προκύπτει επίσης, ότι στην περίπτωση του σχήματος 13A (συμπιέσιμοι αεραγωγοί) ο περιορισμός της ροής (επίτευξη  $\dot{V}_{\text{max}}$ ) και η σταθεροποίηση των E.P.P., συνοδεύεται από γρήγορη αύξηση του Rds, ενώ οι Rus δεν αλλάζουν. Αντίθετα, στην περίπτωση του σχήματος 13B (μη συμπιέσιμοι αεραγωγοί), δεν έχουμε εμφάνι-

ση  $\dot{V}_E \max$  και σταθεροποίηση των E.P.P. Εδώ με την αύξηση της Ppl και την συνεχώς περιφερικότερη μετακίνηση των E.P.P. αυξάνουν οι Rds και μειώνονται ελαφρά οι Rus.

### Εντόπιση και σημεία κλινικής εφαρμογής των E.P.P.

Σε φυσιολογικά άτομα, με τη μείωση του πνευμονικού όγκου, τα E.P.P. μετακινούνται από τους μεγάλους αεραγωγούς περιφερικότερα. Οι Macklem & Wilson<sup>15</sup> υποστήριξαν ότι μέχρι χαμηλούς όγκους (25% της VC), τα E.P.P. σταθεροποιούνται κάπου μεταξύ λοβαίων και τμηματικών βρόγχων. Σε ακόμη χαμηλότερους πνευμονικούς όγκους, τα E.P.P. μετακινούνται σε μικρότερους αεραγωγούς. Σε ασθενείς με βρογχίτιδα και εμφύσημα, τα E.P.P. δεν μετακινούνται πέραν των λοβαίων βρόγχων. Στην περίπτωση αυτή, η πρόωγη σταθεροποίηση των E.P.P., οδηγεί σε πρόωγη εμφάνιση της  $\dot{V}_E \max$  και περιορισμό της εκπνευστικής ροής.

Αναφορικά με την σχέση της εντόπισης των E.P.P. με εκείνη "του καταρράκτη" που αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, τα E.P.P. πρέπει να βρίσκονται επί ή προς τα πάνω (upstream) της περιοχής του "καταρράκτη"<sup>18</sup>. Εάν τα E.P.P. βρίσκονται επί του "καταρράκτη", η Ptm' πρέπει να είναι ίση με το μηδέν (εφ' όσον εξ' ορισμού στα E.P.P. η ενδαιλική πίεση είναι ίση με την περιβάλλουσα Ppl). Όμως μηδενική Ptm' έχουν μόνο λεπτού τοιχώματος σωλήνες. Γι' αυτό δεν φαίνεται να τα E.P.P. να βρίσκονται επί, αλλά πάνω (upstream) από τον "καταρράκτη". Οι Macklem & Wilson<sup>15</sup> έδειξαν ότι μετά την επίτευξη της  $\dot{V}_E \max$ , η διατοιχωματική πίεση Ptm της ενδοθωρακικής τραχείας μειώνεται συνεχώς (γίνεται πιο αρνητική) με την αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας. Αυτό συνεπάγεται ότι η τραχεία βρίσκεται κάτω (downstream) του "καταρράκτη". Επομένως ο "καταρράκτης" σε φυσιολογικά άτομα βρίσκεται ανάμεσα στους τμηματικούς βρόγχους και την τραχεία.

Σύμφωνα με την θεωρία του "καταρράκτη"<sup>18</sup> σε ένα δεδομένο όγκο η ροή συνεχίζει να αυξάνει, με την αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας, μέχρις ότου η διατοιχωματική πίεση σε κάποιο σημείο των αεραγωγών φθάσει την οριακή τιμή Ptm' η οποία είναι ικανή να περιορίσει την ροή. Η  $\dot{V}_E \max$  δίδεται από την εξίσωση:

$$\dot{V}_E \max = \frac{Pel - Ptm'}{Rs} (1)$$

Σύμφωνα με την θεωρία των E.P.P.<sup>16</sup> η αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας μετακινεί τα E.P.P. από το στόμα προς τις κυψελίδες. Η σταθεροποίηση των E.P.P. συνδέεται με την εμφάνιση της  $\dot{V}_E \max$ , που δίδεται από την εξίσωση:

$$\dot{V}_E \max = \frac{Pel}{Rus} (2)$$

Οι εξισώσεις (1) και (2) είναι παρόμοιες, εκτός από την παράλειψη της Ptm' στην (2). Και οι δύο αναλύσεις είναι εφαρμόσιμες, με τα δικά της η κάθε μια πλεονεκτήματα. Η θεωρία του "καταρράκτη" επιτρέπει τον υπολογισμό της παραμέτρου Ptm', που μπορεί να δώσει πληροφορίες για την αυξημένη ή μειωμένη τάση των αεραγωγών για σύγκλιση και για το μέγεθος του τόνου των λείων μυϊκών ινών. Η θεωρία των E.P.P. έχει τον πλεονέκτημα των λιγότερων παραδοχών και της ευκολότερης μέτρησης των Rus σε σχέση με τις Rs.

Συμπερασματικά το φαινόμενο του περιορισμού της εκπνευστικής ροής με την εμφάνιση της  $\dot{V}_E \max$ , οφείλεται, σύμφωνα με την θεωρία του "καταρράκτη"<sup>18</sup>, στην επίτευξη της οριακής διατοιχωματικής πίεσης Ptm' σε κάποιο σημείο των αεραγωγών, ενώ σύμφωνα με την θεωρία των E.P.P.<sup>16</sup> στην σταθεροποίησή τους.

Σε φυσιολογικά άτομα, η μόνη περίπτωση που εφαρμόζονται τα E.P.P., είναι κατά τη διάρκεια του βήχα, όπου μεγαλύτερη σημασία έχει η απόχρεμψη παρά ο αερισμός. Η δυναμική συμπίεση των ενδοθωρακικών αεραγωγών είναι ουσιαστικός παράγοντας του αποτελεσματικού βήχα, εφ' όσον δημιουργεί ροή αέρα υψηλής κινητικής ενέργειας, ικανής να μετακινήσει υλικά από τα τοιχώματα των αεραγωγών<sup>15,22</sup>. Ο βήχας είναι αναποτελεσματικός σε αεραγωγούς που δεν εμφανίζουν συμπίεση. Από αυτό προκύπτει ότι η θέση των E.P.P. έχει μια επιπλέον σημασία: ο βήχας είναι αποτελεσματικός μόνο σε περιοχές κεντρικότερα (downstream) από τα E.P.P.<sup>16</sup>.

Αναφέρθηκε ότι σε φυσιολογικά άτομα, σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους, τα E.P.P. βρίσκονται σε μεγάλους αεραγωγούς και μετακινούνται περιφερικότερα με την μείωση των πνευμονικών όγκων. Επομένως ο βήχας, αναλόγως του πνευμονικού όγκου στον οποίο παράγεται, είναι αποτελεσματικός σε διαφορετικά επίπεδα του τραχειοβρογχικού δένδρου. Συνεχόμενος βήχας, χωρίς μεσολάβηση εισπνοής, τείνει να καθαρίσει προοδευτικά "βαθύτερα" τμήματα των αεραγωγών. Σε ασθενείς με βρογχίτιδα και εμφύσημα, όπου τα E.P.P. ίσως ποτέ δεν μετακινούνται πέραν των λοβαίων βρόγχων, ο βήχας δεν είναι αποτελεσματικός στην απομάκρυνση των εκκρίσεων από τους μικρότερους αεραγωγούς<sup>13</sup>. Βρογχογραφία κατά τη διάρκεια βήχα σε ασθενείς με βρογχεκτασίες δείχνει ότι οι βρογχεκτασικοί σάκκοι δεν υπόκεινται σε συμπίεση<sup>17</sup>.

### IV. Η θεωρία της ταχύτητας κύματος (Wave Speed)

Η θεωρία αυτή που διατυπώθηκε το 1977 από τους Dawson και Elliott<sup>24</sup> στηρίχθηκε σε προηγούμε-

νες μελέτες ροής ρευστών μέσω ελαστικών αγωγών των Griffiths<sup>26,27</sup> και Oates<sup>28</sup> και είχε ήδη εφαρμοσθεί επιτυχώς στη ροή των ούρων μέσω της ουρήθρας.

Βασική αρχή της θεωρίας<sup>24</sup> είναι η ακόλουθη: Σε αγωγούς με ελαστικά τοιχώματα, η ροή περιορίζεται όταν σε κάποιο σημείο του αγωγού η τοπική ταχύτητα ροής (flow velocity) φθάσει μια οριακή τιμή και εξισωθεί με την τοπική ταχύτητα μετάδοσης του κύματος πίεσης (wave speed). Το κύμα αυτό προκύπτει από την αλληλεπίδραση της ακτινικής δύναμης επαναφοράς του ελαστικού τοιχώματος του αγωγού και της αξονικής δύναμης αδράνειας του ρευστού, αντιστοιχεί δε στο σφυγμικό κύμα της αιματικής ροής. Το σημείο του περιορισμού της ροής είναι σημείο στένωσης του αγωγού και λέγεται "choke point". Η ταχύτητα μετάδοσης του κύματος πίεσης εξαρτάται από την ελαστικότητα του αγωγού και την πυκνότητα του ρευστού σύμφωνα με τον τύπο:

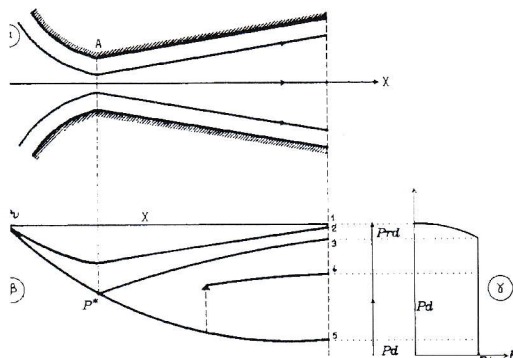
$$U_w = \left( \frac{Y}{\rho} \right)^{1/2}$$

όπου:  $U_w$  = ταχύτητα μετάδοσης του κύματος πίεσης,  $Y$  = ελαστικός συντελεστής της εγκάρσιας διατομής του αγωγού και  $\rho$  = πυκνότητα του ρευστού.

Ο τύπος αυτός επαληθεύεται με ακρίβεια στην μετάδοση του σφυγμικού κύματος στις αρτηρίες.

Ο περιορισμός της ροής βάσει της θεωρίας της ταχύτητας κύματος είχε ήδη εφαρμοσθεί επιτυχώς σε δύο μηχανικές καταστάσεις: α) ροή αερίου μέσω άκαμπτου αγωγού με στένωση σε κάποιο σημείο του και β) ροή ύδατος σε ανοιχτό υδραυλικό κανάλι<sup>24</sup>.

Το σχήμα 14α παρουσιάζει ροή αερίου μέσα από άκαμπτο αγωγό με στένωση στο σημείο Α. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της ροής. Ενώ η ροή είναι σταθερή σε όλο το μήκος του αγωγού, η ταχύτητα είναι μεγαλύτερη στο στενότερο σημείο (στο σημείο με την μικρότερη εγκάρσια διατομή), που εν προκει-



**Σχήμα 14.** α) Ροή αερίου μέσα από άκαμπτο αγωγό με στένωση στο σημείο Α. β) Αντίστοιχη καταγραφή της ενδραυλικής πίεσης  $P$  κατά μήκος  $X$  του αγωγού.  $P_v$  = πίεση εισόδου (παραμένει σταθερή),  $P_d$  = πίεση εξόδου (σταδιακά μειώνεται από  $P_{d1}$  σε  $P_{d5}$ ). γ) Συνοδός καταγραφή της σχέσης πίεσης εξόδου  $P_d$  και ροής  $F$ . (Από Dawson και Elliot<sup>24</sup>, τροποποιημένο)

μένω είναι το σημείο Α. Συγχρόνως, σύμφωνα με την αρχή του Bernoulli, η ενδραυλική πίεση  $P$  είναι μικρότερη στο σημείο της μεγαλύτερης ταχύτητας δηλ. το σημείο Α.

Στο σχήμα 14β καταγράφεται η ενδραυλική πίεση κατά το μήκος  $X$  του αγωγού. Η πίεση εισόδου  $P_v$  είναι πάντα σταθερή, ενώ η πίεση εξόδου  $P_d$  είναι δυνατόν να ποικίλει, ανάλογα με την ροή. Έτσι λαμβάνονται οι καμπύλες 1, 2, 3, 4 και 5 που αντιστοιχούν σε πέντε σταδιακά μειούμενες διαφορετικές τιμές πίεσης εξόδου.

Στο σχήμα 14γ καταγράφεται η σχέση ροής  $F$  και πίεσης εξόδου  $P_d$  για όλο το εύρος τιμών μεταξύ  $P_{d1}$  και  $P_{d5}$ . Παρατηρείται ότι για τιμές  $P_d$  μικρότερες μιας οριακής τιμής  $P_{d*}$ , η ροή δεν μεταβάλλεται παρά την αύξηση της διαφοράς πίεσης, πρόκειται δηλαδή για φαινόμενο περιορισμού της ροής σε άκαμπτους αγωγούς και έχει βρεθεί ότι αυτό προκύπτει σε οριακή ταχύτητα ροής ίση με την ταχύτητα του ήχου.

Στην καμπύλη 1 (στην πραγματικότητα ευθεία) του σχήματος 14β, η πίεση εξόδου  $P_d$  είναι ίση με την πίεση εισόδου  $P_v$  και δεν υπάρχει ροή όπως φαίνεται και στο σχήμα 14γ.

Στην καμπύλη 3 όπου  $P_d < P_v$ , υπάρχει μια σχετικά χαμηλή ροή, ενώ η ταχύτητα σε όλο το μήκος του αγωγού είναι μικρότερη από την οριακή ταχύτητα του ήχου.

Στην καμπύλη 3 η πίεση εξόδου έχει μια οριακή τιμή  $P_{d*}$  που αντιστοιχεί και σε οριακή τιμή ροής  $F^*$ . Στο σημείο Α (choke point) η ενδραυλική πίεση έχει μια οριακή τιμή  $P^*$  και η ταχύτητα ροής είναι ίση με την ταχύτητα του ήχου. Επομένως κατά μήκος της καμπύλης 3 έχουμε υποηχητικές ταχύτητες εκτός από την περιοχή του "choke point", όπου η ταχύτητα είναι ίση ακριβώς με εκείνη του ήχου.

Στην καμπύλη 4 η περαιτέρω πτώση της  $P_d$  δεν επηρεάζει την ροή που παραμένει σταθερή στην οριακή τιμή  $F^*$ . Όμως, η ενδραυλική πίεση μετά το σημείο Α έως την έξοδο, δεν έχει ομαλή μεταβολή και παρουσιάζει μια απότομη αύξηση, που αντιστοιχεί στο κατακόρυφο βέλος του σχήματος 14β, και υποδηλώνει έντονα ενεργειακά φαινόμενα αιφνίδιας μετάπτωσης και υπέρ- σε υπο-ηχητικές ταχύτητες, που είναι δυνατόν να συμβούν κατά μήκος της ροής μετά το "choke point".

Στην καμπύλη 5 τέτοια φαινόμενα δεν παρατηρούνται, διότι η πολύ μεγάλη τοπική ταχύτητα ροής οδηγεί στην εμφάνιση των έντονων αυτών ενεργειακών μεταβολών σε μεγάλη απόσταση από το "choke point", δηλαδή μετά από την έξοδο του αγωγού, έτσι ώστε οι τιμές των ενδραυλικών πιέσεων να διαγράφουν μια ομαλή καμπύλη. Γνώρισμα της καμπύλης 5 είναι ότι μετά το "choke point", χαρακτηρίζεται από λίαν υπερηχητικές ταχύτητες.

Συμπερασματικά η ροή  $F$  μέσα σε άκαμπτους αγω-

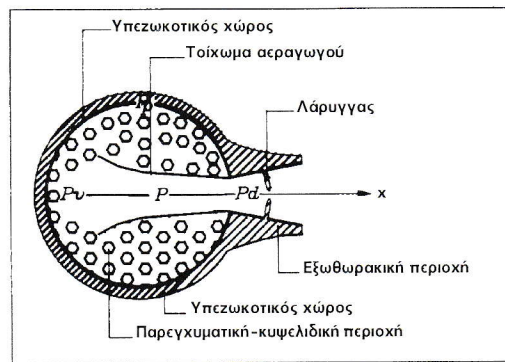
γούς αυξάνει με την αύξηση της διαφοράς πίεσης στον αυλό του αγωγού, έως ότου η ταχύτητα ροής εξισωθεί με την ταχύτητα του ήχου, γεγονός που συμβαίνει στο σημείο με την μικρότερη εγκάρσια διατομή δηλ. το "choke point". Μετά την επίτευξη της οριακής F+ προκύπτει περιορισμός της ροής και κάθε περαιτέρω πτώση της πίεσης εξόδου Pd δεν επηρεάζει την ροή.

Η περαιτέρω πτώση της Pd δεν επηρεάζει το profile κατανομής των ενδαυλικών πιέσεων πριν από το "choke point", ενώ σαφέστατα το τροποποιεί μετά το σημείο αυτό. Δηλαδή, αμέσως μετά το "choke point", η ενδαυλική πίεση μειώνεται και η ταχύτητα ροής είναι υπερηχητική. Πιο κάτω η ενδαυλική πίεση παρουσιάζει μια απότομη αύξηση και εν συνεχεία αυξάνει βαθμιαία προς την έξοδο. Επομένως η περιοχή ανάμεσα στο "choke point" και στο σημείο της απότομης αύξησης των πιέσεων (Σχ. 14β, βέλος) χαρακτηρίζεται από σχετικά χαμηλές πιέσεις και υψηλές ταχύτητες ροής, μεγαλύτερες από την ταχύτητα του ήχου. Σ' αυτό ακριβώς στηρίζεται και η φυσική εξήγηση του περιορισμού της ροής, δηλ. εφόσον η ταχύτητα ροής αμέσως μετά το "choke point" είναι μεγαλύτερη από την ταχύτητα κύματος, εν προκειμένω την ταχύτητα του ήχου, οι διαταραχές που συμβαίνουν κάτω από το "choke point" δεν μπορούν να μεταδοθούν πάνω από το "choke point". Η απότομη αύξηση των πιέσεων αποτελεί μηχανισμό απελευθέρωσης μεγάλων ποσών ενέργειας που προκύπτουν από τον περιορισμό της ροής.

Η θεωρία της ταχύτητας κύματος στον περιορισμό της ροής, που αναλύθηκε ήδη σε ροή αερίου μέσω άκαμπτου αγωγού με στένωση, επεκτάθηκε από τους Dawson & Elliott<sup>24</sup> και σε ροή μέσω ελαστικών αγωγών και ιδιαίτερα πνευμονικών αεραγωγών. Οι συγγραφείς<sup>24</sup> θεωρούν ότι το αναπνευστικό σύστημα έχει ένα αεραγωγό, του οποίου η συνολική εγκάρσια διατομή (εμβαδόν) σταδιακά μεταβάλλεται, από τις κυψελίδες προς την αρχή του αναπνευστικού συστήματος. Η συνολική εγκάρσια διατομή έχει πολύ μεγάλη τιμή κοντά στις κυψελίδες, μειώνεται και παίρνει την μικρότερη τιμή της μέσα στο θώρακα και κατόπιν αυξάνει πάλι προς την έξοδο<sup>29</sup> (Σχ. 15).

Η τιμή A της εγκάρσιας διατομής σε κάθε τμήμα του αεραγωγού είναι αποτέλεσμα της διαστέλλουσας πίεσης (distending pressure) B στο σημείο αυτό<sup>30</sup>. Ως διαστέλλουσα πίεση B ορίζεται η διαφορά της ενδαυλικής πίεσης P και της υπεζωκοτικής πίεσης Pp (Σχ. 15). Η διαστέλλουσα πίεση B διαφοροποιείται κατά μήκος X του αεραγωγού και επειδή όπως προαναφέρθηκε καθορίζει το εμβαδόν A της εγκάρσιας διατομής σε κάθε σημείο του αεραγωγού συμβολίζεται ως B (A, X). Είναι δε B (A, X) = P - Pp, που θεωρείται εξίσωση ελαστικότητας των αεραγωγών<sup>31</sup>.

Το σχήμα 16 αναφέρεται στην επίδραση της διαστέλλουσας πίεσης B επί του εμβαδού A της εγκάρ-



**Σχήμα 15.** Διάγραμμα του μοντέλου ενός αεραγωγού στο αναπνευστικό σύστημα (Φάση εκπνοής). (Από Dawson και Elliott<sup>24</sup>, τροποποιημένο)

σιας διατομής του αεραγωγού και στηρίζεται στην εξίσωση του Fry<sup>32,33</sup>:

$$B = Y_0 \cdot \left[ \frac{1 - A_0}{A_u} \right] \cdot \left[ -\frac{A_0}{A} + \frac{1 - A_0/A_u}{1 - A/A_u} \right]$$

όπου: Y<sub>0</sub> = ο ελαστικός συντελεστής του αεραγωγού

A<sub>0</sub> = το εκάστοτε εμβαδόν αναφοράς της εγκάρσιας διατομής του αεραγωγού.

A<sub>ok</sub> = η μικρότερη τιμή της εγκάρσιας διατομής του αεραγωγού

A<sub>u</sub> = η μεγαλύτερη τιμή της εγκάρσιας διατομής του αεραγωγού

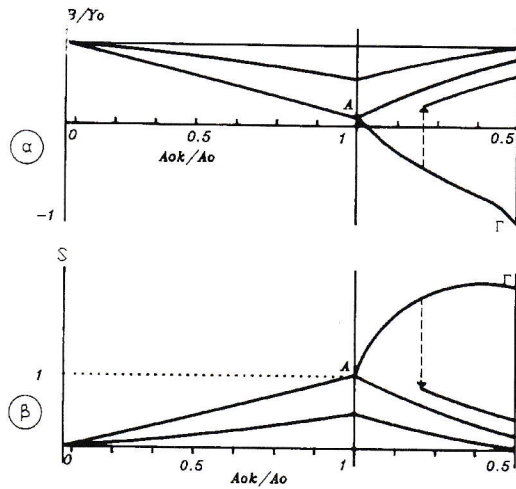
S = η σχέση της τοπικής ταχύτητας ροής Uf προς την τοπική ταχύτητα κύματος

$$U_w = (Y/P)^{1/2}$$

Δηλαδή

$$S = \frac{U_f}{U_w} = \frac{U_f}{(Y)^{1/2}}$$

Πιο αναλυτικά στο σχήμα 16α καταγράφεται η σχέση της διαστέλλουσας πίεσης B προς τον συντελεστή ελαστικότητας Y<sub>0</sub>, έναντι της μεταβλητής σχέσης A<sub>ok</sub>/A<sub>0</sub>, που δείχνει εντόπιση κατά μήκος του αεραγωγού με τον ακόλουθο τρόπο: η μείωση της A<sub>0</sub> από την πολύ μεγάλη (ουσιαστικά άπειρη) τιμή της κοντά στις κυψελίδες, στην ελάχιστη τιμή της A<sub>ok</sub>, αντιστοιχεί σε αύξηση του λόγου A<sub>ok</sub>/A<sub>0</sub> από το μηδέν στη μονάδα που φαίνεται στο αριστερό τμήμα της καταγραφής. Εν συνεχεία, η αύξηση της A<sub>0</sub> από την ελάχιστη τιμή της A<sub>ok</sub> στην υπολογισμένη διπλάσια τιμή της στο θωρακικό στόμιο (2A<sub>ok</sub>), αντιστοιχεί σε μείωση του λόγου A<sub>ok</sub>/A<sub>0</sub> από την μονάδα στο 0,5 που φαίνεται στο δεξιό τμήμα της καταγραφής. Το "choke point" βρίσκεται στην κάθετη γραμμή όπου A<sub>ok</sub>/A<sub>0</sub> = 1. Η περιοχή αριστερά του "choke point" αντιστοιχεί στο πάνω τμήμα του αεραγωγού, ενώ δεξιά του "choke point" στο κάτω τμήμα του αεραγωγού. Το κατακόρυφο διακεκομμένο βέλος δεξιά του "choke point" δείχνει την απότο-



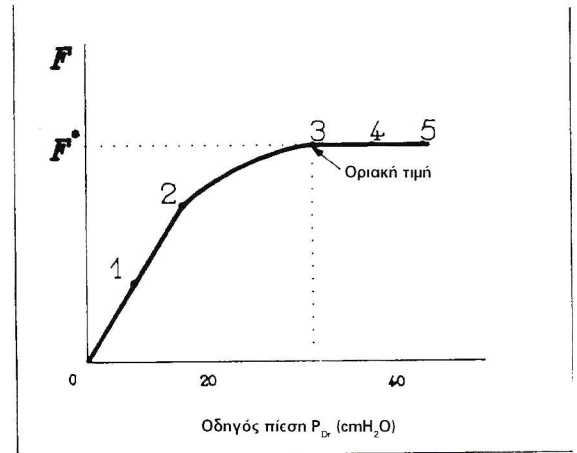
**Σχήμα 16.** α) Καταγραφή της σχέσης, της διαστέλλουσας πίεσης  $B$  προς τον συντελεστή ελαστικότητας  $Y_0$ , έναντι της μεταβλητής σχέσης  $A_{ok}/A_0$ . β) Αντίστοιχη καταγραφή της σχέσης της μεταβλητής  $S$  έναντι της μεταβλητής  $A_{ok}/A_0$ . (Από Dawson και Elliott<sup>24</sup>, τροποποιημένο)

μη αλλαγή που αναφέρεται ως ελαστικό τίναγμα (jump) των πιέσεων και συνοδεύεται από φαινόμενα απότομης ενεργειακής μεταβολής.

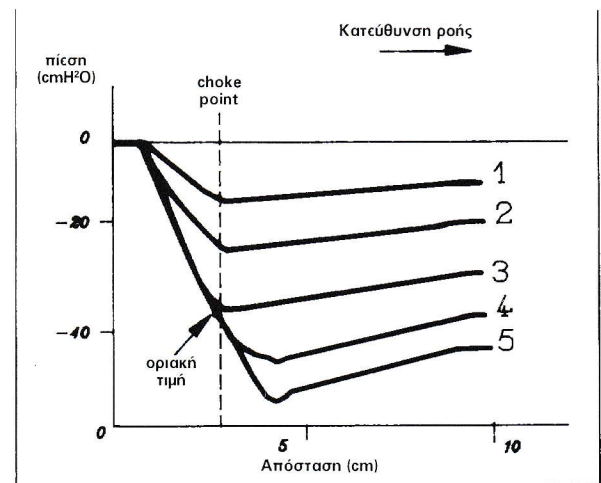
Το σχήμα 16β είναι μια συνοδός καταγραφή του σχήματος 16α και παρουσιάζει τη σχέση ανάμεσα στη μεταβλητή  $S$  (λόγος της τοπικής ταχύτητας ροής  $U_f$  προς την τοπική ταχύτητα κύματος  $U_w$ ), και την μεταβλητή  $A_{ok}/A_0$ . Το "choke point"  $A$  αντιστοιχεί σε τιμή  $S = 1$  δηλ. ταχύτητα ροής  $U_f$  ίση με την ταχύτητα κύματος  $U_w$ . Η καμπύλη  $ΑΓ$  είναι το μόνο τμήμα με  $S > 1$  δηλ. ταχύτητα ροής μεγαλύτερη από την ταχύτητα κύματος, ενώ οι καμπύλες κάτω από το σημείο έχουν  $S < 1$  δηλ. ταχύτητα ροής μικρότερη από την ταχύτητα κύματος. Στην περιοχή ανάμεσα στο "choke point" και το ελαστικό jump (κατακόρυφο βέλος) η ταχύτητα ροής είναι μεγαλύτερη από την ταχύτητα κύματος, ενώ κάτω από το ελαστικό jump, πέφτει απότομα σε τιμές μικρότερες από την ταχύτητα κύματος. Στην περίπτωση που το ελαστικό jump προκύπτει μετά την έξοδο του ελαστικού αγωγού, η ταχύτητα ροής εντός του αγωγού μεταβάλλεται ομαλά, από τιμές μικρότερες σε τιμές μεγαλύτερες της ταχύτητας κύματος. Αυτό αντιστοιχεί γραφικά στην καμπύλη  $ΑΓ$  του σχήματος 16β.

Οι Elliott και Dawson<sup>25</sup> επιβεβαίωσαν τη θεωρία της ταχύτητας κύματος στον περιορισμό της εκπνευστικής ροής, με πειράματα σε τραχείες πειραματόζων καθώς και σε τεχνητούς αεραγωγούς. Το σχήμα 17 παρουσιάζει τα αποτελέσματα από τα πειράματα σε μια τεχνητή τραχεία.

Στο σχήμα 17α που είναι μια καταγραφή της ροής  $F$  έναντι της οδηγού πίεσης  $P_{Dr}$ , η αύξηση της  $P_{Dr}$



**Σχήμα 17Α.** Καταγραφή της ροής  $F$  έναντι της οδηγού πίεσης  $P_{Dr}$ , σε τεχνητή τραχεία. (Από Elliott και Dawson<sup>25</sup>, τροποποιημένο)



**Σχήμα 17Β.** Καταγραφή της διατοιχωματικής πίεσης κατά μήκος μιας τεχνητής τραχείας. Οι καμπύλες 1, 2, 3, 4 και 5 είναι σταθερής ροής και οδηγού πίεσης και αντιστοιχούν στα σημεία 1, 2, 3, 4 και 5 του σχήματος 17α. (Από Elliott και Dawson<sup>25</sup>, τροποποιημένο)

συνοδεύεται από αύξηση της ροής (σημεία 1 και 2 της καμπύλης) έως ότου η ροή λάβει την οριακή τιμή  $F^*$  (σημείο 3 της καμπύλης). Μετά το σημείο αυτό προκύπτει περιορισμός της ροής και κάθε περαιτέρω αύξηση της οδηγού πίεσης δεν συνοδεύεται από αύξηση της ροής (σημεία 4 και 5 της καμπύλης).

Το σχήμα 17β είναι μια καταγραφή της διατοιχωματικής πίεσης κατά μήκος της τεχνητής τραχείας, για σταθερή ροή και οδηγού πίεση. Οι καμπύλες 1, 2, 3, 4 και 5 του σχήματος 17β είναι καμπύλες σταθερής ροής και οδηγού πίεσης και αντιστοιχούν στα σημεία 1, 2, 3, 4 και 5 του σχήματος 17α.

Το "choke point" είναι το στενότερο σημείο όπου

με την μικρότερη διατοιχωματική πίεση επιτυγχάνεται η μέγιστη οριακή ροή (καμπύλη 3). Η περαιτέρω αύξηση της οδηγού πίεσης (καμπύλες 4 και 5) δεν επηρεάζει τη γεωμετρία του αεραγωγού και την πίεση πάνω από το "choke point", ενώ αυτά μεταβάλλονται κάτω από το "choke point". Η πτώση της πίεσης κάτω από το σπάσιμο "choke point", ακολουθείται από απότομη αύξηση (jump), που αποτελεί μηχανισμό κατανάλωσης της επιπλέον προσφερόμενης ενέργειας (αύξηση της οδηγού πίεσης στις καμπύλες 4 και 5) χωρίς σύγχρονη αύξηση της ροής.

Οι Webster και συν.<sup>34</sup> το 1985 επανέλαβαν τα πειράματα των Elliott και Dawson<sup>25</sup> με μικρές τροποποιήσεις. Με πιο αναλυτικές μετρήσεις του profile της πίεσης κατά μήκος μιας τεχνητής τραχείας, επιβεβαίωσαν την θεωρία των Dawson και Elliott για τον περιορισμό της εκπνευστικής ροής από την ταχύτητα κύματος. Παρατήρησαν επίσης, ότι μαζί με τον περιορισμό της ροής προκύπτει και τοιχωματική κίνηση (ταλάντωση) που παράγει ήχο. Η ανάλυση της συχνότητας του ήχου από την ταλάντωση της μεμβράνης έδειξε ένα μοναδικό peak σε  $\approx 1$  KHZ. Ο ήχος είχε ένα αμιγή καθαρό τόνο, παρόμοιο με τον τόνο που προκύπτει από την ανάλυση του ήχου κατά την βίαιη εκπνοή φυσιολογικών ανθρώπων.

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των παρατηρήσεων σε τεχνητή τραχεία είναι η καταγραφή τοιχωματικής ταλάντωσης κάτω από το "choke point", ενώ παρόμοια δόνηση δεν παράγεται πάνω από το σημείο αυτό.

Συγκριτικά, με όλες τις προηγούμενες απόψεις, η αυστηρά υδραυλική θεώρηση του φαινομένου του περιορισμού της ροής κατά την δυναμική εκπνοή, πλεονεκτεί στο ότι εξηγεί τα συμβαίνοντα χωρίς παραδοχές και με βάση τις αρχές της σύγχρονης μηχανικής των ρευστών, οπωσδήποτε όμως το όλο θέμα παραμένει ανοικτό για παραπέρα διερεύνηση, δεδομένου ότι τα ερωτηματικά που παραμένουν αναπάντητα από όλες τις μέχρι σήμερα διατυπωθείσες θεωρίες είναι πολλά και με τεράστιο κλινικό ενδιαφέρον.

## 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.
16. Mead J., Turner J.M., Macklem P.T., Little J.B.: Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J. Appl. Physiol.* 1967, 22(1): 95–108.
17. Fraser R.G., Macklem P.T., Brown W.G.: Airway dynamics in bronchiectasis: a combined cinefluoroscopic and manometric study. *Am. J. Roentgenol.* 1965, 93: 821–835.
18. Howell J.B.L., Permutt S., Proctor D.F., Riley R.L.: Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. *J. Appl. Physiol.* 1961, 16: 71–76.
19. Mead J.: Volume displacement body plethysmograph for respiratory measurements in human subjects. *J. Appl. Physiol.* 1960, 15: 736–740.
20. Milic–Emili J., Mead J., Turner J.M., Glauser E.M.: Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J. Appl. Physiol.* 1964, 19: 207–211.
21. Permutt S., Howell J.B.L., Proctor D.F., Riley R.L.: Effect of lung inflation on static pressure–volume characteristics of pulmonary vessels. *J. Appl. Physiol.* 1961, 16: 64–70.
22. Ross B.B., Gramiak R., Rahn H.: Physical dynamics of the cough mechanism. *J. Appl. Physiol.* 1955, 8: 264–268.
23. Hyatt R.E., Wilcox R.E.: The pressure–flow relationships of the intrathoracic airway in man. *J. Clin. Invest.* 1963, 42: 29–39.
24. Dawson S.V., Elliot E.A.: Wave–speed limitation on expiratory flow – a unifying concept. *J. Appl. Physiol.* 1977, 43: 498–515.
25. Elliot E.A., Dawson S.V.: Test of wave–speed theory of flow limitation in elastic tubes. *J. Appl. Physiol.* 1977, 43:

- 516–522.
26. Griffiths P.J.: Urethral elasticity and micturition hydrodynamics in females. *Med. Biol. Eng.* 1969, 7: 201–215.
  27. Griffiths D.J.: Hydrodynamics of male micturition I and II. *Med. Biol. Eng.* 1971, 9: 581–596.
  28. Oates G.C.: Fluid flow in soft-walled tubes. *Med. Biol. Eng.* 1975, 13: 773–784.
  29. Weibel E.R.: Morphometry of the human lung. Berlin: Springer-Verlag 1963, pp. 123–125, 136–140.
  30. Hughes J.M.B., Jones H.A., Wilson A.G., Grant B.J.B., Pride N.B.: Stability of intrapulmonary bronchial dimensions during expiratory flow in excised lungs. *J. Appl. Physiol.* 1974, 37: 684–694.
  31. Mead J., Taskishima T., Leith D.: Stress distribution on lungs: a model of pulmonary elasticity. *J. Appl. Physiol.* 1972, 28: 596–608.
  32. Fry D.L.: A preliminary model for stimulating the aerodynamics of the bronchial tree. *Computers Biomed. Res.* 1968, 2: 111–134.
  33. Pardaens J., Van de Woestijne K.P., Clement J.: A physical model of expiration. *J. Appl. Physiol.* 1972, 33: 479–490.
  34. Webster R.M., Sawatzky R.P., Hoffstein V., Leblanc R., Hinchey M.J., Sullivan P.A.: Wall motion in expiratory flow limitation: choke and flutter. *J. Appl. Physiol.* 1985: 59(4): 1304–1312.

# Limitation of Expiratory Flow - Part 2

## The Equal Pressure Points and Wave Speed Theories

A. ANTHI<sup>1</sup>, P.K. BECHRAKIS<sup>2</sup>

### II. The theory of "Equal Pressure Points" (E.P.P.)

This theory was proposed by Mead, Turner, Macklem and Little<sup>16</sup> almost simultaneously with the waterfall theory which was analysed in Part 1 of this study. According to the authors, alveolar pressure  $P_{alv}$  is the driving pressure for expiratory flow in the airways. The relationship between  $P_{alv}$ , pleural  $P_{pl}$  and the elastic recoil pressure of the bronchial  $P_{el}$  is:  $P_{alv} = P_{pl} = P_{el}$ . Thus the driving pressure  $P_{alv}$  can be said to consist of two parts ( $P_{el}$ ,  $P_{pl}$ ) of which  $P_{el}$  is always positive and  $P_{pl}$  is negative during inspiration and mild expiration but during forced expiration it also becomes positive. Hence, the driving pressure  $P_{alv}$ , during forced expiration, is the sum of two positive pressures,  $P_{el}$  and  $P_{pl}$ .

The total pressure fall in the interior of the airways from the alveoli to the mouth (where it equals atmospheric pressure = 0) is equal to  $P_{alv}$ . Since  $P_{el}$  is a part of  $P_{alv}$ , a point must exist in the airways, where the pressure fall from the alveoli to this point is equal to  $P_{el}$ . At this point the intraluminal pressure is equal to  $P_{pl}$  provided  $P_{alv} - P_{el} = P_{pl}$ . The points in the airways where intraluminal pressure is equal to pleural ( $P_{pl}$ ), are called "equal pressure points" (E.P.P.)<sup>16</sup>. These points divide the distance from the alveoli to the mouth into two sections: a peripheral section, that is towards the alveoli (upstream) with  $P_{el}$  driving pressure and  $R_{us}$  resistance, and a central section, that is towards the mouth (downstream) with driving pressure equal to  $P_{pl}$  and  $R_{ds}$  resistance. It is obvious that intraluminal pressure at all points of the upstream section are smaller than  $P_{pl}$ .

Apart from their functional division into "central and peripheral" sections the airways are also classified anatomically into extrathoracic (oropharyngeal cavity, pharynx, larynx and upper trachea) and intrathoracic. In-

trathoracic airways consist of two parts: a) extrapulmonary (intrathoracic trachea and mainstem bronchi), b) intrapulmonary (lobal bronchi to distal bronchioles). Pressure surrounding the airways varies along the airways. Thus the surrounding pressure of the extrathoracic airways is approximately equal to the atmospheric ( $P_{atm}$ ) pressure of the endothoracic airways; extrathoracic airways have pleural pressure ( $P_{pl}$ ) and intrathoracic airways are calculated to have equal or slightly lower pressure than  $P_{pl}$ <sup>18,21</sup> (Fig. 11).

Transmural pressure  $P_{tm}$  at various points in the airways is the difference between intraluminal and surrounding pressure. According to the above, concerning the values of intraluminal and surrounding pressure, the following can be assumed:

$P_{tm}$  at all points of the upstream section is positive, since intraluminal pressure is greater than the atmospheric and the surrounding pressure. After this point and more centrally the  $P_{tm}$  becomes negative<sup>16</sup>.

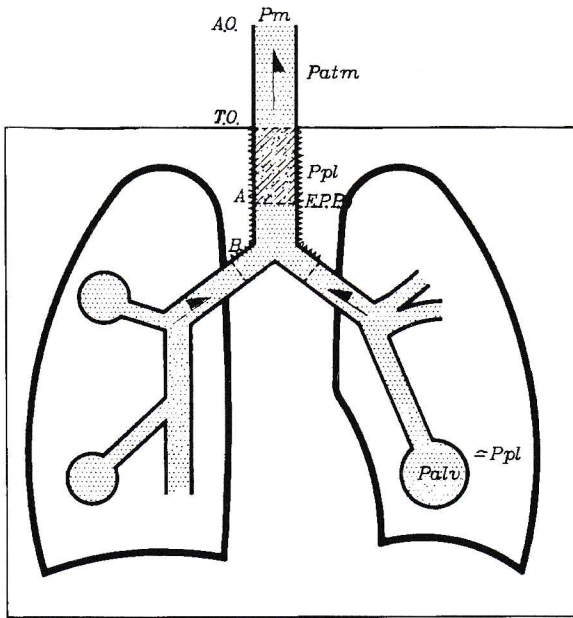
In conclusion E.P.P., wherever they are found, divide the airways into peripheral (upstream) section with positive  $P_{tm}$  and a central (downstream) section with positive  $P_{tm}$  in the extrapulmonary and intrapulmonary airways and negative  $P_{tm}$  elsewhere. Hence, each contraction of the airways during forced expiration can only occur in the central section of areas with negative  $P_{tm}$ .

"Equal pressure points" (E.P.P.) do not exist in the airways when the pleural pressure  $P_{pl}$  is negative (lower than atmospheric). This occurs during inspiration and mild expiration.

However, during forced expiration  $P_{pl}$  increases and when it equals atmospheric E.P.P. occurs, in this case exactly at the mouth (point AQ, Figure 11). A further rise in  $P_{pl}$  which gradually raises the expiratory flow moves the E.P.P. towards the periphery which is imperative so that the rise in  $P_{pl}$  may induce a rise in expiratory flow (in a stable bronchial volume). This occurs for the following reason: Expiratory  $\dot{V}_E$  is given by the equation:

<sup>1</sup>Onassis Cardiosurgery Center.

<sup>2</sup>Experimental Physiology Laboratory, Athens University



**Figure 11.** Diagram of the airways during strong expiration.  
 Pm = Pressure at the mouth = atmospheric = 0  
 Ppl = Pleural pressure  
 Palv = Alveolar pressure  
 A.O = Airway opening  
 T.O = Thoracic outlet  
 E.P.P. = Equal pressure points in the airway where intraluminal pressure is equal to pleural pressure (Ppl).  
 E.P.P. occur at the beginning of the airway (point A.O.) when Ppl becomes equal to Patm. Further increase in Ppl moves the E.P.P. further out. The passage of the E.P.P. from the thoracic outlet (point T.O.) marks the beginning of strong contraction of the airways.

$$\dot{V}_E = \frac{Pel}{Rus}$$

where Pel is the driving pressure of the upstream section and Rus the resistance of the section. Given that Pel is stable, in a stable bronchial volume, the only way that  $\dot{V}_E$  may be increased is by reducing Rus and this occurs when the length of the upstream section is reduced by moving the E.P.P. towards the alveoli. Each rise in Ppl however, is not followed continually by a rise in expiratory flow  $\dot{V}_E$ .

The equal volume pressure in flow curves, which Fry and Hyatt<sup>1,2,5,6</sup> introduced and Mead et al confirmed, show that the rise in Ppl is accompanied by a steady rise in expiratory flow ( $\dot{V}_E$  until maximum expiratory flow  $\dot{V}_{Emax}$  is reached. After this, a plateau is created (ie. steady expiratory flow) despite the rise in Ppl. The  $\dot{V}_E$  shown in the equation:

$$\dot{V}_{Emax} = \frac{Pel}{Rus}$$

has a stable value. Pel is also stable (since bronchial volume is stable), hence resistance in the upstream section is also stable. This means that since  $\dot{V}_{Emax}$  has been achieved, the length of the upstream section is stable and the E.P.P. are established in a particular position. So, the movement of E.P.P. towards the alveoli is accompanied by increase in expiratory flow, whereas their stabilisation results in appearance of  $\dot{V}_{Emax}$ .

Stabilisation of E.P.P. is achieved as follows: When Ppl rises above atmospheric pressure the E.P.P. move from the mouth (point A.O, Fig. 11) through the extrathoracic airways, towards the thoracic trachea (intrapulmonary airway) and here take a position i.e. point A (Fig. 11). The section between E.P.P. (A) and the thoracic opening of the trachea (point T.O. Fig. 11) has negative Ptm pressure and is collapsible.

A further rise in Ppl is accompanied by movement of E.P.P. towards the alveoli to position B (Fig. 11). The section between E.P.P. (point B) and the thoracic opening of the trachea (T.O.) has now lengthened and is under greater pressure because of increase in Ppl. In this way the resistance in the collapsible section increases and leads to E.P.P. stabilisation, when the increase is such that expiratory flow is restricted. The forced contraction of the airways begins with the transit of E.P.P. from the thoracic opening of the trachea, whereas the restriction of the expiratory flow and the appearance of  $\dot{V}_{Emax}$  is paralleled by the stabilisation of E.P.P.

A more analytical approach to the fall in pressure from the alveoli to the E.P.P. (ie. Pel) leads to the conclusion that this is due on the one hand to loss from friction on the airway walls Pfr and on the other hand to the acceleration transfer from the inhaled air Pca<sup>16,23</sup>. Pfr consists of Pla for the linear flow and Ptut for the turbulent flow. Hence Pel = Pca + Pfr = Pca + Pla + Ptut. The same applies to resistance in the upstream section i.e., Rus = Rca + Rla + Rtu.

The component Pel pressure depends on the geometry of the airways, the natural characteristics of the expired air and the type of flow and are given by the following equation:

$$Pca \sim \frac{1 \cdot \rho \cdot \dot{V}^2}{(D_{exp})^4} \quad (1)$$

$$Pla \sim \frac{L \cdot \mu \cdot \dot{V}}{D^4} \quad (2)$$

$$Ptut \sim \frac{L \cdot \mu^{0.25} \cdot \rho^{0.75} \cdot \dot{V}^{1.75}}{D^{4.75}} \quad (3)$$

- where ca = acceleration transfer
- la = linear flow
- tu = flow turbulence
- L = airway length
- D = airway diameter
- μ = viscosity

$\rho$  = air density

Resistance in the upstream section ( $R_{us} = R_{ca} + R_{fr}$ ) depends on the lung volume, thus the component which depends on friction is low in high bronchial volumes and increases gradually as volume decreases. Conversely, the component which is due to acceleration transfer plays a greater role in high bronchial volumes.

The authors developed the E.P.P. theory in an effort to interpret the phenomenon of limitation of the expiratory flow. Equal volume pressure-flow curves, recorded in experimental studies in humans<sup>19,20</sup> were similar to those of Fry and Hyatt<sup>1,2,5,6</sup>. Figure 12 shows a pressure-flow curve at 65% VC volume<sup>16</sup>.

Curve (a) represents a pressure - flow curve with no airway compression. It is based on the equation  $P_{alv} = K_1 \cdot \dot{V} + K_2 \cdot \dot{V}^2$  where  $K_1$  and  $K_2$  are linear components and turbulent flow resistance. Curve (b) is based on the experimental measurements.

Point A at the intersection of curve (b) and curve (a) represents in Ppl values approximately 12 cm H<sub>2</sub>O and from this point onwards the dynamic compression of the airways starts. At this point the Pto is equal to the Ppl.

The driving pressure of the peripheral (upstream) section  $P_{el}$ , is the horizontal distance between lines (d) and (e) which are at right angles to the Ppl axis at values -9,6 cmH<sub>2</sub>O and 0 respectively.

The value  $P_{el}$  for the specific stable bronchial volume (65% of VC) is stable at 9,6 cmH<sub>2</sub>O.

The driving pressure from the alveoli to the mouth  $P_{alv}$ , which is equal to  $P_{el} + P_{pl}$  is represented by the horizontal distance between the vertical line (d) and the curve (b).

Driving pressure  $P_{to}$  for the extra thoracic airways (from the thoracic opening of the trachea to the mouth) is the horizontal distance between line (e) and curve (c). The authors recorded pressure-flow curves from

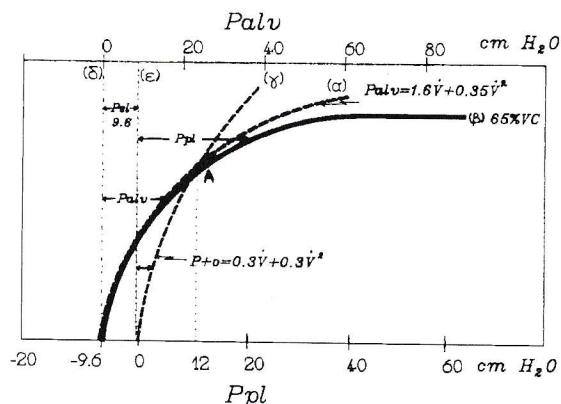


Figure 12. Pressure-flow curve in 65% volume of VC. (From Mead et al<sup>16</sup>, modified).

various bronchial volumes and concluded that the phenomenon of limitation of the expiratory flow (appearance of  $\dot{V}_{E\max}$ ) appears in volumes of up to 70% VC<sup>16</sup>.

The same pressure-flow curves were used by the authors<sup>16</sup> to divide changes in flow resistance into various airway sections as Ppl increases. The following figures 13A and 13B are based in figure 12.

On the vertical axis, resistance as well as flow  $\dot{V}$  are registered. Total resistance  $R_{aw}$  is analysed into its components: resistance in the section peripheral to E.P.P. ( $R_{us}$ ), in the section central to E.P.P. ( $R_{ds}$ ) and the upper extrathoracic airways ( $R_{uaw}$ ).

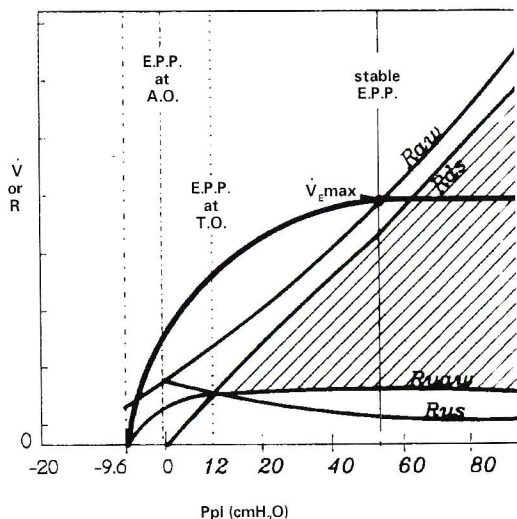
The flow curve in figure 13A shows  $\dot{V}_{E\max}$  and is curve (b) in figure 12. It refers to collapsible airways and also to medium and low bronchial volumes. The flow curve in figure 13B does not show  $\dot{V}_{E\max}$  and is curve (a) in figure 12. It refers to rigid (non-collapsible) airways and also to high bronchial volumes.

Resistance in various sections of the airways is caused by the relationship between relative driving pressure in each section and flow which is similar in all sections.

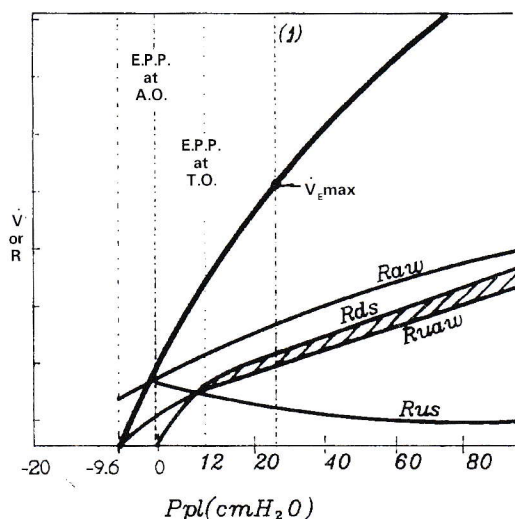
Figures 13A and 13B show that E.P.P. appear at the mouth (O.A.), when Ppl becomes equal to atmospheric = 0. They move towards the periphery by the increase in Ppl and are found at the thoracic opening of the trachea (T.O.) when Ppl becomes approximately equal to 12 cmH<sub>2</sub>O. Up to this point figures 13A and 13B are similar. When the E.P.P. enter the thoracic trachea the dynamic compression of the airways (shaded area between curves of  $R_{ds}$  and  $R_{uaw}$ ) begins and the two figures differ. Total resistance  $R_{aw}$  increases more in figure 13A as compared to figure 13B and this is due to compression of the section between the E.P.P. and the thoracic opening of the trachea (T.O.), that is, an increase in  $R_{ds}$ .

A further increase of Ppl is accompanied by a more peripheral movement of E.P.P. and increase in  $R_{aw}$  and  $R_{ds}$ . The point after which  $R_{aw}$  and  $R_{ds}$  increase in absolute coordination with the increase in Ppl, corresponds to  $\dot{V}_{E\max}$  and stabilisation of E.P.P. Further increase in Ppl is not followed by increase in expiratory flow and does not move the E.P.P. A comparison of figures 13A and 13B shows the extent of dynamic compression of the airways and the degree of compression required to prevent further rise in expiratory flow. Line (1) in figure 13B intersects the flow curve at the same value as  $\dot{V}_{E\max}$  in figure 13A, with a smaller Ppl value than that in figure 13A. Further rise in Ppl does not influence flow in figure 13A, whereas in figure 13B it continues to raise the flow.

Comparison of the two figures also shows, that in the case of figure 13A (collapsible airways) limitation of flow ( $\dot{V}_{E\max}$ ) and stabilisation of E.P.P. is accompanied by a rapid rise in  $R_{ds}$  whereas  $R_{us}$  do not change.



**Figure 13A.** Recording of flow  $\dot{V}$  and resistance P against Ppl in collapsible airways and in low and medium lung volumes. (From Mead et al<sup>16</sup>, modified)



**Figure 13B.** Recording of flow  $\dot{V}$  and resistance R against Ppl, in non-collapsible airways and in high lung volumes. (From Mead et al<sup>16</sup>, modified)

Conversely, in figure 13B (non-collapsible airways), there is no appearance of  $\dot{V}_{Emax}$  or stabilisation of E.P.P. In this case with the increase in Ppl and the continual peripheral movement of E.P.P., Rds increase and Rus slightly decrease.

**Identification and clinical applications of E.P.P.**

In normal individuals, E.P.P. move more peripherally away from large airways when bronchial volume falls.

Macklem and Wilson<sup>15</sup> support that in low volumes (25% of VC), the E.P.P. stabilise somewhere between lobar and segmental bronchi. In lower bronchial volumes the E.P.P. move to smaller airways. In patients with bronchitis and emphysema, the E.P.P. do not move past the lobar bronchi. In this case the quick stabilisation of E.P.P. leads to early  $\dot{V}_{Emax}$  appearance and the limitation of expiratory flow.

In reference to the relationship between identification of E.P.P. and the "waterfall" which was analysed in Part I, the E.P.P. should be found in the upstream section above the "waterfall"<sup>8</sup>. If the E.P.P. are found in the waterfall then the Ptm' must be equal to zero (provided that, by definition, intraluminal pressure at the E.P.P. is equal to the surrounding Ppl). However, only airways with thin walls have zero Ptm', thus E.P.P. do not seem to exist in the upstream section of the waterfall. Macklem and Wilson<sup>15</sup> showed that after  $\dot{V}_{Emax}$  is achieved the intraluminal pressure Ptm of the endotracheal trachea falls continually (becomes more negative) with the increase in expiratory effort. This is due to the trachea being found downstream from the waterfall. Thus the waterfall in normal individuals is found between the segmental bronchi and the trachea.

According to the waterfall theory<sup>8</sup>, in a given volume, a flow continues to increase, with the increase in expiratory effort, until intraluminal pressure at some point in the airways, reaches the maximum Ptm' value which is sufficient to limit the flow. The  $\dot{V}_{Emax}$  may be given by the following equation:

$$\dot{V}_{Emax} = \frac{Pel - Ptm'}{Rs} \quad (1)$$

According to the E.P.P. theory<sup>16</sup> the rise in expiratory effort moves the E.P.P. from the mouth towards the alveoli. The stabilisation of E.P.P. is accompanied by the appearance of  $\dot{V}_{Emax}$ , which is represented by the equation:

$$\dot{V}_{Emax} = \frac{Pel}{Rus} \quad (2)$$

Equations (1) and (2) are similar, apart from the absence of Ptm' in (2). Both are applicable, each with its own advantages. The waterfall theory allows the Ptm parameter to be calculated, which may give information on the increasing or decreasing tendency of airway collapse and tone of smooth muscle fibres. The E.P.P. theory has the advantage of less and simpler Rus measurement, as compared to Rs.

In conclusion, the phenomenon of limitation of the expiratory flow with the appearance of  $\dot{V}_{Emax}$ , according to the "waterfall" theory, is due to achievement of maximum transmural Ptm' at some point in the airways, whereas according to the E.P.P. theory it is due to their stabilisation.

In normal individuals the only case in which E.P.P.

apply is during coughing, when expectoration is of greater importance than ventilation. The dynamic compression of the endothoracic airways is essential for a successful cough, provided it creates a high energy air flow, sufficient to move material from the airway walls<sup>15,22</sup>. The cough is unsuccessful in airways which are not collapsible. Hence, it can be seen that the position of E.P.P. has an additional role to play: coughing is successful only in areas downstream from the E.P.P.<sup>16</sup>.

It has been mentioned that in normal individuals at high bronchial volumes, the E.P.P. are found in large airways and move peripherally as bronchial volume decreases. Thus coughing, depending on the bronchial volume where it is produced, is successful at various levels of the tracheobronchial tree. A continuous cough without intervening inspiration tends to progressively clean "deeper" sections of the airways. In patients with bronchitis and emphysema, where the E.P.P. possibly never move past the lobar bronchi, the cough is not efficient in moving the secretions from the smaller airways<sup>13</sup>. Bronchography during coughing in patients with bronchiectasis shows that bronchiectatic sacs do not collapse<sup>17</sup>.

### The wave speed theory

This theory, proposed in 1977 by Dawson and Elliott, was based on previous fluid flow studies on elastic conductors by Griffiths<sup>26,27</sup> and Oates<sup>28</sup> and had already been successfully used on the flow of urine via the urethra.

The basic principle of the theory<sup>24</sup> is as follows: In conductors with elastic walls, flow is limited when at some point in the conductors the local flow velocity reaches an upper limit value and equals the local pressure wave speed. This wave occurs because of the interrelationship of the radial recoil strength of the conductor's elastic walls and the axial inertia strength of the liquid and in addition it is equivalent to pulse wave in the blood flow. The point of flow limitation is a narrowing point in the conductor and is called a "choke point". The speed of pressure wave transfer depends on the elasticity of the conductor and the density of the liquid according to the equation:

$$Uw = \left( \frac{Y}{p} \right)^{1/2}$$

where:  $Uw$  = transfer speed of pressure wave,  $Y$  = elastic co-efficient of a cross-section of the airway, and  $p$  = density of the liquid.

This equation is verified in the transfer of the pulse wave in the arteries.

The resistance to flow, based on the wave speed theory, has already been successfully tested in two mechanical situations: a) air flow via rigid conductor

with narrowing at some point and b) water flow in open hydraulic channel<sup>25</sup>.

Figure 14a shows air flow in a rigid conductor with narrowing at point A. The arrows show the direction of flow. Although the flow is steady along the conductor, the speed is greater at the narrowest point (smallest cross-section) which is the case in point A. Simultaneously, according to Bernoulli's principle, intraluminal pressure  $P$  is at the point of greatest speed, ie. point A.

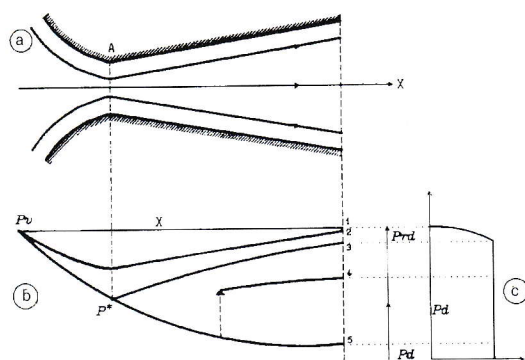
In figure 14b intraluminal pressure for length  $X$  of the conductor is recorded. Inflow pressure  $P_v$  is always steady, whereas outflow pressure  $P_d$  may vary, according to the flow. Thus curves 1, 2, 3, 4 and 5 represent five gradually decreasing outflow pressure values.

In figure 14C the relationship between flow  $F$  and outflow pressure  $P_d$  is recorded for all values between  $P_{d1}$  and  $P_{d5}$ . It can be observed that for all values of  $P_d$  lower than a  $P_{d}$  limit value, the flow does not change despite the increase in pressure difference, in other words, the phenomenon of flow limitation in rigid conductors exists and it has been found that this occurs when upper limit speed flow equals the speed of sound.

In curve 1 (in reality linear) of figure 14B, the outflow pressure  $P_d$  is equal to inflow pressure  $P_v$  and there is no flow as shown in figure 14C.

In curve 3 outflow pressure is at upper limit  $P_{d}$  which is equivalent to upper limit flow value  $F^*$ . At point A (choke point) intraluminal pressure has a upper limit value of  $P^*$  and the flow speed is equal to the speed of sound. Hence for the entire of curve 3 speed is sub-sonic, except for the choke point, where the speed is exactly equal to sonic.

In curve 4 a further fall in  $P_d$  does not effect flow which remains stable at upper limit value  $F^*$ . However, intraluminal pressure from point A to the exit, does not



**Figure 14.** a) Air flow in a rigid conductor with narrowing at point A. b) Respective recording of intraluminal  $P$  along the length  $X$  of the airway.  $P_v$  = inflow pressure (remains stable),  $P_d$  = outflow pressure (gradually falls from  $P_{d1}$  to  $P_{d5}$ ). c) Simultaneous recording of the relationship between outflow pressure  $P_d$  and flow  $F$ . (From Dawson and Elliot<sup>24</sup>, modified)

change gradually but rises abruptly, shown by the vertical arrow in figure 14b, and indicates strong energy phenomena of sudden displacement and hyper and hypersonic speeds which may occur along the flow after choke point.

In figure 5 such phenomena are not seen because the high local flow speed leads to the appearance of these strong energy changes at a greater distance from the choke point, such that intraluminal pressure values trace a smooth curve. Curve 5 is characterised by extremely hyper-sonic speeds after the choke point.

In conclusion flow  $F$ , in rigid conductors, increases with the increase in pressure difference in the tube of the conductor, until the flow speed equals that of sound, which occurs at the choke point. After upper limit  $F^*$  is achieved flow is limited and any further fall in exit pressure  $P_d$  does not influence flow.

Further fall in  $P_d$  does not influence the distribution profile of intraluminal pressure choke point, whereas it certainly modifies it after this point. That is, immediately after choke point, intraluminal pressure falls and the flow speed is hyper-sonic. Further down intraluminal pressure presents a sudden rise and gradually increases towards the exit. Hence, the area between choke point and the point of abrupt pressure rise (Fig. 14b, arrow) is characterised by relatively low pressure and flow speeds higher than the speed of sound. The explanation of flow limitation is based on this, in other words as flow speed after the choke point is greater than wave speed. In this case, the speed of sound, the turbulence below choke point cannot be transferred above this point. The abrupt pressure rise becomes a mechanism for freeing large quantities of energy created by the restriction of flow.

The wave speed theory in flow limitation, which has already been analysed in air flow through a rigid conductor with constriction, was extended by Dawson and Elliott<sup>24</sup> to flow through elastic conductors and in particular bronchial airways. The authors<sup>24</sup> believe that the respiratory system has one airway, whose total cross section (surface) gradually changes, from the alveoli towards the entrance of the respiratory system. The total cross section is much greater near the alveoli, falls to its minimum value in the thorax and then rises again towards the exit<sup>29</sup> (Fig. 15).

Value  $A$  in the cross section in each section of the airway is the result of distending pressure  $B$  at this point<sup>30</sup>. The difference between intraluminal pressure  $P$  and pleural pressure  $P_p$  is defined as the distending pressure  $B$  (Fig. 15). Distending pressure  $B$  alters over length  $X$  of the airway, and since as previously mentioned, it establishes area  $A$  of the cross section of each point of the airway, it is represented as  $(A, X)$ . Thus  $B(A, X) = P - P_p$  is the elasticity equation of the

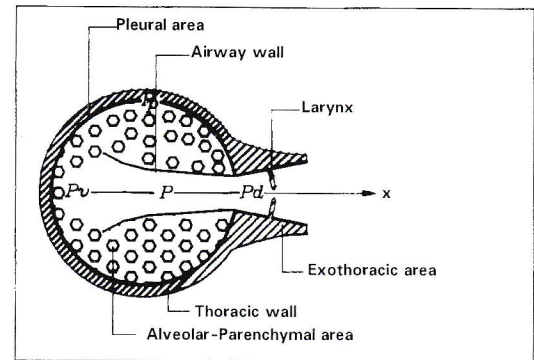


Figure 15. Diagram of a model airway in the respiratory system (expiratory stage). (From Dawson and Elliot<sup>24</sup>, modified)

airways<sup>31</sup>.

Figure 16 refers to the effect of distending pressure  $B$  on the airway and is based on Fry's equation<sup>32,33</sup>:

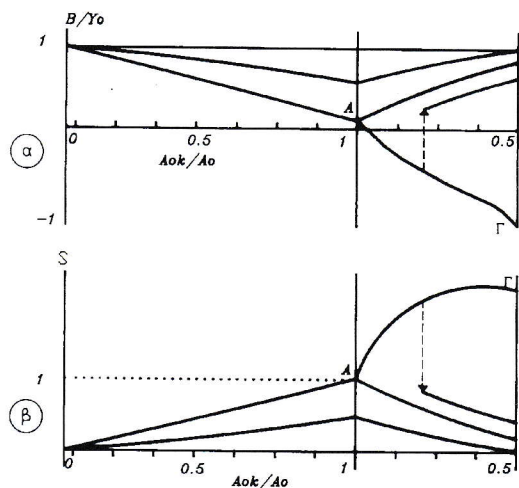
$$B = Y_0 \cdot \left[ \frac{1 - A_0}{A_u} \right] \cdot \left[ -\frac{A_0}{A} + \frac{1 - A_0/A_u}{1 - A/A_u} \right]$$

where:  $Y_0$  = the elastic co-efficient of the airway  
 $A_0$  = individual areas of airway cross sections  
 $A_{ok}$  = the least value of airway cross section  
 $A_u$  = the greatest value of airway cross section  
 $S$  = the relationship between local flow speed  $U_f$  and the local wave speed  $U_w = (Y/P)^{1/2}$

That is

$$S = \frac{U_f}{U_w} = \frac{U_f}{(Y/P)^{1/2}}$$

Figure 16a shows in more detail the relation of the distending pressure  $B$  to the co-efficient of elasticity  $Y_0$ , plotted against the changing relationship  $A_{ok}/A_0$ , which can be identified in the whole airway in the following manner: the fall in  $A_0$  from a very high (infinite) value near the alveoli, to the lowest value  $A_{ok}$  corresponds to a rise in the ratio  $A_{ok}/A_0$  from zero to the value shown in the left section of the recording. Following this, the rise in  $A_0$  from the least  $A_{ok}$  value to its calculated double value at the thoracic outlet ( $2A_{ok}$ ) is equivalent to a fall in the ratio  $A_{ok}/A_0$  from 1 to 0.5 shown in the right section of the recording. The choke point is on the vertical line where  $A_{ok}/A_0 = 1$ . The area to the left of the "choke point" is equivalent to the upper section of the airway, whereas the area to right of the choke point represents the lower section of the airway. The vertical broken arrow to the right of the choke point shows the abrupt change which is referred to as elastic pressure jump and is



**Figure 16.** a) Recording of the relationship between distending pressure B and the coefficient of elasticity  $Y_0$ , against relationship  $A_{ok}/A_0$ . b) Respective recording of the relationship between S and changing  $A_{ok}/A_0$ . (From Dawson and Elliott<sup>24</sup>, modified)

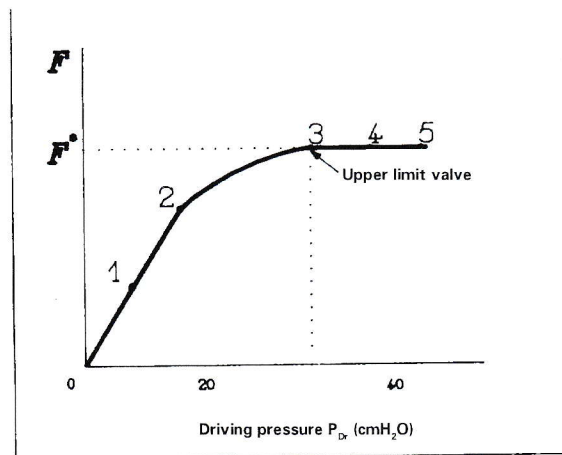
accompanied by sudden energy change phenomena.

Figure 16B is a simultaneous recording of figure 16a and shows the relationship between variable S (ratio of local flow speed  $U_f$  against local wave speed  $U_w$ , and variable  $A_{ok}/A_0$ . Choke point A corresponds to the value  $S = 1$ , that is, flow speed  $U_f$  equal to the wave speed  $U_w$ . Curve AC is the only section with  $S > 1$ , i.e., flow speed greater than the wave speed, whereas curves below this point have a value of  $S < 1$ , i.e., flow speed smaller than wave speed. In the area between choke point and the elastic jump (vertical arrow) the flow speed is greater than the wave speed, whereas below the elastic jump, it falls suddenly to values lower than the wave speed. In cases where the elastic jump is found after the exit of the elastic conductor, the flow speed in the conductor changes gently, from lower to higher values compared to the wave speed. This is graphically presented by curve AC in figure 16b.

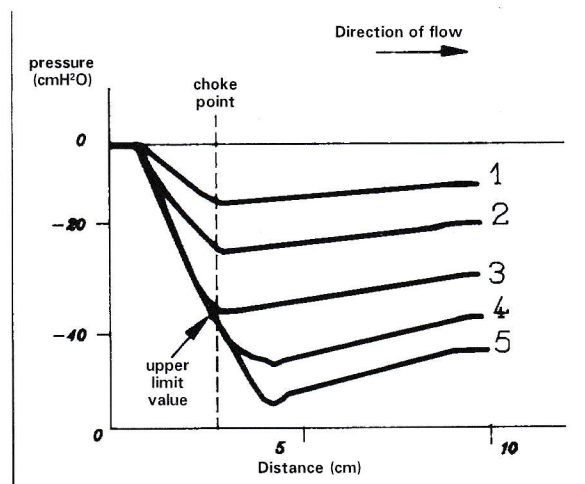
Elliott and Dawson<sup>25</sup> confirmed the theory of wave speed in the limitation of expiratory flow, with experiments in the trachea of experimental animals and also in artificial air conductors. Figure 17 shows the results from experiments in an artificial trachea.

In figure 17a, which is a recording of flow F against the driving pressure  $P_{Dr}$ , the rise in  $P_{Dr}$  is accompanied by a rise in flow (points 1 and 2 in the curve) until the flow reaches upper limit value  $F^*$  (point 3 in the curve). After this point there is a limitation of flow and a further rise in the driving pressure is not accompanied by a rise in flow (points 4 and 5 in the curve).

Figure 17b is a recording of the steady flow and



**Figure 17a.** Recording of flow F against driving pressure  $P_{Dr}$ , in artificial trachea. (From Elliott and Dawson<sup>25</sup>, modified)



**Figure 17b.** Recording of intrawall pressure along artificial trachea. Curves 1, 2, 3, 4 and 5 are stable flow and driving pressure correspond to points 1, 2, 3, 4 and 5 in figure 17a. (From Elliott and Dawson<sup>25</sup>, modified)

driving pressure in intraluminal pressure along the artificial trachea. Curves 1, 2, 3, 4 and 5 in figure 17b are steady flow driving pressure curves and correspond to points 1, 2, 3, 4 and 5 in figure 17a.

Choke point is the narrowest point where, with the least intraluminal pressure, the greatest upper limit flow is achieved (curve 3). A further rise in driving pressure (curves 4 and 5) does not effect the geometry of the airway or pressure above choke point which are changeable below choke point. A fall in pressure below choke point is followed by a sudden jump which is a consumption mechanism for additional available energy (rise in driving pressure in curves 4 and 5) without simultaneous rise in flow.

In 1985 Webster et al<sup>34</sup> repeated Elliott and Dawson's<sup>25</sup> experiments with minor alterations. They confirmed Dawson and Elliott's theory of limitation of the expiratory flow by the wave speed, with analytical measurement of the pressure profile over the length of the artificial trachea. They also observed that together with the limitation of flow there is also a wall movement (vibration) which produces sound. Analysis of the sound frequency from the vibration of the membrane shows a single peak at  $\approx 1$  KHZ. The sound had an entirely clear tone, similar to the one produced during forced expiration in normal individuals.

A particular characteristic of the observation in artificial trachea is the recording of wall vibrations below choke point, whereas similar vibrations are not observed above this point. In comparison to the previous opinions presented, the strictly hydraulic theory of flow limitation during dynamic expiration, has the advantage to explain the events without making assumptions but based on the principles of current fluid mechanics. However, the entire subject remains open to further investigation, given that there remain many, both theoretically and clinically, interesting questions to be answered.

## 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.
16. Mead J., Turner J.M., Macklem P.T., Little J.B.: Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J. Appl. Physiol.* 1967, 22(1): 95-108.
17. Fraser R.G., Macklem P.T., Brown W.G.: Airway dynamics in bronchiectasis: a combined cinefluoroscopic and manometric study. *Am. J. Roentgenol.* 1965, 93: 821-835.
18. Howell J.B.L., Permutt S., Proctor D.F., Riley R.L.: Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. *J. Appl. Physiol.* 1961, 16: 71-76.
19. Mead J.: Volume displacement body plethysmograph for respiratory measurements in human subjects. *J. Appl. Physiol.* 1960, 15: 736-740.
20. Milic-Emili J., Mead J., Turner J.M., Glauser E.M.: Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J. Appl. Physiol.* 1964, 19: 207-211.
21. Permutt S., Howell J.B.L., Proctor D.F., Riley R.L.: Effect of lung inflation on static pressure-volume characteristics of pulmonary vessels. *J. Appl. Physiol.* 1961, 16: 64-70.
22. Ross B.B., Gramiak R., Rahn H.: Physical dynamics of the cough mechanism. *J. Appl. Physiol.* 1955, 8: 264-268.
23. Hyatt R.E., Wilcox R.E.: The pressure-flow relationships of the intrathoracic airway in man. *J. Clin. Invest.* 1963, 42: 29-39.
24. Dawson S.V., Elliot E.A.: Wave-speed limitation on expiratory flow - a unifying concept. *J. Appl. Physiol.* 1977, 43: 498-515.
25. Elliott E.A., Dawson S.V.: Test of wave-speed theory of flow limitation in elastic tubes. *J. Appl. Physiol.* 1977, 43: 516-522.
26. Griffiths P.J.: Urethral elasticity and micturition hydrodynamics in females. *Med. Biol. Eng.* 1969, 7: 201-215.
27. Griffiths D.J.: Hydrodynamics of male micturition I and II. *Med. Biol. Eng.* 1971, 9: 581-596.
28. Oates G.C.: Fluid flow in soft-walled tubes. *Med. Biol. Eng.* 1975, 13: 773-784.
29. Weibel ER.: Morphometry of the human lung. Berlin: Springer-Verlag 1963, pp. 123-125, 136-140.
30. Hughes J.M.B., Jones H.A., Wilson A.G., Grant B.J.B., Pride N.B.: Stability of intrapulmonary bronchial dimensions during expiratory flow in excised lungs. *J. Appl. Physiol.* 1974, 37: 684-694.
31. Mead J., Taskishima T., Leith D.: Stress distribution on lungs: a model of pulmonary elasticity. *J. Appl. Physiol.* 1972, 28: 596-608.
32. Fry D.L.: A preliminary model for stimulating the aerodynamics of the bronchial tree. *Computers Biomed. Res.* 1968, 2: 111-134.
33. Pardaens J., Van de Woestijne K.P., Clement J.: A physical model of expiration. *J. Appl. Physiol.* 1972, 33: 479-490.
34. Webster R.M., Sawatzky R.P., Hoffstein V., Leblanc R., Hinchey M.J., Sullivan P.A.: Wall motion in expiratory flow limitation: choke and flutter. *J. Appl. Physiol.* 1985: 59(4): 1304-1312.

## Η συμμετοχή του αναπνευστικού στην νόσο του Wegener Ανάλυση 19 περιστατικών

Σ. ΠΑΠΙΡΗΣ<sup>1</sup>, Μ. ΜΑΝΟΥΣΑΚΗΣ<sup>2</sup>, Δ. ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗΣ<sup>3</sup>, Φ. ΣΟΤΣΙΟΥ<sup>4</sup>, Μ. ΜΑΝΙΑΤΗ<sup>1</sup>,  
Σ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ<sup>1</sup>, Χ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ<sup>2</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελετήσαμε 19 ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένη και κλινικά συμβατή νόσο του Wegener, με σκοπό να κατανοήσουμε τη φύση και τη συχνότητα των κλινικών, απεικονιστικών, ενδοσκοπικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών της. Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό ήταν βασικά βήχας και αιμόπτυση, ενώ σπανιότερα παρατηρήθηκαν πλευριτικό άλγος, δύσπνοια και συριγμός. Τα συχνότερα ακτινολογικά ευρήματα ήταν όζοι, με ή χωρίς τήξη, περιβρογχικά και κυψελιδικά διηθήματα πιο συχνά οφειλόμενα σε κυψελιδική αιμορραγία. Η αξονική τομογραφία ανεδείχθη ανώτερη της απλής ακτινογραφίας θώρακος και επέτρεψε την αποκάλυψη ολόκληρου του ακτινολογικού φάσματος της νόσου αποτελουμένου από 11 διαφορετικά ακτινολογικά ευρήματα. Εξίσου ευρύ και ποικίλο ανεδείχθη και το ιστοπαθολογικό φάσμα της νόσου. Εκτός από κοκκίωμα, αγγειΐτιδα και νέκρωση, που ανευρέθησαν σε όλους τους ασθενείς, παρατηρήθηκαν κυψελιδική αιμορραγία σε τέσσερις ασθενείς, πνευμονικά έμφρακτα σε δύο ασθενείς, εστιακή ινωποιός κυψελιδίτιδα σε 2 ασθενείς, διάχυτη σε έναν, αποφρακτική βρογχιολίτιδα σε δύο και φλεγμονή του υπεζωκότα σε τέσσερις ασθενείς. Βρογχοσκόπηση έγινε σε όλους τους ασθενείς και απέκλυσε σε έναν ενδοτραχειακή ανάπτυξη, σε έναν πολυποειδή μάζα στον αριστερό στελεχιαίο και σε τέσσερις διάχυτα οιδηματώδη, φλεγμαίνοντα και εξελκώμενο βρογχικό βλεννογόνο. Η νόσος ήταν συνήθως πολυσυστηματική ενώ πέντε ασθενείς δεν παρουσίαζαν νεφρική εντόπιση. Όλοι οι ασθενείς απάντησαν στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Τρεις απεβίωσαν, δύο από την νόσο και ένας από άλλη αιτία. Συμπέρασμα: Η νόσος του Wegener παρουσιάζεται με εξαιρετικά ποικίλλο κλινικό, απεικονιστικό και συνοδό ιστοπαθολογικό φάσμα από το αναπνευστικό σύστημα. Πρώιμη διάγνωση και άμεση έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση της νόσου.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1995)41-51

### Εισαγωγή

Η κοκκιωματώση του Wegener (K.W.) είναι σπάνια νόσος που χαρακτηρίζεται στην γενικευμένη της μορφή,

κλινικά και παθολογοανατομικά από την εξής τριάδα: 1. Κοκκιωματώδη νέκρωση και ελκωτική φλεγμονώδη εξεργασία του αναπνευστικού και των εσωτερικών οργάνων, 2. Νεκρωτική – κοκκιωματώδη γενικευμένη αγγειΐτιδα και 3. Μια συνήθως εστιακή νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα<sup>1</sup>. Απουσία της νεφρικής συμμετοχής ορίζει την περιορισμένη μορφή της νόσου, η οποία από ορισμένους συγγραφείς, θεωρείται αρχικό της στάδιο<sup>2</sup>.

Ο πνεύμονας αποτελεί το συχνότερα προσβαλ-

<sup>1</sup>Πνευμονολογική Κλινική και <sup>2</sup>Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. <sup>3</sup>Τμήμα Υπολογιστικής Τομογραφίας Γεν. Νοσοκ. "Γ. Χατζηκώστα". <sup>4</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Νοσ. "Ευαγγελισμός".

λόγμενο όργανο και σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρο-  
σιάζουν προσβολή είτε του πνεύμονα είτε του ανω-  
τέρου αναπνευστικού ή και των δύο<sup>3</sup>. Η Κ.Υ. επι-  
πλέον ξεχωρίζει από τις άλλες αγγειίτιδες, ακριβώς  
λόγω της συνήθως βαρείας και επιθετικής συμμετοχής  
του αναπνευστικού<sup>4</sup>.

Στην κλινική πράξη, η συμβατή διάγνωση πρέπει  
να επιβεβαιώνεται με ανοικτή βιοψία πνεύμονα ή και  
βιοψία νεφρού και να στηρίζεται επιπλέον στην ερ-  
γαστηριακή ανίχνευση αντισωμάτων κατά κυτταρο-  
πλάσματος ουδετεροφίλων (c-ANCA). Τα ιστολογικά  
ευρήματα της ανοικτής βιοψίας πνεύμονα όμως μπορεί  
να είναι εξαιρετικά ποικίλα, διότι εκτός από τα κύρια  
και διαγνωστικά ευρήματα όπως η παρεγχυματική  
νέκρωση, η αγγειίτιδα και τα κοκκιώματα, τα οποία  
μπορεί και να μην συνυπάρχουν ταυτόχρονα, μπορεί  
να παρατηρηθεί ένα ευρύ συνοδό φάσμα ιστολογι-  
κών αλλοιώσεων<sup>5</sup>. Τα συνοδά αυτά ευρήματα, περι-  
λαμβάνουν διάμεση ή/και ενδοκυψελική ίνωση, κυψε-  
λιδική αιμορραγία, ηωσινοφιλικές διηθήσεις, χρόνια ορ-  
γανοποιό πνευμονία, οξεία ή χρόνια αποφρακτική ή  
θηλακιδώδη βρογχιολίτιδα<sup>5</sup> και σπανιότερα πυλαία ή  
μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια<sup>6</sup>.

Προφανώς, ένα τόσο ευρύ φάσμα ιστολογικών  
ευρημάτων στους ασθενείς με Κ.Υ., συνεπάγεται και  
ένα εξίσου ευρύ φάσμα ακτινολογικών εκδηλώσεων<sup>7</sup>.  
Από την άλλη πλευρά, σπανιότερα η ακτινογραφία  
θώρακος μπορεί να είναι τελείως αρνητική, για μήνες  
ή χρόνια, πριν από την ολοκληρωμένη ανάπτυξη της  
κλινικής εικόνας, παρεμποδίζοντας έτσι την διασαφή-  
νιση της διάγνωσης<sup>8</sup>. Σήμερα είναι πλέον ευρέως απο-  
δεκτό, ότι η αξονική τομογραφία (Α.Τ.) μπορεί να  
παίξει μείζονα ρόλο στην εκτίμηση των ασθενών με  
διάχυτες, διηθητικές πνευμονοπάθειες<sup>9</sup>. Η Α.Τ. έχει το  
πλεονέκτημα ότι είναι μέθοδος μη επεμβατική, επι-  
τρέπει καλύτερη χαρτογράφηση της κατανομής και  
της έκτασης των παρεγχυματικών βλαβών, ενώ πα-  
ράλληλα επιτρέπει την εκτίμηση ολοκλήρου του πνευ-  
μονικού παρεγχύματος. Επιπλέον, σε ποικιλία πνευ-  
μονικών νόσων, η Α.Τ. συχνά αποκαλύπτει χαρακτη-  
ριστικές εικόνες, εκεί όπου η ακτινογραφία θώρακα  
εμφανίζει φυσιολογικά ή μη ειδικά ευρήματα<sup>9</sup>.

Από την άλλη πλευρά, ένα τόσο ευρύ και ποικι-  
λόμορφο ιστοπαθολογικό φάσμα της νόσου από το  
αναπνευστικό δεν μπορεί να μη σημαίνει ποικιλομορ-  
φία και των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Η κα-  
τανόηση της ποικιλομορφίας της κλινικής εικόνας της  
νόσου του Wegener μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο  
και, σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά της ευρήματα,  
μπορεί να βοηθήσει τον κλινικό γιατρό στην επίτευξη  
πρώιμης διάγνωσης.

Σε αυτή τη μελέτη επιχειρείται μια ανασκοπική  
εκτίμηση της κλινικής εικόνας, των ακτινολογικών ευ-  
ρημάτων, της ιστοπαθολογικής και της βρογχοσκοπι-  
κής εικόνας σε 19 ασθενείς με αποδεδειγμένη Κ.Υ.,

που διαγνώσθηκαν μέσα στα τελευταία πέντε χρόνια  
στην Παθολογική και Πνευμονολογική Κλινική του Πα-  
νεπιστημίου Ιωαννίνων. Η ποικιλομορφία της κλινικής  
και ακτινολογικής εικόνας της νόσου προέκυψε ότι  
πηγάξει από το εξαιρετικά ποικίλο ιστοπαθολογικό  
της φάσμα. Η βρογχοκεντρική εντόπιση αποκαλύ-  
φθηκε σε όλο το εύρος της.

## Ασθενείς και Μέθοδοι

Μελετήσαμε την κλινική εικόνα, τις αξονικές το-  
μογραφίες, ακτινογραφίες θώρακος, τα βρογχοσκο-  
πικά, λειτουργικά και βιοπτικά ευρήματα σε 19 ασθε-  
νείς με Κ.Υ., 13 άνδρες και έξι γυναίκες, ηλικίας 15  
έως 75 ετών. Τα στοιχεία των ασθενών, η προσβολή  
διαφόρων ιστών και οργάνων, η κλινική εικόνα, οι  
τίτλοι των c-ANCA καθώς και η απάντηση στην थे-  
ραπεία αναφέρονται στον πίνακα 1.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε αξονική τομογραφία  
με DR2 somaton scanner. Η εξέταση ρουτίνας περι-  
λάμβανε αλληπάλληλες τομές πάχους 8 mm σε δια-  
στήματα 1 cm από την κορυφή του πνεύμονα μέχρι  
το διάφραγμα. Η υψηλής ευκρίνειας εξέταση περι-  
λάμβανε τομές πάχους 2 ή 3 mm. Για την ανίχνευση  
της μεσοθωρακικής και πυλαίας λεμφαδενοπάθειας,  
χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Όλες οι ει-  
κόνες αναλύθηκαν στα πνευμονικά και στα "μεσο-  
θωρακικά παράθυρα". Τα ακτινολογικά ευρήματα των  
ασθενών μας στην Α.Τ. καθώς και οι αποτυχίες της  
απλής ακτινογραφίας παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Βρογχοσκόπηση έγινε σε όλους τους ασθενείς με  
βρογχοσκόπιο Olympus P 200 είτε στη φάση έναρξης  
της νόσου είτε στην υποτροπή (σε ένα ασθενή). Λει-  
τουργικός έλεγχος ο οποίος περιελάμβανε καμπύλη  
ροής-όγκου, FEV1, FVC, MIF50, MEF50, MEF25, FRC  
(με διάλυση ηλίου) καθώς και διάχυση μονοξειδίου του  
άνθρακα με την μέθοδο της μιας αναπνοής (sbDLCO)  
έγινε σε 8 ασθενείς.

Ανοικτή βιοψία πνεύμονα έγινε σε 10 ασθενείς,  
ενδοβρογχική σε έξι, διαβρογχική σε ένα, τραχείας σε  
ένα, νεφρού σε εννέα, άνω αεραγωγών σε πέντε,  
ωτός σε ένα, δέρματος σε τρεις και κροταφικής αρ-  
τηρίας σε ένα.

Αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος των  
ουδετεροφίλων (ANCA) ανιχνεύθηκαν με έμμεσο ανο-  
σοφθορισμό σε όλους τους ασθενείς. Ως υπόστρω-  
μα, χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα κοκκιόκυτταρα μο-  
νιμοποιημένα με αιθανόλη, όπως έχει περιγραφεί<sup>10</sup>. Η  
δοκιμασία εθεωρείτο θετική όταν εμφανιζόταν κοκ-  
κιώδης φθορισμός του κυτταροπλάσματος του ουδε-  
τεροφίλου<sup>10</sup>. Αυτός ο τύπος ANCA αντισωμάτων, έχει  
υψηλή ευαισθησία για την Κ.Υ. και υψηλοί τίτλοι των  
c-ANCA έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με τη δρα-  
στηριότητα της νόσου<sup>11,12</sup>. Τα βιοπτικά ευρήματα όλων  
των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 3. Όλοι οι

Πίνακας 2. ΣΥΝΟΨΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΩΝ 19 ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΪΪΔΑ WEGENER ΟΠΩΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

α/α	Στρογγυλές σκιάσεις	Κοιλότητες	Περιβρογχικά διηθήματα	Σημείο αγγειΐτιδας	Κυψελιδικά διηθήματα	Συμμετοχή τραχείας	Διάμεσο πρότυπο	Συμμετοχή λεμφαδένων	Νόσος υπεζωκοτ.	Όζοι με τροφο-δοτούν αγγείο	Σφηνοειδείς σκιάσεις	Αποτυχίες ακτινογραφ.
1	+(μ)											0
2	+(μ)		+	+	+					+		3
3*	(μ) + (π)	+							+		2	
4	+(π)	+(ππ)	+		+					+		2
5			+									0
6	+(μ)								+		+	0
7				+	+		+					2
8					+							0
9			+		+	+	+					2
10												-
11	+(π)	+(ππ)			+				+(α)			0
12	+(μ)											0
13							+	+				1
14	+(μ)	+							+			0
15	+(μ)		+		+				+(α)		+	2
16			+							+		1
17					+				+(α)			0
18			+							+		2
19	+(μ)											0

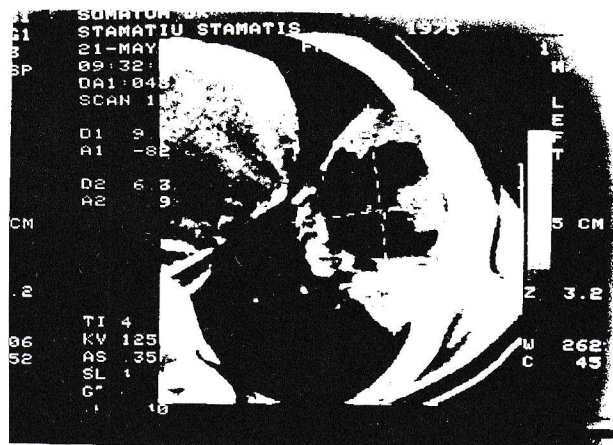
CT = υπολογιστική τομογραφία, Ro αποτυχίες = ο αριθμός των ευρημάτων τα οποία η απλή ακτινογραφία απέτυχε να φανερώσει μ: μονήρες, π: πολλαπλό, (ππ): παχυτοιχωματικές κοιλότητες. \*: Ο ασθενής No 3 είχε αρχικά ένα μόνο όζο, που εξαιρέθηκε χειρουργικά, και μεταγενέστερα εμφάνισε πολλαπλούς με ή χωρίς τήξη. α: άμφω.

ασθενείς (εκτός από δύο) θεραπεύτηκαν με το πρωτόκολλο των National Institutes of Health USA (NIH) όπως αυτό έχει καθοριστεί για συστηματικές αγγειΐτιδες<sup>3</sup>.

**Αποτελέσματα**

Στρογγύλες σκιάσεις ήταν το πλέον σύνηθες ακτινολογικό εύρημα και παρατηρήθηκε σε 10 από τους

19 ασθενείς, σε τέσσερις από τους οποίους ανευρέθη κεντρική διαύγαση (σπηλαιοποίηση) (Εικ. 1). Το μέγεθος των στρογγύλων σκιάσεων εκυμαίνετο από λιγότερο του 1 cm έως 9 cm διάμετρο. Σε τρεις ασθενείς, οι στρογγύλες σκιάσεις ήταν πολλαπλές (Εικ. 2). Οι κοιλότητες, ήταν παχυτοιχωματικές με ακανόνιστο εσωτερικό τοίχωμα σε τρεις αρρώστους ενώ ήταν λεπτοτοιχωματική σε ένα άρρωστο. Σχεδόν όλες οι στρογγύλες σκιάσεις εντοπιζονταν περιφερικά και



**Εικόνα 1.** Αξονική τομογραφία μιας στρογγυλής παχυτοιχωματικής κοιλότητας, περίπου 9 cm διαμέτρου, εντοπιζόμενη στον αριστερό κάτω λοβό (Ασθενής No 3).



**Εικόνα 2.** Αξονική τομογραφία του ασθενούς No 3 σε φάση υποτροπής της νόσου. Πολλαπλοί όζοι με ή χωρίς τήξη ( ) και υποψία περιβρογχικών διηθημάτων (†).

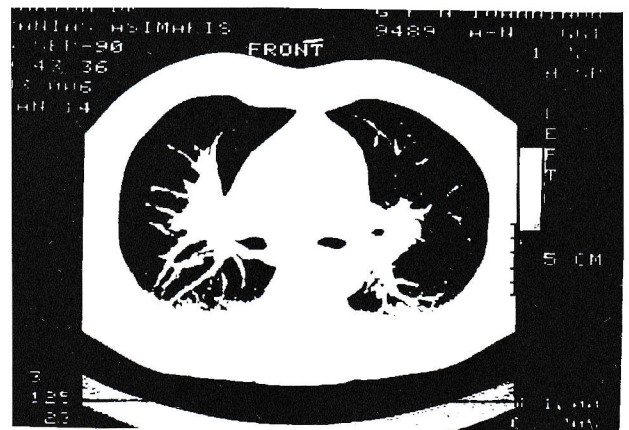
Πίνακας 3. ΚΥΡΙΑ ΒΙΟΠΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ 19 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ WEGENER

α/α	Πνεύμονα	Βρόγχου	Νεφρού	Άνω αεραγωγών	Ωτός	Κροταφικής-Δέρματος
1	Νεκρωτική αγγειίτιδα	Μη ειδική φλεγμονή		Υπερώσιμη ειδική φλεγμονή		
2	Κοκκιωματώδης νέκρωση Αγγειίτιδα					
3	Κοκκιωματώδης νέκρωση Αγγειίτιδα	Στένωση αριστερού στελεχιαίου βρόγχου Κοκκίωμα		Ρινικού βλεννογόνου: μη ειδική φλεγμονή		
4	Αγγειίτιδα, κυψελιδική αιμορραγία, DIP*		Σπειραματονεφρίτιδα			
5	Κοκκιωματώδης νέκρωση Αγγειίτιδα		Διάμεση νεφρίτιδα Σπειραματονεφρίτιδα	Ρινικού βλεννογόνου: κοκκιωματώδης φλεγμονή		Λευκοκυτταστική αγγειίτιδα
6	Αγγειίτιδα, έμφρακτα		Σπειραματονεφρίτιδα			
7			Σπειραματονεφρίτιδα			
8	Κυψελιδική αιμορραγία		Σπειραματονεφρίτιδα			
9	Κυψελιδική αιμορραγία Ινωποιός κυψελίτιδα	Τραχεία: μη ειδική φλεγμονή	Σπειραματονεφρίτιδα			
10		Μη ειδική φλεγμονή			Οξεία φλεγμονή	Λευκοκυτταστική αγγειίτιδα
11			Σπειραματονεφρίτιδα			
12		Κοκκιωματώδης φλεγμονή				
13	Νεκρωτική αγγειίτιδα					
14			Σπειραματονεφρίτιδα			
15		Κοκκιωματώδης φλεγμονή βρόγχου				
16			Νεκρωτική εστιακή σπειραματονεφρίτιδα			
17	Διαβρογχική κυψελιδική αιμορραγία					
18			Ρινός: κοκκιωματώδης φλεγμονή		Κοκκιωματώδης αγγειίτιδα Μη γιγαντοκυτταρική	Κοκκιωματώδης αγγειίτιδα
19	Νεκρωτική κοκκιωματώδης φλεγμονή Αγγειίτιδα	Μη ειδική φλεγμονή		Ρινός: μη ειδική φλεγμονή		

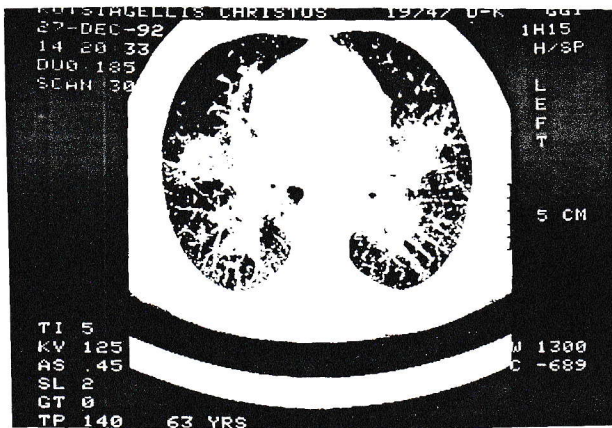
\*DIP: αποφολιδωτική διάμεση πνευμονίτιδα

οι περισσότερες από αυτές, υπουπεζωκοτικά. Οι στρογγύλες σκιάσεις παρατηρήθηκαν τόσο στις απλές ακτινογραφίες όσο και στις αξονικές τομογραφίες. Ωστόσο, η Α.Τ. ήταν σε θέση να αποκαλύψει μεγαλύτερο αριθμό στρογγύλων σκιάσεων σε τρεις ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς με στρογγύλες σκιάσεις είχαν συμπτώματα από το θώρακα, κυρίως αιμόπτυση, βήχα και παραγωγή βλεννοπυώδους απόχρεμψης.

Περιβρογχικά διηθήματα ήταν σχετικά συχνά στους ασθενείς μας, εφ' όσον παρατηρήθηκαν σε 8 από τους 19 κατανεμημένα κυρίως γύρω από του λοβαίους, τμηματικούς και υποτμηματικούς βρόγχους. Σε δύο ασθενείς (No 5, 15) η βρογχοκεντρική κατανομή ήταν εντυπωσιακή με έντονα περιβρογχικά διηθήματα εκτεινόμενα από την πύλη σχεδόν ως την περιφέρεια του πνεύμονα (Εικ. 3, 4) στους υπόλοιπους έξι ασθε-



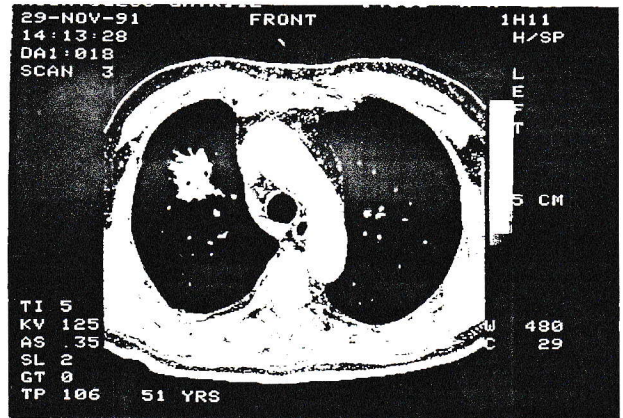
Εικόνα 3. Έντονα περιβρογχικά βρογχοκεντρικά διηθήματα, χωρίς άλλα συνοδά ευρήματα (Ασθενής No 5).



Εικόνα 4. Περιβρογχικά διηθήματα (Ασθενής No 15).

νείς η ανεύρεση διηθήσεων στην ακτινογραφία θώρακος απεδείχθη με την Α.Τ. περιορισμένη γύρω από τμηματικούς και υποτμηματικούς βρόγχους (Εικ. 5). Η απλή ακτινογραφία, αποκάλυψε την περιβρογχική κατανομή των διηθημάτων μόνο στους δυο πρώτους ασθενείς, ενώ υπήρχε σημαντική υποψία στον τρίτο ασθενή (No 16). Σημαντική οπισθοστερνική δυσφορία, ξηρός βήχας και πυρετός ήταν η προεξάρχουσα κλινική εικόνα αυτών των ασθενών, ενώ ένας παρουσίαζε και αιμόπτυση (No 15). Εκτός από έναν ασθενή (No 5) ο οποίος είχε μοναδικό εύρημα έντονα περιβρογχικά διηθήματα, στους υπόλοιπους συνυπήρχαν ένα ή περισσότερα από τα κατωτέρω ευρήματα: οζώδεις σκιάσεις με ή χωρίς τήξη (Εικ. 2), κυψελιδικά διηθήματα και όζοι με τροφοδοτούν αγγείο (Εικ. 6), συμμετοχή του υπεζωκότα, καθώς και ανεύρεση σημείου αγγειίτιδας.

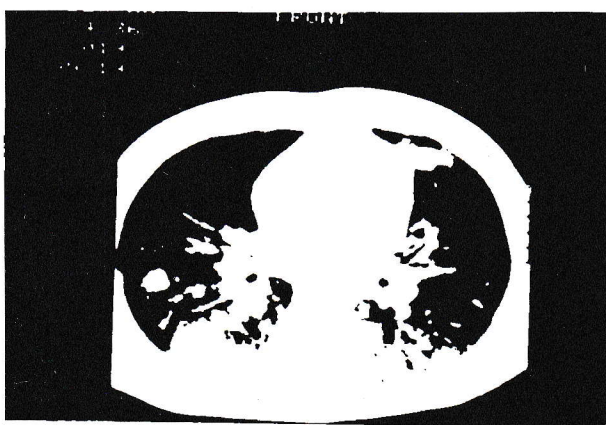
Με την βοήθεια της Α.Τ. μπορέσαμε να παρατη-



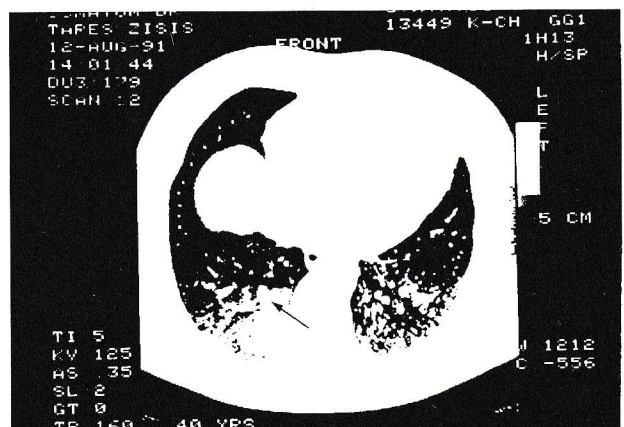
Εικόνα 5. Περιβρογχικά διηθήματα περιορισμένα σε έκταση και εντοπιζόμενα γύρω από τμηματικούς βρόγχους (Ασθενής No 2).

ρήσουμε το προσφάτως περιγραφέν "σημείο αγγειίτιδας"<sup>13</sup> σε δύο ασθενείς (ασθενείς 2 και 7) (Εικ. 7). Αυτό χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μιας ή πολλαπλών περιφερικών πνευμονικών αρτηριών που έχουν μεγαλύτερες διαστάσεις από το συνοδό τους βρόγχο ή και συχνά ακανόνιστο και αστεροειδές σχήμα. Και στους δύο ασθενείς το προσβαλλόμενο αγγείο βρισκόταν στα κατώτερα και οπίσθια πνευμονικά πεδία.

Κυψελιδικά διηθήματα (όζοι περιφερικών αεροδιαστημάτων κατά τον Genereux)<sup>14</sup> περιγράφησαν με σαφήνεια από την αξονική τομογραφία σε οκτώ ασθενείς και παρατηρήθηκαν σε όλες, εκτός από δύο, απλές ακτινογραφίες (Εικ. 8). Σε τέσσερις από αυτούς, τα κυψελιδικά διηθήματα ήταν διάχυτα, αμφοτερόπλευρα και χαμηλής πυκνότητας, συμβατά με κυψελιδική αιμορραγία (No 4, 8, 9, 17), η κλινική εικόνα, ήταν οξεία και βαρύτατη με αιμόπτυση, δύσπνοια, κυάνωση και αναιμία. Ο ένας άρρωστος (No 6) νοση-



Εικόνα 6. Συνύπαρξη πολλών διαφορετικών ακτινολογικών ευρημάτων στον ίδιο ασθενή (Ασθενής No 4).



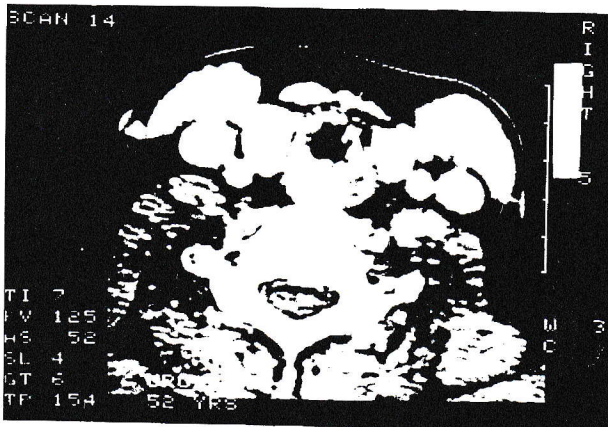
Εικόνα 7. Σημείο αγγειίτιδας (Ασθενής No 7).



Εικόνα 8. Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (Ασθενής Νο 9).

λεύθηκε σε Μ.Ε.Θ. με ARDS, ενώ δύο (No 9, 17) πέθαναν από αναπνευστική ανεπάρκεια οφειλόμενη σε κυψελιδική αιμορραγία. Ο τέταρτος ασθενής (No 4) παρουσίαζε ταυτόχρονα και άλλα ακτινολογικά ευρήματα, όπως όζους με τροφοδοτούν αγγείο (Εικ. 6), όζους με τήξη και περιβρογχικά διηθήματα. Τέλος στους υπόλοιπους τέσσερις, τα κυψελιδικά διηθήματα παρουσιάστηκαν περιορισμένα σε έκταση.

Σε μια ασθενή (No 9) υπήρχε προσβολή της τραχείας με τη μορφή της υπογλωτιδικής στένωσης, που ήταν σαφώς εμφανής στην Α.Τ. (Εικ. 9) και στην καμπύλη ροής-όγκου, αλλά όχι στις απλές ακτινογραφίες. Η ίδια ασθενής αργότερα ανέπτυξε οξεία



Εικόνα 9. Τραχειακή εντόπιση της νόσου (Ασθενής Νο 9).

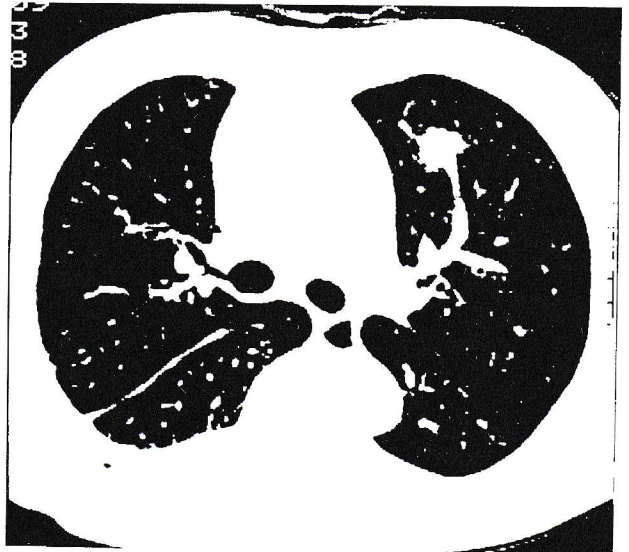
αναπνευστική ανεπάρκεια με συριγμό και υπερβλήθη σε μόνιμη τραχειοστομία. Τραχειοσκόπηση μέσω του στομίου της τραχειοτομής, απεκάλυψε προσβολή έκτασης 4 εκ. στην υπογλωτιδική περιοχή από πολυποειδή κοκκιώδη ιστό. Τέλος, δυο χρόνια αργότερα η ασθενής ανέπτυξε διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (Εικ. 8) και απεβίωσε.

Διάμεσο πρότυπο παρατηρήθηκε σε τρεις ασθενείς, ενώ η απλή ακτινογραφία απέτυχε να το αποκαλύψει σε έναν. Επιπλέον, σε έναν ασθενή η Α.Τ. ήταν σε θέση να αποκαλύψει συνοδό κυψελιδικά διηθήματα, που δεν ήταν εμφανή στις απλές ακτινογραφίες.

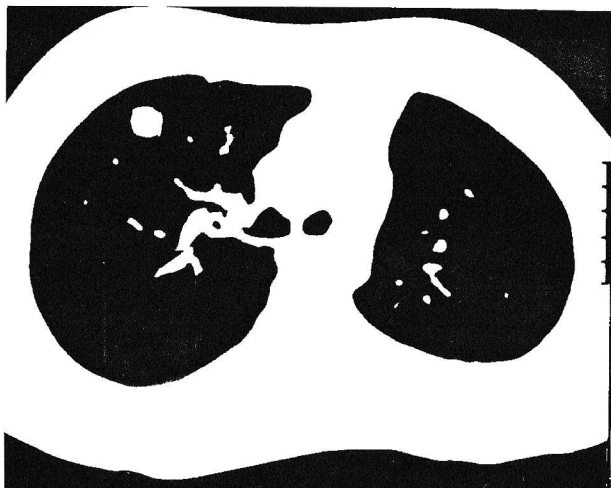
Σφηνοειδείς σκιάσεις, εικόνα συμβατή με πνευμονικό έμφρακτο, απεκαλύφθηκαν σε δυο ασθενείς, ορατές τόσο στην αξονική τομογραφία όσο και στην απλή ακτινογραφία θώρακος, ενώ ανεύρεση όζου με συνοδό τροφοδοτούν αγγείο παρατηρήθηκε σε πέντε ασθενείς στην αξονική τομογραφία αλλά όχι και στην απλή ακτινογραφία, πράγμα το οποίο ήταν φυσικά αναμενόμενο (Εικ. 6, 10, 11).

Σε έναν ασθενή, παρατηρήθηκε στις απλές ακτινογραφίες αμφοτερόπλευρη πυλαία διόγκωση. Η Α.Τ. απεκάλυψε εκτεταμένη λεμφαδενική προσβολή του μεσοθωρακίου, συμπεριλαμβανομένων των πυλαίων, παρατραχειακών, αορτοπνευμονικών λεμφαδένων και εκείνων κάτω από το διχασμό της τραχείας. Εκτεταμένη διερεύνηση δεν ανέδειξε άλλη υποκείμενη συνυπάρχουσα νόσο.

Πλευρική συλλογή, παρατηρήθηκε σε πέντε ασθενείς, ενώ στους τρεις από αυτούς ήταν αμφοτερόπλευρη. Ένας από αυτούς ανέπτυξε ακολούθως αυ-



Εικόνα 10. Όζος με τροφοδοτούν αγγείο (Ασθενής Νο 2).



**Εικόνα 11.** Όζος με τροφοδοτούν αγγείο: υποτροπή (Ασθενής No 3).

τόματο υδροπνευμοθώρακα, που εν συνεχεία διαπυήθηκε (No 11).

Τέλος, σε έναν ασθενή με εκτεταμένη προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού, οι απλές ακτινογραφίες και Α.Τ. θώρακα ήταν αρνητικές.

Τα βρογχοσκοπικά ευρήματα, καθώς και ο λειτουργικός έλεγχος ήταν εξαιρετικά ενδιαφέροντα κυρίως στους ασθενείς με περιβρογχικά διηθήματα (βρογχοκεντρική κατανομή της νόσου). Έντονα οιδηματώδης, φλεγμαίνων και κατά τόπους εξελκώμενος βλεννογόνος ήταν το κύριο εύρημα σε τέσσερις ασθενείς, με επιπλέον ανάπτυξη άφθονου πολυποειδούς ιστού στον αριστερό στελεχιαίο βρόγχο σε έναν ασθενή (Εικ. 12) και στην τραχεία σε μια δεύτερη ασθενή. Ο λειτουργικός έλεγχος, στους ασθενείς που έγινε, έδειξε απόφραξη κυρίως των μικρών αεραγωγών, ενώ σε δύο ασθενείς (No 3, 15) απόφραξη μεγάλων ενδοπνευμονικών αεραγωγών και στον ασθενή με την προσβολή της τραχείας (No 9), σημαντική απόφραξη των εξωπνευμονικών αεραγωγών  $MIF_{50} : MEF_{50} (< 0,9)$ .

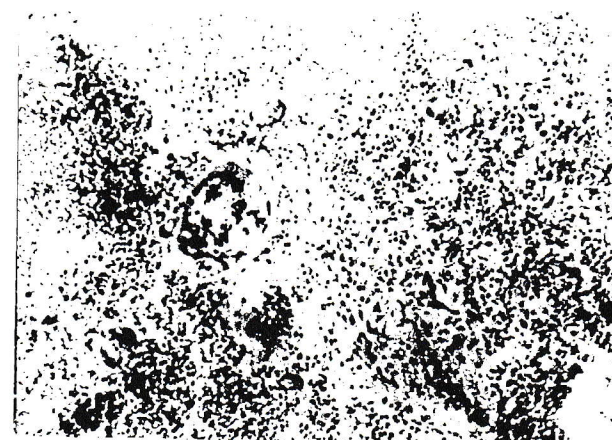
Ανοικτή βιοψία πνεύμονα έγινε σε 10 ασθενείς και στους περισσότερους επιβεβαιώθηκε η διάγνωση αναδεικνύοντας νεκρωτική αγγειίτιδα (Εικ. 13), κοκκιωματώδη νέκρωση (πνευμονίτιδα) (Εικ. 14), κοκκιωματώδη αγγειίτιδα μικρών αγγείων (Εικ. 15), ενώ άλλα συνοδά ευρήματα ήταν κυψελιδική αιμορραγία (Εικ. 16) σε τρεις ασθενείς, πνευμονικά έμφρακτα σε δυο ασθενείς, εστιακή ινωποϊός κυψελιδίτιδα επίσης σε δυο, διάχυτη σε ένα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα σε δυο (Εικ. 17) και φλεγμονή του υπεζωκότα σε τέσσερις ασθενείς. Τέλος, η βιοψία πνεύμονα σε ασθενείς με βρογχοκεντρική εντόπιση της νόσου απέκαλυψε εξωαγγειακό κοκκίωμα στο βρογχικό τοίχωμα (Εικ. 18). Βιοψία βρόγχου έγινε σε έξι ασθενείς και έδειξε μη



**Εικόνα 12.** Σχεδόν πλήρης απόφραξη του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου (ενδοσκοπικό εύρημα) (Ασθενής No 9).

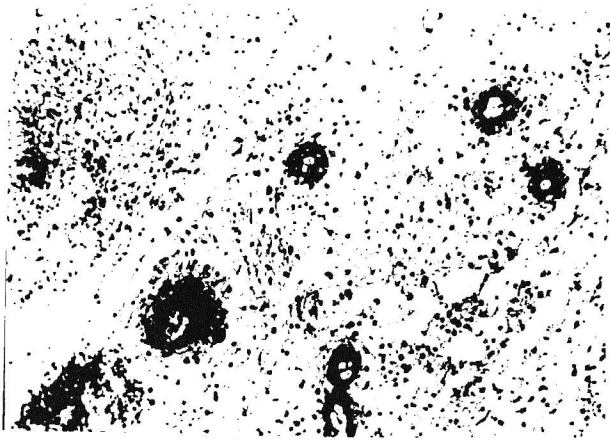


**Εικόνα 13.** Νεκρωτική αγγειίτιδα.

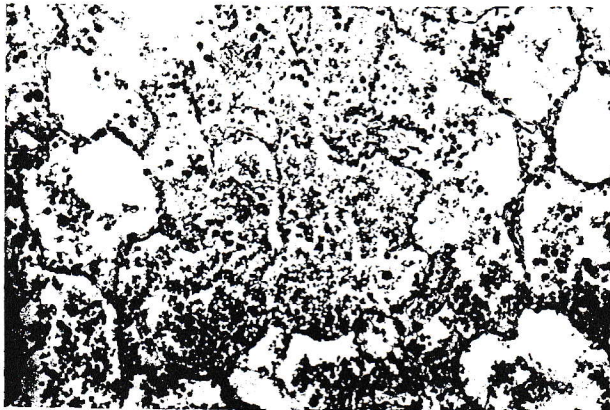


**Εικόνα 14.** Κοκκιωματώδης πνευμονίτιδα.

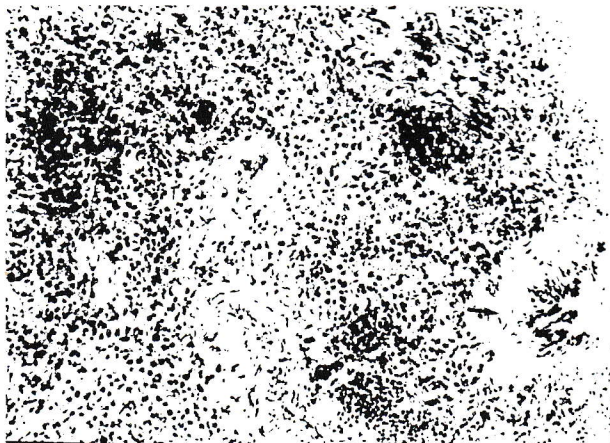
ειδική φλεγμονή σε τρεις ασθενείς και στους άλλους τρεις ανευρέθη κοκκιωματώδης φλεγμονή, ενώ στο



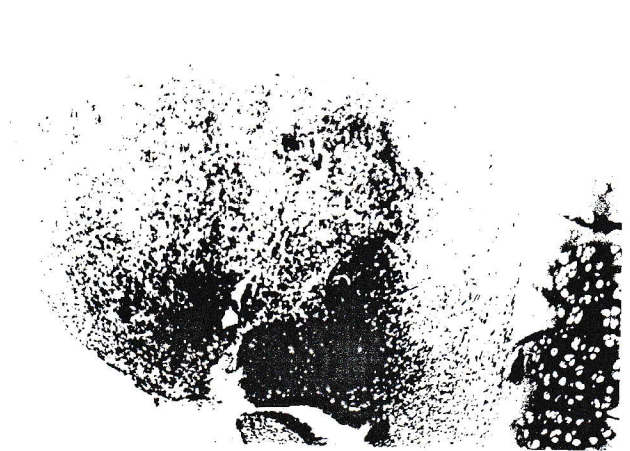
Εικόνα 15. Κοκκιωματώδης μικροσκοπική αγγειίτιδα των κυψελιδικών αγγείων.



Εικόνα 16. Κυψελιδική αιμορραγία.



Εικόνα 17. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα.



Εικόνα 18.

ένα επιπλέον και αγγειίτιδα. Διαβρογχική βιοψία έγινε σε έναν ασθενή (No 17) και ταυτοποίησε την κλινική διάγνωση της κυψελιδικής αιμορραγίας. Τέλος στον ασθενή No 9 με την προσβολή της τραχείας η ιστολογική εξέταση έδειξε μη ειδική φλεγμονή.

Βιοψία νεφρού έγινε σε εννέα ασθενείς και έδειξε κυρίως εστιακή νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα, ενώ σε ένα ασθενή και διάμεση νεφρίτιδα.

Βιοψία ρινικού βλεννογόνου έδειξε σε δύο ασθενείς μη ειδική φλεγμονή (όπως και η βιοψία μαλακής υπερώας ενός ασθενή) και κοκκιωματώδη φλεγμονή σε άλλους δύο ασθενείς.

Βιοψία ωτός ενός ασθενή έδειξε οξεία φλεγμονή, ενώ η βιοψία των δύο κροταφικών αρτηριών της ασθενούς No 18 έδειξε νεκρωτική κοκκιωματώδη αγγειίτιδα, μη γιγαντοκυτταρική, εξαιρετικά άτυπη εντόπιση της νόσου. Τέλος, βιοψία δέρματος έδειξε σε δύο ασθενείς λευκοκυτοκλαστική αγγειίτιδα και στον τρίτο κοκκιωματώδη αγγειίτιδα.

### Συζήτηση

Το πρώτο εύρημα που προκύπτει από αυτή τη μελέτη, είναι το εξαιρετικά ευρύ φάσμα των ακτινολογικών ευρημάτων που παρατηρήθηκαν. Σε 19 ασθενείς αποκαλύφθηκαν έντεκα διαφορετικές ακτινολογικές εκδηλώσεις, ενώ σε 13 ασθενείς ήταν δυνατό να περιγραφούν περισσότερες από μία ακτινολογικές εκδηλώσεις στο θώρακα αρχικά ή κατά την εξέλιξη της νόσου.

Αυτή η παρατήρηση δεν εκπλήσσει, εάν αναλογιστούμε τη μεγάλη ποικιλομορφία και το ευρύ φάσμα των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών στην πνευμονική Κ.Ω.<sup>5</sup> Πράγματι, αντίστοιχα ευρύ προέκυψε και το ιστοπαθολογικό φάσμα της νόσου από την ανοικτή βιοψία πνεύμονα, διότι εκτός από τα μείζονα

διαγνωστικά ευρήματα, όπως κοκκιωματώδη νέκρωση και αγγειίτιδα, εντοπιζόμενα σε οποιοδήποτε σημείο του τραχειοβρογχικού δένδρου και του πνευμονικού παρεγχύματος, αποκαλύφθηκαν και βλάβες τύπου πνευμονικού εμφράκτου σε δύο ασθενείς, διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία, απότοκη οξείας τριχοειδίτιδας σε 4, εστιακή ινωποιός κυψελιδίτιδα σε δυο και διάχυτη σε ένα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα σε δυο, έλκη βρογχικού βλεννογόνου σε ένα, φλεγμονή του υπεζωκότα σε 4 και τραχειακή εντόπιση σε ένα.

Η πιο τυπική ακτινολογική εκδήλωση στους πνεύμονες των ασθενών με Κ.Ω. είναι αυτή των στρογγύλων σκιάσεων<sup>7,15,16</sup>, που παρατηρήθηκαν σε 10 από τους 19 ασθενείς μας. Οι στρογγύλες σκιάσεις, μπορεί να είναι εξαιρετικά ποικίλες σε μέγεθος και συχνά σπληαιοποιημένες, όπως παρουσιάστηκαν σε 4 απ' τους αρρώστους μας. Ένας από αυτούς είχε ένα πολύ μεγάλο σπήλαιο που κατελάμβανε σχεδόν όλο τον αριστερό κάτω λοβό, ο οποίος αφαιρέθηκε χειρουργικά. Είχε θεωρηθεί διαπηθείσα βλάβη του πνεύμονα αλλά η βιοψία έδειξε Κ.Ω. Οι κοιλότητες παθολογοανατομικά μπορεί να οφείλονται είτε σε νέκρωση και ρευστοποίηση ενός μεγάλου νεκρωτικού κοκκιώματος (όπως ήταν στην περίπτωση του ασθενούς 3) είτε να είναι αποτέλεσμα αρτηριακής απόφραξης και δευτεροπαθούς παρεγχυματικής νέκρωσης, όπως συμβαίνει και στην περίπτωση των σηπτικών εμβόλων, άλλης περίπτωσης αγγειότροπου νοσήματος. Το τελευταίο αποδείχθηκε με ανοικτή βιοψία πνεύμονα στον ασθενή 4.

Οι στρογγύλες σκιάσεις ήταν σημαντική πηγή νοσηρότητας, εφ' όσον όλοι οι άρρωστοι με τέτοιες διηθήσεις παρεπονούντο για επίμονα συμπτώματα από το αναπνευστικό, πυρετό, παραγωγή πτυέλων, βήχα και αιμόπτυση ποικίλης διάρκειας και βαρύτητας. Στην εξέταση του θώρακα με Α.Τ. ανευρέθησαν περισσότεροι όζοι απ' όσους με την απλή ακτινογραφία.

Σχετικά απροσδόκητη ήταν η συχνή εμφάνιση περιβρογχικών διηθήσεων με μια αρκετά σταθερή και χαρακτηριστική βρογχοκεντρική κατανομή, όπου λοβαίοι, τμηματικοί και υποτμηματικοί βρόγχοι αποκαλύφθηκαν προσβεβλημένοι σε 8 από τους 19 ασθενείς.

Η κατανομή των διηθημάτων περιβρογχικά συναντάται συχνά στην λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση, τη σαρκοείδωση και το λέμφωμα<sup>7</sup>, αλλά έχει ήδη περιγραφεί και στην Κ.Ω. Η Α.Τ. είναι χρήσιμη για την ακριβή ανάδειξη αυτής της κατανομής, δεδομένου ότι στην απλή ακτινογραφία αποκρύπτεται από την αλληλεπικάλυψη παρεγχυματικών δομών. Ο βρογχικός αυλός παρουσιάζοταν στενωμένος, αλλά όχι αποφραγμένος και αυτό επιβεβαιώθηκε σε όλους τους ασθενείς με βρογχοσκόπηση. Η περιβρογχική διήθηση φαίνεται να είναι σχετικά συχνή και χαρακτηριστική στη νόσο. Αυτό το ακτινολογικό σημείο, μπορεί να αποδοθεί σε φλεγμονώδη διηθήματα ή/και κοκκίω-

ματα, που αναπτύσσονται εκτεταμένα στον διάμεσο περιβρογχοαγγειακό ιστό. Πράγματι, κοκκίωμα που εντοπίζεται στο συνδετικό ιστό των αεραγωγών, ανεξάρτητα από τα αγγεία, έχουν περιγραφεί ως αρτική εκδήλωση της νόσου από τον ίδιο τον F. Wegener<sup>1</sup>. Τέλος, σε έναν από τους ασθενείς προσβολή και στένωση του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου εμφανίσθηκε κατά την διάρκεια κλινικής και εργαστηριακής ύφεσης με βήχα και πυώδη απόχρεμψη. Η βρογχοσκοπική εικόνα ήταν θεαματική με άφθονο πολυποειδή ιστό, η βιοψία του οποίου έδειξε και κοκκίωματα και αγγειίτιδα.

Πρόσφατα, οι Buschman και συν.<sup>13</sup> περιέγραψαν έναν ασθενή με πνευμονική αγγειίτιδα Churg–Strauss, ο οποίος είχε μεγάλες, ακανόνιστες και αστεροειδούς σχήματος περιφερικές πνευμονικές αρτηρίες, με την βοήθεια της Α.Τ. υψηλής ευκρίνειας. Στην ανοικτή βιοψία πνεύμονα που ακολούθησε, παρατηρήθηκε ηωσινοφιλική διήθηση του αγγειακού τοιχώματος συνοδευόμενη από διατεταμένα παρακείμενα λεμφαγγεία. Οι συγγραφείς προτείνουν το σημείο αυτό ως σημείο πρώιμης βλάβης και σημαντικής αξίας στην εκτίμηση ασθενών με πνευμονική αγγειίτιδα, διότι αυτό διαφέρει σημαντικά από τα ευρήματα σε άλλες διάχυτες διηθητικές πνευμονικές νόσους. Στην παρούσα μελέτη αναγνωρίσαμε το ακτινολογικό αυτό εύρημα σε δύο από τους ασθενείς μας. Θεωρούμε όμως το εύρημα πρώιμο και συχνά επικαλυμμένο από την ποικιλία των άλλων εκδηλώσεων.

Εκτεταμένες κυψελιδικές διηθήσεις ήταν συνήθεις και παρουσιάστηκαν σε 8 από τους ασθενείς μας. Κυψελιδικές διηθήσεις, ήταν επίσης αιτία υψηλής νοσηρότητας, με κυρίαρχα συμπτώματα αιμόπτυση, δύσπνοια, κυάνωση και σ' έναν αναιμία. Τέσσερις από τους ασθενείς μας με διάχυτες κυψελιδικές διηθήσεις είχαν διάχυτη πνευμονική αιμορραγία ως κυρίαρχη αλλοίωση, δύο από τις οποίες απάντησαν στη θεραπεία εξαφανιζόμενες ταχέως, ο τρίτος πέθανε από αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ το τέταρτος ασθενής, που εμφάνισε αυτή την εικόνα μετά από 8χρονο διαρκεία νόσου, παρουσίασε άτυπη εικόνα σταδιακά επιδεινούμενης κυψελιδικής αιμορραγίας αρχικά του δεξιού άνω λοβού και στη συνέχεια του δεξιού μέσου και κάτω λοβού και τέλος του αριστερού πνεύμονα οδηγώντας στο θάνατο. Χαρακτηριστικά αυτά τα διηθήματα είναι χαμηλής πυκνότητας. Υψηλότερης πυκνότητας κυψελιδικές διηθήσεις μπορεί να οφείλονται σε αποφολιδωτική διάμεσο πνευμονίτιδα (DIP), χρόνια ηωσινοφιλική ή φλεγμονώδη διηθήματα, που καταλαμβάνουν τους περιφερικούς κυψελιδικούς χώρους. Σ' έναν τουλάχιστον απ' τους ασθενείς μας (No 4) ανοικτή βιοψία πνεύμονα, έδειξε περιοχές με κυψελιδική αιμορραγία, περιοχές με DIP και περιοχές με νεκρωτική κοκκιωματώδη φλεγμονή, ταυτόχρονα.

Προσβολή της τραχείας οδηγούσα σε στένωση,

είναι σπάνια αλλά χαρακτηριστική εκδήλωση της νόσου. Πρωτοπεριγράφηκε από τους Godman και Churg<sup>7</sup> το 1954. Μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση της νόσου ή να είναι μέρος πολυσυστηματικής προσβολής. Ιστολογικά ανευρίσκονται κοκκιώματα ή και βλάβη των αγγείων. Είναι περίεργη η προτίμηση της εντόπισης αυτής στις γυναίκες<sup>17</sup>, καθώς και η προσβολή της υπογλωτιδικής περιοχής όπως στην ασθενή μας. Ενδοτραχειακοί σωλήνες και τραύμα κατά τη βιοψία έχουν αναφερθεί ως πιθανές αιτίες και στην περίπτωση της ασθενούς μας, υπήρχε ιστορικό γενικής αναισθησίας για χειρουργική αφαίρεση οζιδίου θυρεοειδούς προ δεκαετίας. Εντούτοις, αρκετές άλλες περιπτώσεις υπογλωτιδικής στένωσης έχουν αναφερθεί σε Κ.Ω. χωρίς ιστορικό διασωλήνωσης. Μερικές φορές η στένωση εμφανίζεται κατά την διάρκεια ανοσοκατασταλτικής θεραπείας θέτοντας δύσκολα προβλήματα αντιμετώπισης. Η στένωση της τραχείας μπορεί να είναι αιτία αιφνίδιας, οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και θέτει σημαντικά προβλήματα αντιμετώπισης και απαιτεί, συνήθως, τραχειοστομία. Η κλινική εικόνα της ασθενούς περιελάμβανε βήχα παροξυσμικό, δύσπνοια προσπαθείας και συριγμό και εγκατάσταση λίγους μήνες αργότερα πλήρους απόφραξης. Η βρογχοσκόπηση ανέδειξε άφθονο κοκκιώδη εύθρυπτο ιστό στην υπογλωτιδική περιοχή, ενώ η ιστολογική εξέταση των αποπεπτικών και αναρροφούμενων ιστών έδειξε μη ειδική φλεγμονή. Ο λειτουργικός έλεγχος ήταν χαρακτηριστικός για απόφραξη των εξωθωρακικών αεραγωγών. Σωστός συσχετισμός κλινικών δεδομένων, λειτουργικών και ευρημάτων στην Α.Τ. φαίνεται ότι είναι η σωστή μέθοδος αποκάλυψης αυτής της εντόπισης.

Ακτινολογικά ευρήματα παρόμοια με εκείνα άλλων αγγειότροπων νοσημάτων, όπως σηπτικών ή μη εμβόλων, παρατηρήθηκαν και σε αριθμό ασθενών μας με Κ.Ω. και αυτά ήταν σφηνοειδείς σκιάσεις σε δύο ασθενείς, ορατές τόσο στην απλή ακτινογραφία όσο και στην Α.Τ. και όζοι με τροφοδοτούν αγγείο σε πέντε ασθενείς, εύρημα ορατό μόνο με την Α.Τ. Η ύπαρξη των ανωτέρω εικόνων στην Κ.Ω. ενισχύει την παθογενετική θεώρηση της Κ.Ω. ως νεκρωτικής αγγειίτιδας ή οποία μπορεί να προσβάλλει πνευμονικά αγγεία μέσης διαμέτρου οδηγώντας σε φλεγμονώδη θρομβωτική απόφραξη και νεκρωτικό έμφρακτο.

Η πλευριτική συλλογή δεν θεωρείται συνήθης<sup>19</sup> εκδήλωση της νόσου, αλλά παρατηρήθηκε σε πέντε από τους 19 ασθενείς μας. Αμφοτερόπλευρες σε τρεις περιπτώσεις, οι πλευριτικές συλλογές ήταν συνήθως μικρά εξιδρώματα, χωρίς να δίνουν καμιά κλινική εικόνα ή να είναι προεξάρχων πρόβλημα για τον άρρωστο. Πυοπνευμοθώρακας είναι πολύ σπάνιος σ' αυτή την νόσο. Υπάρχει μια μόνο ακόμα περίπτωση στη βιβλιογραφία<sup>20</sup>. Ο πυοπνευμοθώρακας του ασθενούς μας, υπεχώρησε ταχέως με ειδική θεραπεία για αγ-

γείτιδα, χειρουργική παροχέτευση και αντιβιοτικά.

Πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια είναι σπάνιο εύρημα στην Κ.Ω. και έχει περιγραφεί μα μόνο φορά σ' έναν ασθενή, όπου η μετά θάνατο εξέταση, αποκάλυψε κοκκιώματα και νεκρωτική αγγειίτιδα των λεμφαδένων<sup>6</sup>. Στους δικούς μας ασθενείς αποτύχαμε να αποδείξουμε ειδική λεμφαδενική διαταραχή της νόσου του Wegener ούτε όμως και άλλη συνυπάρχουσα νόσο. Η Α.Τ. υπερέιχε της ακτινογραφίας θώρακος στην καταγραφή της πλήρους έκτασης της μεσοθωρακικής λεμφαδενοπάθειας.

Διάμεση εικόνα, ήταν εμφανής σε τρεις απ' τους ασθενείς μας. Εκτεταμένη, διάχυτη διάμεσο προσβολή παρατηρήθηκε μόνο σ' έναν άρρωστο. Αυτός ο ασθενής ελάμβανε αζαθειοπρίμη (για 5 χρόνια) και ακολούθησε θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη κατά ώσεις (μηνιαία για 4 μήνες). Διαβρογχική βιοψία έδειξε ινωποιοό κυψελιδίτιδα. Και η αζαθειοπρίνη<sup>21</sup> και η κυκλοφωσφαμίδη<sup>22</sup> όμως έχουν αναφερθεί στο παρελθόν ότι προκαλούν πνευμονική ίνωση. Το διάμεσο πρότυπο αυτής της ασθενούς εμφανίσθηκε κατά την διάρκεια μιας έξαρσης της νόσου. Οπωσδήποτε, είναι πολύ δύσκολο να αποδείξουμε με βεβαιότητα ότι τα φάρμακα προκάλεσαν την προοδευτική διάχυτη διάμεσο ίνωση σ' αυτήν τον ασθενή και όχι η Κ.Ω. Σημειωτέον ότι η ίδια ασθενής που παρουσίασε διάχυτη διάμεση ίνωση στην βιοψία, πέθανε ένα χρόνο αργότερα από κυψελιδική αιμορραγία (No 9).

Η βρογχοσκοπική εικόνα σε έξι ασθενείς ήταν εντυπωσιακή. Εξέρυθρος, φλεγμαίνων, οιδηματώδης και εξελκώμενος βλεννογόνος παρατηρήθηκε συνήθως στις περιοχές όπου απεικονίστηκαν με την Α.Τ. τα περιβρογχικά διηθήματα, καθώς και άφθονος κοκκιώδης ιστός στον αριστερό στελεχιαίο σ' έναν ασθενή, δίνοντας κλινικά βήχα, οπισθοστερινική δυσφορία και σε δυο ασθενείς συριγμό. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να θεωρηθούν μέρος του ονομαζόμενου "παρατεταμένου επιφανειακού φαινομένου" όπως αυτό περιγράφηκε από τον Fienberg<sup>23</sup>. Αυτό το φαινόμενο ορίστηκε ως η ύπαρξη εξελκωμένων νεκρωτικών βλαβών των βλεννογόνων και/ή του δέρματος. Ιστολογικά επικρατεί η εξωαγγειακή φλεγμονώδης εξεργασία με ευκαιριακή απουσία αγγειίτιδας.

Συνοψίζοντας στην μελέτη αυτή περιγράφονται τα ακτινολογικά ευρήματα της νόσου του Wegener έτσι όπως απεκαλύφθησαν με την Α.Τ. αναλύεται η κλινική εικόνα και περιγράφεται η βρογχοσκοπική, λειτουργική και ιστοπαθολογική εμφάνιση της νόσου. Η σύγκριση μεταξύ Α.Τ. και απλής ακτινογραφίας είναι σαφώς υπέρ της πρώτης, η οποία μας επέτρεψε να περιγράψουμε το πλήρες απεικονιστικό φάσμα της νόσου, το οποίο και παρουσιάζεται εξαιρετικά πολύμορφο.

Η μελέτη της ανοικτής βιοψίας αυτών των ασθενών επέτρεψε να εξηγήσουμε την ακτινολογική πο-

λυμορφία της νόσου η οποία οφείλεται και αντανάκλα από την μια πλευρά τη διάχυτη και εκτεταμένη εντόπιση της κοκκιωματώδους νέκρωσης και αγγειίτιδας, σε οποιοδήποτε σημείο του τραχειοβρογχικού δένδρου και του πνευμονικού παρεγχύματος, και από την άλλη, την ποικίλη μη ειδική συνοδό ιστοπαθολογική εικόνα της νόσου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wegener F. The histopathological definition of Wegener's granulomatosis. *APMIS* 1990, Suppl. 19, 98: 13-14.
2. Lie J.T. et al. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis and Rheumatism.*, August 1990, Vol. 33, 1074-1087, No 8.
3. Leavitt R.Y., Fauci A.S. Pulmonary vasculitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 134: 149-166.
4. Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P., Wolff S.M. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 8 patients for 21 years. *Am. Intern. Med.* 1983, 98: 76-85.
5. Travis W.D., Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Pass H.I., Fauci A.S. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991, 14(4): 315-333.
6. Gutierrez-Rave V.M., Ayerza M.M. Hilar and mediastinal lymphadenopathy in the limited form of Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1991, 46: 216-220.
7. Papiris S.A., Manoussakis M.N., Drosos A.A., Kontogiannis D., Constantopoulos S.H., Moutsopoulos H.M. Imaging of thoracic Wegener's granulomatosis: The computed tomographic appearance. *Am. J. Med.* 1992, 93: 529-536.
8. Woodworth T.G., Abuelo J.G., et al. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine* 1987, 66: 181.
9. Muller N.L., Miller R.R. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. Part 1. State of the art. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, 142: 1206-1215.
10. Van der Woude F.J., Rasmussen N., et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985, i: 425-429.
11. Nolle B., Specks U., et al. Anti-cytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann. Intern. Med.* 1989, 111: 28-40.
12. Andrassy K., Koderich J., et al. Detection and clinical implication of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 1989, 32: 159-167.
13. Buschman D.L., Waldran J.A. Jr, King R. Jr. Churg-Strauss pulmonary vasculitis. High-Resolution computed tomography scanning and pathologic findings. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, 142: 458-461.
14. Genereux G.P. Pattern recognition in diffuse lung disease. A review of theory and practice. *Med. Radiogr. Photogr.* 1985, 61: 2.
15. McGregor M.B.B., Sanders G. Wegener's granulomatosis. A clinical and radiological survey. *Br. J. Radiol.* 1964, 37: 430-439.
16. Kuhlman E.J., Hruban H.R., Fishman K.E. Wegener granulomatosis: CT features of parenchymal lung disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1991, 15(6): 948-952.
17. Godman G.C., Churg J. Wegener's granulomatosis: Pathology and review of the literature. *Arch. Pathol.* 1954, 58: 533-553.
18. McDonald T.J., De Remeé R.A. Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1983, 93: 220-231.
19. Maguire R., Fauci A.S., et al. Unusual radiographic features of Wegener's granulomatosis. *A.J.R.* 1978, 130: 233-238.
20. Wattenbittel B.H., Weber R.F., Kho G.S. Pyopneumothorax: A rare complication of Wegener's granulomatosis. *Eur. J. Respir. Dis. (Abstract)* 1985, 67: 223.
21. Weisenberger D.D. Interstitial pneumonitis with azathioprin therapy. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978, 69: 181-185.
22. Cooper J.A.D., White D.A., Matlhay R.A. Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic Drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 133: 321-340.
23. Fienberg R. The protracted superficial phenomenon in pathergic (Wegener's) granulomatosis. *Human Pathol.* 1981, 12(3): 458-467.

# Επιδημιολογική προσέγγιση ασθματικών προβλημάτων

Ν. ΓΕΩΡΓΑΤΟΥ, Μ. ΓΚΑΓΚΑ, Κ. ΜΑΡΩΣΗΣ, Χ. ΡΕΠΠΑΣ, Σ. ΤΣΙΠΡΑ, Μ. ΣΥΜΜΙΛΙΔΟΥ, Γ. ΤΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο έλεγχος της συχνότητας του άσθματος, η σχέση των συνθηκών διαβίωσης, του καπνίσματος, της διατροφής και του εργασιακού περιβάλλοντος με τα αναπνευστικά συμπτώματα και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα απέτελεσε, σε παγκόσμια κλίμακα, αντικείμενο έρευνας υπό την αιγίδα της ΕΟΚ. Ο έλεγχος έγινε με κοινό για όλες τις χώρες ερωτηματολόγιο και έλεγχο της αλλεργίας και της λειτουργικής κατάστασης των πνευμόνων.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1995)52-57

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από το άσθμα, όπως διαπιστώθηκε μετά τα μέσα της δεκαετίας του 1970, παρουσίασε αύξηση σε πολλές χώρες, παρά τη βελτίωση της θεραπευτικής πρακτικής τα τελευταία χρόνια και τη χρησιμοποίηση ιδιαίτερα αποτελεσματικών φαρμάκων χωρίς ουσιαστικές παρενέργειες<sup>1,2</sup>. Η κατάσταση αυτή, λόγω της έκτασής της, δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως, από την εξέλιξη της διαγνωστικής ικανότητας απέναντι στο άσθμα. Θεωρείται, επομένως, πιθανή η υπόθεση της αύξησης του επιπολασμού της πάθησης. Στην Αγγλία έχει ήδη διαπιστωθεί αύξηση της παρουσίας "παρατεταμένης συρίττουσας αναπνοής" σε παιδιά από το 1970 μέχρι το 1990, σύμφωνα με τη μελέτη "National Study of Health and Growth"<sup>3</sup>.

Το άσθμα αποτελεί σοβαρή αιτία υψηλού κόστους στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα όσον αφορά τη φαρμακευτική και νοσοκομειακή περιθαλψη, τις εργατοώρες, την οικονομία και την εκπαίδευση και το μεγάλο αριθμό συνταξιούχων σε σχέση με άλλες παθήσεις. Από την άλλη μεριά η Ευρώπη παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στην έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Μια πανευρωπαϊκή μελέτη πάνω στα προβλήματα που αναφέρθηκαν θα μπορούσε ίσως, να αποδώσει θετικά αποτελέσματα στον προσδιορισμό των επιβαρυντικών παραγόντων και, επομένως, στη θεραπευτική αντιμετώπιση της πάθησης, δεδομένου ότι το άσθμα είναι δυνητικά "θεραπεύσιμη" κατάσταση.

Το 1990 ξεκίνησε παγκόσμια επιδημιολογική μελέτη υπό την αιγίδα της ΕΟΚ, με κύριο θέμα την εκτίμηση της συχνότητας του βρογχικού άσθματος σε άτομα ηλικίας 20-44 χρόνων. Ήταν ένα πρόγραμμα συνδυασμένης δράσης (concerted action) με την ονομασία European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) υπό την καθοδήγηση του Καθηγητού της Επιδημιολογίας Dr. P. Burney στο Λονδίνο. Σκοπός της παρούσας ανακοίνωσης είναι η παρουσίαση του πρωτοκόλλου της μελέτης αυτής που παρέχει τη δυνατότητα διερεύνησης της συχνότητας του άσθματος, και των σχετικών με την πάθηση αυτή συμπτωμάτων, στο γενικό πληθυσμό.

## Αντικειμενικοί Στόχοι της Μελέτης

1. Εκτίμηση της διακύμανσης του επιπολασμού του άσθματος, των ασθματικών συμπτωμάτων και της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στις χώρες της Ευρώπης.
2. Αξιολόγηση του βαθμού έκθεσης σε γνωστούς και

Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών "Η Σωτηρία"

- πιθανολογούμενους επιβαρυντικούς για το βρογχικό άσθμα παράγοντες και εν συνεχεία συσχέτιση και εκτίμηση της επίδρασής τους στη συχνότητα του βρογχικού άσθματος στις χώρες της ΕΟΚ.
3. Καταγραφή της διαφοράς στη θεραπευτική αντιμετώπιση του άσθματος στις χώρες της Κοινότητας.
  4. Πρώτη εκτίμηση του επιπολασμού του άσθματος, των σχετικών με το άσθμα συμπτωμάτων και της ρινίτιδας στην Ελλάδα, όπου δεν υπήρχε ανάλογη μέχρι σήμερα μελέτη, όσον αφορά τους ενήλικες.
  5. Ευκαιρία συνεργασίας με αναπτυγμένες, στον τομέα της επιδημιολογίας του άσθματος, χώρες και απόκτησης μηχανημάτων και ειδικών ουσιών αξιολόγησης της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, ιδίων με των υπολοίπων χωρών, σε εξαιρετικά συμφέρουσες τιμές.
- Οι στόχοι 4 και 5 περιλήφθηκαν για την εκτίμηση της μελέτης ειδικά στην Ελλάδα.

#### ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το πρωτόκολλο της μελέτης συντάχθηκε από την οργανωτική επιτροπή της ΕΟΚ<sup>4</sup> στην οποία συμμετείχαν αντιπρόσωποι από όλες τις χώρες και εξηγήθηκε στο σύνολό του στους υπευθύνους κάθε χώρας πριν από την εφαρμογή του. Η μελέτη αυτή προτάθηκε στην Ελληνική ομάδα από την Ελληνική Ένωση κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος και πραγματοποιήθηκε από γιατρούς του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών.

Η ονομασία της μελέτης στην Ελλάδα ήταν "Μελέτη Αναπνευστικών Προβλημάτων" και σκόπιμα δεν περιείχε τη λέξη "άσθμα" για να μην προκαταλαμβάνονται τα άτομα που επρόκειτο να ερωτηθούν για την ύπαρξη ή μη αναπνευστικών συμπτωμάτων.

#### ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Για την επίτευξη των στόχων της μελέτης το πρωτόκολλο περιελάμβανε:

*A. Επιλογή κατάλληλων περιοχών για αναζήτηση του ανθρωπίνου δείγματος.*

Παρά τη δυσκολία που παρουσιάζει η συλλογή τυχαίου δείγματος από όλες τις συμμετέχουσες χώρες, η πιθανότητα μη αντιπροσωπευτικού δείγματος περιορίζεται αν οι υπό έλεγχο περιοχές είναι μεγάλες, με περισσότερους από 150.000 κατοίκους, και προϋπάρχοντα διοικητικά όρια.

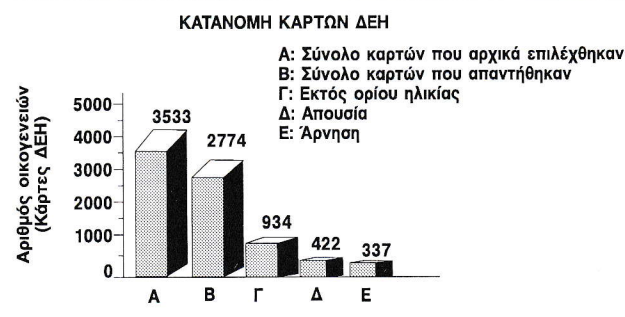
Η μελέτη στην Ελλάδα ξεκίνησε από την περιοχή του Περιστερίου Αττικής που επελέγη λόγω των περιβαλλοντικών συνθηκών (Δήμος, κάτοικοι όλων των κοινωνικών στρωμάτων), της υψηλής κατά διαστήματα ατμοσφαιρικής ρύπανσης και του αριθμού των κατοίκων του (άνω των 150.000) σύμφωνα με τις

προδιαγραφές της ΕΟΚ.

*B. Επιλογή κατάλληλου ανθρωπίνου δείγματος.*

Τα άτομα που συμμετείχαν έπρεπε να είναι άνδρες και γυναίκες, κάτοικοι της ανωτέρω περιοχής, ηλικίας 20–44 χρόνων. Στην εκλεγείσα περιοχή δεν υπήρχαν μηχανογραφημένες πληροφορίες σχετικά με την ηλικία, ώστε να επιλεγεί το απαιτούμενο δείγμα. Οι εκλογικοί κατάλογοι που χρησιμοποιήθηκαν σε άλλες χώρες με το ίδιο πρόβλημα, δεν περιέχουν, στην Ελλάδα, αποκλειστικά, κατοίκους της συγκεκριμένης εκλογικής περιφέρειας. Στην Ελληνική μελέτη, η επιλογή του τυχαίου ανθρωπίνου δείγματος έγινε από τα αρχεία της ΔΕΗ αφού όλα τα σπίτια της περιοχής έχουν ηλεκτρικό ρεύμα. Τελικά, στις 3533 διευθύνσεις (κατοικίες) που αναγράφονταν στους λογαριασμούς της ΔΕΗ πριν από τη χρέωση του ρεύματος του τρέχοντος μηνός (κάρτες ΔΕΗ), κατά την έναρξη της μελέτης, κατοικούσαν 3325 άτομα ηλικίας 20–44 ετών (Πίνακας 1).

Πίνακας 1.



*Γ. Αποστολή και συλλογή ερωτηματολογίων*  
Η μελέτη διενεργήθηκε σε 2 φάσεις:

#### Φάση I

Η φάση αυτή περιελάμβανε τη συλλογή πληροφοριών από άτομα ηλικίας 20–44 χρόνων μέσω ενός ερωτηματολογίου σχετικού με την ύπαρξη άσθματος, συμπτωμάτων ενδεικτικών αύξησης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, ρινίτιδας καθώς και τη χρησιμοποίηση φαρμάκων (Εικόνα 1). Τα συμπτώματα που ερευνήθηκαν κατατάσσονται αναμφισβήτητα στην κατηγορία συμπτωμάτων που σπάνια οφείλονται σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια στις ηλικίες μεταξύ 20 και 44 ετών. Το αρχικό αυτό ερωτηματολόγιο, εστάλη ταχυδρομικά, αφού είχε προηγηθεί τηλεφωνική επικοινωνία, σε όλες τις διευθύνσεις, μαζί με ενημερωτικό γράμμα και εξωφλημένο απαντητικό φάκελλο. Η διαδικασία αυτή διήρκεσε ένα χρόνο. Λόγω,

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ  
ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ

Area number      1-3  
Personal number      4-0  
Sample  9

ΓΙΑ ΝΑ ΑΠΑΝΤΗΣΕΤΕ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ, ΠΑΡΑΚΑΛΩ  
ΔΙΑΛΕΞΤΕ ΤΟ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ ΤΕΤΡΑΓΩΝΑΚΙ. ΑΝ ΔΕΝ ΕΙΣΑΣΤΕ  
ΣΙΓΟΥΡΟΙ, ΑΠΑΝΤΗΣΤΕ ΜΕ ΤΟ "ΟΧΙ".

- |     |  |                                   |                                   |                                    |             |
|-----|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------|
| 1.  | Αισθανθήκατε ποτέ την αναπνοή σας να σφυρίζει<br>τους τελευταίους 12 μήνες;<br>(Το σφύριγμα αυτό μερικοί άνθρωποι το λένε "γατάκια" και<br>ακούγεται άλλοτε σιγανά και άλλοτε έντονα ακόμα και από άλλους στο ίδιο δωμάτιο)<br>ΑΝ "ΟΧΙ" ΠΗΓΑΙΝΕΤΕ ΣΤΗΝ ΕΡΩΤΗΣΗ 2, ΑΝ "ΝΑΙ" ΤΟΤΕ: | OXI<br><input type="checkbox"/>   | NAI<br><input type="checkbox"/>   | 10                                 |             |
| 1.1 | Είχατε ποτέ δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)<br>όταν ακούγατε τα "γατάκια";  | OXI<br><input type="checkbox"/>   | NAI<br><input type="checkbox"/>   | 11                                 |             |
| 1.2 | Ακούσατε ποτέ στη ζωή σας αυτά τα "γατάκια"<br>όταν δεν είχατε κάποιο κρύωμα ή γρίππη;   | OXI<br><input type="checkbox"/>   | NAI<br><input type="checkbox"/>   | 12                                 |             |
| 2.  | Ξυπνήσατε ποτέ τη νύχτα με δυσφορία στο<br>στήθος τους τελευταίους 12 μήνες;   | OXI<br><input type="checkbox"/>   | NAI<br><input type="checkbox"/>   | 13                                 |             |
| 3.  | Ξυπνήσατε ποτέ από κρίση δύσπνοιας τη νύχτα τους<br>τελευταίους 12 μήνες;  | OXI<br><input type="checkbox"/>   | NAI<br><input type="checkbox"/>   | 14                                 |             |
| 4.  | Ξυπνήσατε ποτέ από βήχα τους τελευταίους<br>12 μήνες;  | OXI<br><input type="checkbox"/>   | NAI<br><input type="checkbox"/>   | 15                                 |             |
| 5.  | Πάθατε ποτέ κρίση άσθματος τους τελευταίους<br>12 μήνες;   | OXI<br><input type="checkbox"/>   | NAI<br><input type="checkbox"/>   | 16                                 |             |
| 6.  | Παίρνετε τακτικά φάρμακα για άσθμα (σπρέϋ,<br>χαπάκια ή υπόθετα);  | OXI<br><input type="checkbox"/>   | NAI<br><input type="checkbox"/>   | 17                                 |             |
| 7.  | Είχατε ποτέ αλλεργία στη μύτη την άνοιξη ή<br>άλλη εποχή;  | OXI<br><input type="checkbox"/>   | NAI<br><input type="checkbox"/>   | 18                                 |             |
| 8.  | Πότε γεννηθήκατε;  | ημέρα<br><input type="checkbox"/> | μήνας<br><input type="checkbox"/> | χρόνος<br><input type="checkbox"/> | 19-24       |
| 9.  | Τι ημερομηνία έχουμε σήμερα;   | ημέρα<br><input type="checkbox"/> | μήνας<br><input type="checkbox"/> | χρόνος<br><input type="checkbox"/> | 25-30       |
| 10. | Ανδρας <input type="checkbox"/> Γυναίκα <input type="checkbox"/>   |                                   |                                   |                                    | 31          |
|     | ΟΝΟΜΑ: ΕΠΙΘΕΤΟ:  | Τηλ.:                             |                                   |                                    | BLANK 32-78 |
|     | ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΕΛΕΓΞΕΤΕ ΑΝ ΕΧΕΤΕ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙ ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ<br>ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΣΤΕΙΛΤΕ ΤΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΥΤΟ ΜΕΣΑ ΣΤΟΝ ΕΙΔΙΚΟ<br>ΦΑΚΕΛΛΟ ΠΟΥ ΕΣΩΚΛΕΙΟΥΜΕ  |                                   |                                   |                                    |             |
|     | Σας ευχαριστούμε για τη συνεργασία σας   | Card                              | No                                |                                    |             |
|     |  | 0                                 | 1                                 |                                    | 79-80       |

Εικόνα 1. Ερωτηματολόγιο φάσης I της μελέτης ECRHS.

όμως, της περιορισμένης απαντητικότητας στην πρώτη αυτή επικοινωνία, αποφασίσθηκε η επίσκεψη κατ' οίκον στις επιλεγείσες οικογένειες που δεν είχαν ανταποκριθεί. Η συνολική απαντητικότητα ανήλθε σε 80% περίπου. Η ποσοστιαία αναλογία των θετικών απαντήσεων στο 1ο ερωτηματολόγιο ήταν συνήθως αυξημένη κατά την ταχυδρομική αποστολή του σε σχέση με τις θετικές απαντήσεις κατά την επίσκεψη κατ' οίκον, όπως φαίνεται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΩΝ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΝ ΣΤΟ 1ο ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΤΟΥ (Α) ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ (Β).

	A	B	p
Συριγμός	21,50%	14,32%	<0,0005
Δυσφορία	18,11%	9,94%	<0,0005
Δύσπνοια	9,72%	4,54%	<0,0005
Βήχας	21,21%	16,93%	<0,01
Άσθμα	5,30%	1,63%	<0,0005
Αντιασθματικά φάρμακα	3,68%	1,74%	<0,001
Ρινίτιδα	28,13%	15,95%	<0,0005

## Φάση II

Στη φάση II συμμετείχαν όσα από τα άτομα που απάντησαν στο 1ο ερωτηματολόγιο, θέλησαν να προσέλθουν στο Ιατρικό Κέντρο "Άγιος Αντώνιος" της περιοχής Περιστερίου για να απαντήσουν στις ερωτήσεις ενός 2ου ερωτηματολογίου (φάση IIα) και συγχρόνως να υποβληθούν στον υπόλοιπο έλεγχο (φάση IIβ). Η χρονική διάρκεια παραμονής στο κέντρο ήταν 90 λεπτά. Ο χώρος αυτός θεωρήθηκε ότι θα διευκόλυνε την προσέλευση των εξεταζομένων και θα αύξανε την απαντητικότητα. Όμως, μόνο 10% του συνόλου δέχθηκε τον περαιτέρω έλεγχο. Η υπογεγραμμένη συγκατάθεση του συμμετέχοντος για όλα όσα επρόκειτο να κάνει θεωρήθηκε απαραίτητη προϋπόθεση για τη διενέργεια της μελέτης.

## ΦΑΣΗ IIΑ

Περιελάμβανε ένα, πολύ πιο εκτεταμένο από το πρώτο, ερωτηματολόγιο με τις ακόλουθες ενότητες ερωτήσεων προς το γενικό πληθυσμό:

1. Συμπτώματα σχετικά με την ύπαρξη συριγμού με ή χωρίς κρουαλόγημα, ξύπνημα από δύσπνοια και "σφίξιμο στο στήθος" ή βήχα με ή χωρίς απόχρεμψη, ύπαρξη διαγνωσμένου άσθματος και αλλεργικών συμπτωμάτων του ανωτέρου αναπνευστικού.
2. Ιατρικό ιστορικό του ατόμου. Οι ερωτήσεις προέρχονταν από ερωτηματολόγιο της Διεθνούς Ενώσεως κατά της Φυματίωσης και των Πνευμονικών Παθήσεων<sup>5</sup>.

3. Είδος εργασίας και κοινωνική κατάσταση (ερωτήσεις συμβατές με το ερωτηματολόγιο της Ευρωπαϊκής Ομάδας Κοινωνικοοικονομικής κατάστασης)<sup>6</sup>.
4. Οικιακό περιβάλλον (είδος χρησιμοποιούμενης θέρμανσης, ύπαρξη κατοικιδίων ζώων, είδος χρησιμοποιούμενων επίπλων και χαλιών). Οι ερωτήσεις βασίζονταν στο ερωτηματολόγιο της Σχολής της Δημοσίας Υγείας του Harvard και των Καναδικών Υπηρεσιών Υγείας.
5. Συνήθειες διατροφής.
6. Συνήθειες καπνίσματος και αριθμός τσιγάρων ή άλλου είδους καπνού (ερωτήσεις βασισμένες στο αντίστοιχο ερωτηματολόγιο της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας)<sup>7</sup>.
7. Είδη λαμβανομένων φαρμάκων, ιδιαίτερα αναπνευστικών, και επισκέψεις σε ιδιωτικά ή δημόσια ιατρεία.
8. Συνήθειες καπνίσματος γονέων.

## ΦΑΣΗ IIΒ

Έλεγχος της λειτουργίας των πνευμόνων και της αλλεργιολογικής κατάστασης του ατόμου.

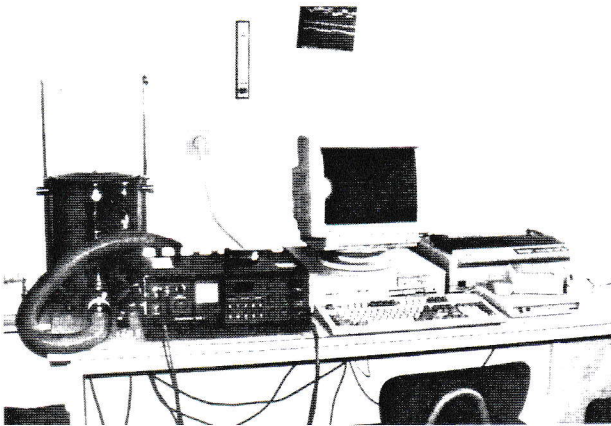
## Λειτουργικός Έλεγχος

Σπιρομέτρηση και μέτρηση Βρογχικής Υπεραντιδραστικότητας με εισπνοή μεταχολίνης.

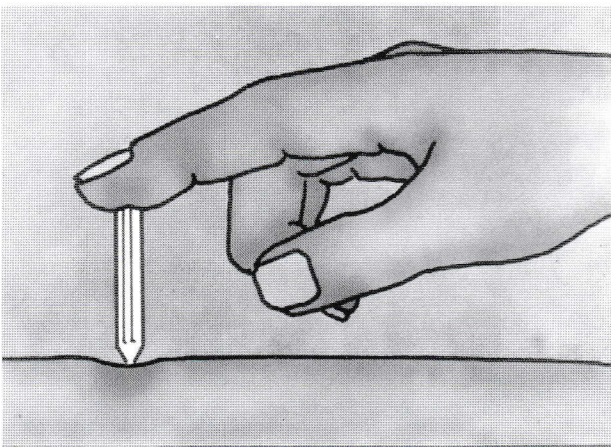
Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα θεωρείται σταθερό εύρημα του άσθματος και η βρογχική πρόκληση με εισπνεόμενες ουσίες, όπως η ισταμίνη ή η μεταχολίνη, χρησιμοποιείται από πολλών ετών εκτεταμένα σε επιδημιολογικές μελέτες. Όλες οι μετρήσεις στις διάφορες χώρες έγιναν με τον ίδιο ακριβώς τρόπο, με τα ίδια μηχανήματα (σπιρόμετρο Biomedin συνδεδεμένο με υπολογιστή και δοσίμετρο Mefar, που χορηγεί σταθερή, standard, δόση μεταχολίνης σε κάθε ρύθμιση) (Εικόνα 2) και σύμφωνα με τις ευρέως παραδεδομένες απόψεις για τέτοιου είδους μεθόδους. Τα διαλύματα της μεταχολίνης ετοιμάζονταν στο εργαστήριο κάθε χώρας από λυοφιλοποιημένη χλωριούχο μεταχολίνη (Hoffman La Roche) σύμφωνα με προσυμφωνημένο πρωτόκολλο.

## Έλεγχος Αλλεργίας

1. Δερματικές Αλλεργικές Δοκιμασίες. Αυτές έγιναν με τη χρησιμοποίηση των Phazets (Pharmacia Diagnostics) τα οποία είναι μικρά μυτερά μαχαίριδια εμποτισμένα στην άκρη τους με αλλεργιογόνα (Εικόνα 3). Σε όλα τα κέντρα που συμμετείχαν στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε συγκεκριμένη ομάδα αλλεργιογόνων (θετικό και αρνητικό control, Dermatophagoides pteronyssinus, γάτα, alternaria alternata, cladospirium herb-



Εικόνα 2. Σπρόμετρο Biomedis (α) και δοσίμετρο Mefar (β)



Εικόνα 3. Μαχαιρίδια Phazets της εταιρείας Pharmacia Diagnostics

arum, γύρεις timothy, ragweed, birch, parietaria judaica και olea europea).

2. Μέτρηση ολικής και ειδικής IgE σε Dermatophagoides pteronyssinus, τρίχωμα γάτας, μύκητες, γύρεις αγρωστωδών και parietaria. Η IgE του ορού θεωρείται από ορισμένους συγγραφείς ότι έχει μεγαλύτερη σχέση με το άσθμα από τις δερματικές δοκιμασίες<sup>8</sup>.

### Χρηματικός προϋπολογισμός

Η χρηματοδότηση του προγράμματος από την ΕΟΚ εκάλυπτε μόνο τα έξοδα συντονισμού, των ενημερωτικών συναντήσεων και επεξεργασίας των δεδομένων. Κάθε κράτος μέλος της ΕΟΚ, εφ' όσον επιθυμούσε να συμμετάσχει, ώφειλε να ανεύρει τοπικές πηγές χρηματοδότησης για την κάλυψη των εξόδων διενέργειας της μελέτης. Ο χρηματικός προϋπολογι-

σμός που κατετέθη από την Ελληνική Επιτροπή, περιείχε τα ελάχιστα απολύτως απαραίτητα έξοδα κυρίως για την αγορά των μηχανημάτων και τη στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Τα μηχανήματα προσφέρθηκαν από τις κατασκευάστριες Εταιρείες σε τιμές σημαντικά χαμηλότερες από την τιμή λιανικής πωλήσεως. Από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) χορηγήθηκε ποσόν ίσον με το 1/8 του κατατεθέντος προϋπολογισμού και η ισοσκέλιση για την αποπεράτωση της μελέτης έγινε με χρηματική προσφορά από Φαρμακευτικές Εταιρείες και εθελοντική εργασία των γιατρών της Ελληνικής ομάδας.

### ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο σχεδιασμός της επιδημιολογικής αυτής μελέτης δίνει τη δυνατότητα της ακόλουθης ανάλυσης:

1. Κατανομή των συμπτωμάτων και της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας σε σχέση με το γένος, την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος και το μέγεθος της διαμέτρου των δερματικών δοκιμασιών καθώς και την τιμή της ειδικής IgE.
2. Διαπίστωση των συνθηκών διαβίωσης στο σπίτι και την εργασία, της συγκατοίκησης με κατοικίδια ζώα, του καπνίσματος και του είδους της διατροφής και της σχέσης τους με τα ασθματικά συμπτώματα και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Οι πανευρωπαϊκές μελέτες προσφέρουν α) χρησιμώτατες πληροφορίες σχετικά με τις παθήσεις για τις οποίες διενεργούνται, β) προάγουν τη συνεργασία ανάμεσα στις χώρες σε θέματα υγείας και γ) δίνουν τη δυνατότητα προμήθειας μηχανημάτων σε συμφέρουσες τιμές. Για το λόγο αυτό, οι δυσκολίες συλλογής του δείγματος και η ελλιπής χρηματοδότηση δεν πρέπει να αποτελούν ανυπερέβλητο εμπόδιο στη διενέργεια συνδυασμένων πανευρωπαϊκών μελετών.

2. Οι κάτοικοι της αστικής περιοχής Αθηνών που επελέγη δεν ανταποκρίθηκαν εύκολα στον επιδημιολογικό έλεγχο για το λόγο αυτό απαιτείται συνδυασμός διαφόρων μεθόδων προσέγγισης ώστε η τελική απαντητικότητα να είναι ικανοποιητική.

3. Η απαντητικότητα επηρεάζεται από την παρουσία ή μη συμπτωμάτων άσθματος στα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Burney P.G.J. Asthma mortality in England and Wales: Evidence for a further increase, 1974-1984. *Lancet* 1986, ii: 323-326.
2. Flemind D.M., Crombie D.L. Prevalence of asthma and

- hay fever in England and Wales. *Br. Med. J.* 1987, 294: 279–283.
3. Burney P.G.J., Chinn S., Roma R.J. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the National Study of Health and Growth 1973–1986. *Br. Med. J.* 1990, 300: 1306–1310.
  4. Burney P.G.J., Luczynska C., Chinn S., Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1984, 7: 954–960.
  5. Burney P.G.J., Papakosta A.O., Withey C.H., Coley J.R.T., Holand W.W.: Hospital admission rates and the prevalence of asthma symptoms in 20 local authority districts. *Thorax* 1991, 46: 574–579.
  6. Office of Populations Censuses and Surveys. Classification of occupations (197). London: Her Majesty's Stationery Office, 1970.
  7. Epidemiology standardization project, Executive Committee, American Thoracic Society. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978, 118: 7–52.
  8. Burrows B., Martinez F.D., Halonen M., Barbee R.A., Cline N.G. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320: 271–277.

## Άλγος κατά την κατάποση σε ασθενή με παθολογική ακτινογραφία θώρακα

Μ. ΚΟΜΠΟΘΕΚΡΑ-ΚΟΤΣΟΡΟΥ, Γ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ, Γ. ΠΑΥΛΑΚΟΥ, Ι. ΑΡΑΠΗΣ, ΟΥΡ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ

### 1. Ιστορικό

Ασθενής ηλικίας 19 ετών, κάτοικος Αθηνών, σπουδάστρια, το 2ο παιδί της οικογένειας.

Συνήθειες: Δεν πίνει οιοσπνευματώδη, δεν καπνίζει.

Κληρονομικό αναμνηστικό: ελεύθερο.

Ατοπικό αναμνηστικό: ελεύθερο.

Στις αρχές του Απριλίου του 1990 παρουσίασε άλγος και δυσκολία κατά την κατάποση. Το άλγος εντοπιζόταν στην περιοχή της μεσότητας του στέρνου, ενώ ο πόνος προκαλείτο και κατά τη βαθιά εισπνοή. Επισκέφθηκε το τμήμα επειγόντων περιστατικών του Ν.Ν.Θ.Α. όπου έγινε ακτινογραφία θώρακα και συνεστήθη εισαγωγή.

Κατά την εισαγωγή της η ασθενής δεν είχε βήχα, δύσπνοια, ανορεξία, καταβολή και είχε υποχωρήσει το άλγος κατά την κατάποση.

### 2. Φυσική εξέταση

Άτομο αρτιμελές, με όψη και θρέψη καλή.

Αναπνευστικό: Φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα.

Κυκλοφορικό: Καρδιακοί τόνοι φυσιολογικοί.

Μαστοί: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Πεπτικό: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Λοιπά συστήματα: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Λεμφαδένες: Τραχηλικοί, μασχαλιαίοι, βουβωνικοί δεν ψηλαφήθηκαν.

### 3. Εργαστηριακά ευρήματα

Γενική αίματος: αιματοκρίτης 35,2%, αιμοσφαιρίνη 11,2 g/dl, λευκά αιμοσφαίρια 8100/mm<sup>3</sup>, με τύπο φυσιολογικό, αιμοπετάλια 298000/mm<sup>3</sup>, ΤΚΕ 47mm, άζωτο ουρίας 0,21 mg/dl και σάκχαρο 0,74 mg/dl. Οι ηλεκτρολύτες του ορού Κ και Να ήταν 4,6 και 140mEq/l, αντίστοιχα. Οι τιμές των SGOT, SGPT και αλκαλικής φωσφατάσης, καθώς και ο χρόνος προθρομβίνης ήταν μέσα σε φυσιολογικά όρια.

Το Αυστραλιανό αντιγόνο ήταν αρνητικό και το ίδιο αρνητική ήταν η φυματινοαντίδραση Mantoux που έγινε με 1 TU PPD RT<sup>23</sup>.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια, ενώ οι απλές εξετάσεις των πτυέλων για μυκοβακτηρίδια φυματίωσης και οι κυτταρολογικές εξετάσεις των πτυέλων απέβησαν αρνητικές.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΩΝ

Σαφώς περιγεγραμμένη στρογγύλη ομοιογενής σκίαση στο αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο.

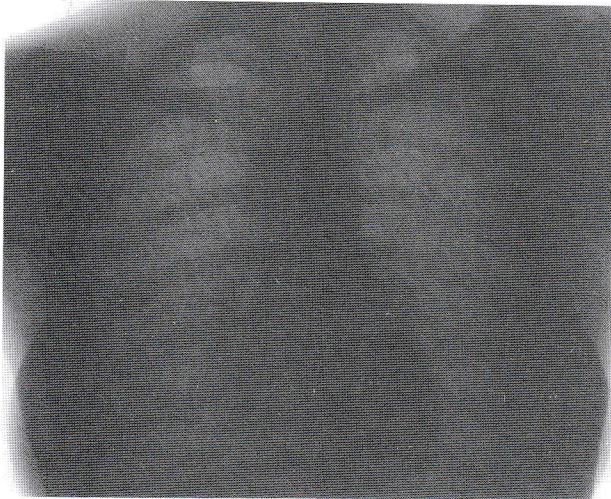
Αύξηση εγκαρσίας διαμέτρου του μεσοθωρακίου.

### ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Βρογχογενές καρκίνωμα**  
υπέρ: κλινική εικόνα, ακτινολογική εικόνα κατά: ηλικία
- Μεταστατικός όγκος στον πνεύμονα**  
υπέρ: κλινική εικόνα, ακτινολογική εικόνα
- Άλλες κακοήθειες (λέμφωμα)**  
υπέρ: ακτινολογική και κλινική εικόνα, ηλικία
- Φυματίωση**  
υπέρ: ηλικία  
κατά: κλινική εικόνα
- Εχινόκοκκος κύστη**  
υπέρ: ακτινολογική εικόνα  
κατά: συμμετοχή μεσοθωρακίου
- Αμάρτωμα**  
υπέρ: ηλικία, κλινική εικόνα  
κατά: ακτινολογικά ευρήματα
- Θύμωμα**  
υπέρ: συμμετοχή μεσοθωρακίου  
κατά: κλινική εικόνα, συμμετοχή πνευμονικού παρεγχύματος
- Βρογχογενής κύστη**  
υπέρ: ακτινολογική εικόνα  
κατά: κλινική εικόνα, συμμετοχή μεσοθωρακίου.



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.

## Διαγνωστικοί χειρισμοί

### I. ΙΝΟΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ

Φωνητικές χορδές, λάρυγγας, τραχεία φυσιολογικά.

Η κύρια τρόπιδα ελέγχεται λίαν αποπεπλατυσμένη.

Δεξιό και αριστερό βρογχικό δένδρο: βλεννογόνος οιδηματώδης, όλα τα στόμια είναι συγκεντρικά εστενωμένα αλλά ελεύθερα μέχρι και τους υποτμηματικούς βρόγχους.

Ελήφθη βιοψία από την κύρια τρόπιδα και από τη δευτερεύουσα μεταξύ άνω και κάτω λοβαίου αριστερά. Ελήφθη brushing από τον αριστερό κάτω λοβό. Ελήφθησαν, επίσης, βρογχικά εκπλύματα για κυτταρολογική εξέταση πτυέλων, καθώς και για απλή εξέ-

ταση και καλλιέργεια για βακτηρίδια φυματώσεως.

### Αξονική τομογραφία θώρακα

Στον αριστερό κάτω λοβό, αναγνωρίζεται μórφωμα μεγέθους 3,5cm, συμπαγές που εμφανίζει μόνάδες πυκνότητας μεταξύ 55 και 61HU. Επίσης αναγνωρίζονται λεμφαδενικές διογκώσεις στο μεσοθωράκιο. Εδώ διαφοροδιαγνωστικώς, θα πρέπει να σκεφθεί κανείς μεταξύ μιας πρωτοπαθούς χωροκατακτητικής εξεργασίας με συνοδό διήθηση λεμφαδένων του μεσοθωρακίου. Το ενδεχόμενο το μórφωμα του αριστερού κάτω πνευμονικού λοβού να αντιστοιχεί σε άλλου είδους εξεργασία όπως π.χ. αμάρτωμα είναι κάτι που δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί.

Επίσης το ενδεχόμενο οι λεμφαδενικές διογκώσεις του μεσοθωρακίου να αντιστοιχούν σε μια διαφορετική κατάσταση απ' ό,τι το μórφωμα του αριστερού κάτω πνευμονικού λοβού δεν είναι δυνατόν, επίσης, να αποκλεισθεί. Ύπαρξη λεμφαδένων, σε αμφοτέρως τις μασχालιαίες χώρες μέχρι μεγέθους 8mm. Σε αμφοτέρως τους μαστούς αναγνωρίζονται μάζες από μαλακά μόρια, που δυνατόν να αντιστοιχούν σε ινοκυστική μαστοπάθεια.

### Συμπέρασμα

Μórφωμα συμπαγές (3,5 cm) του αριστερού κάτω πνευμονικού λοβού. Λεμφαδενικές διογκώσεις μεσοθωρακίου. Ύπαρξη μασχालιαίων λεμφαδένων μεγέθους μέχρι 8mm. Τα ευρήματα των μαστών, δυνατόν να αντιστοιχούν σε ινοκυστική μαστοπάθεια.

### Αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας

Από τον έλεγχο του ήπατος και του σπληνός, δεν παρατηρήθηκαν περιοχές παθολογικών πυκνοτήτων. Χωρίς παθολογικά ήταν, επίσης τα νεφρά, τα επινεφρίδια και το πάγκρεας.

Σημειούται η ύπαρξη παραορτικών λεμφαδένων τάξης 1 cm, στην περιοχή της πύλης του αριστερού νεφρού που χρήζουν παρακολούθησης.

Από τη μελέτη της ελάσσονος πυέλου, σημειούται η ύπαρξη κυστικού μορφώματος στην περιοχή των αριστερών παραμητρίων και μικρότερο στην περιοχή των δεξιών.

Δεν παρατηρούνται διογκωμένοι λαγόνιοι ή βουβωνικοί λεμφαδένες ή παθολογικά ευρήματα από την ουροδόχο κύστη.

- Ιστολογική εξέταση βιοψίας βρογχικού βλεννογόνου: Στοιχεία ειδικής φλεγμονής ή κακοήθειας δεν ανευρέθησαν.

- Πτύελα μετά από βρογχοσκόπηση: αρνητικά.

- Κυτταρολογική εξέταση υλικού που ελήφθη με αναρρόφηση δια βελόνης υπό αξονικό τομογράφο: Non Hodgkin λέμφωμα.

- Μυελόγραμμα:  
Κυτταροβρίθεια: μέτρια  
Ερυθροποίηση: φυσιολογική  
Λευκοποίηση: φυσιολογική  
Μεγακαρυκύτταρα: αρκετά  
Αιμοπετάλια: πολλά  
Πλασματοκύτταρα: αρκετά  
Δικτυοκύτταρα: λίγα  
Ανώμαλα κύτταρα δεν ανευρέθησαν στο υλικό.

### Συμπέρασμα

Εικόνα μυελού μέσα σε φυσιολογικά όρια. Πλην της μετρίας κυτταροβρίθειας του δείγματος και της μικρής αύξησης των πλασματοκυττάρων δεν παρατηρείται άλλη ανωμαλία.

### Κυτταρολογική μυελού των οστών

Υποππο – αρκετά μυελικά κύτταρα όλων των σειρών. Υπάρχουν άφθονα λεμφοκύτταρα μικρού και μετρίου μεγέθους. Πιθανώς επινέμηση από Non-Hodgkin λέμφωμα.

Με πρωτοβουλία των συγγενών της η ασθενής πήγε στο University College Hospital του Λονδίνου.

Εκεί έγινε μεσοθωρακοσκόπηση και ευρέθη μάζα από μαλακά μόρια παρατραχειακά δεξιά που εξορμάτο από το κατώτερο ημιθωράκιο και διηθημένοι λεμφαδένες.

Έγινε βιοψία της μάζας και ετέθη η διάγνωση του νευροενδοκρινούς όγκου που ανεπτύχθη στο μεσοθωράκιο και έδωσε μετάσταση στον πνεύμονα.

### Συζήτηση

Το διάχυτο νευροενδοκρινικό σύστημα [ΔΝΣ], αποτελείται από κύτταρα που είναι διασκορπισμένα στους ιστούς, μεμονωμένα ή υπό μορφή σωματιδίων, με κοινό χαρακτηριστικό την παραγωγή πεπτιδίων, όπως η αδρεναλίνη, η νορ-αδρεναλίνη, η ντοπαμίνη, και η 5-υδροξυτρυπαμίνη<sup>1,2</sup>.

Τα κύτταρα αυτά προέρχονται από το ίδιο αρχέγονο κύτταρο του οποίου η καταγωγή προέρχεται από την νευρική ακρολοφία.

Ανήκουν στο APUD σύστημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από κύτταρα με κοινά ιστοχημικά χαρακτηριστικά, δηλαδή περιέχουν υψηλές ποσότητες αμινών, προδρόμων ουσιών των αμινών και δεκαρβοξυλάσης του αμινικού οξέος.

Τα APUD κύτταρα ανευρίσκονται σε όλους τους ενδοκρινείς αδένες, πλην του φλοιού των επινεφριδίων και των γεννητικών αδένων. Υφίστανται νεοπλασματικές αλλαγές που έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση όγκων με κοινά χαρακτηριστικά οι οποίοι ονομάζονται απουδόματα<sup>3</sup>.

Στο αναπνευστικό σύστημα το ΔΝΣ αντιπροσω-

πύεται από μονήρη νευροενδοκρινικά κύτταρα [NEK] και νευρεπιθηλιακά σωματίδια [ΝΕΣ]. Έχει αποδειχθεί στους δύο αυτούς σχηματισμούς η ύπαρξη κοκκίων ενδολάσης, σεροτονίνης, μομπεσίνης, καλσιτονίνης ενώ η Ιευ-εγκεφαλίνη έχει βρεθεί στα μεμονωμένα κύτταρα<sup>4</sup>.

Η ακριβής δράση τους δεν έχει διευκρινισθεί αλλά υποτίθεται ότι δρουν ως υποδοχείς ευαίσθητοι στην υποξαιμία και την υπερκαπνία<sup>4</sup>. Όσον αφορά τα μεμονωμένα κύτταρα, ίσως έχουν παραενδοκρινική δραστηριότητα με κύρια παραγωγή ACTH και πολυπεπτιδίου που ρυθμίζει την αγγειοδιαστολή.

Βασικά τα κύτταρα αυτά εντοπίζονται στους υπο-τμηματικούς βρόγχους. Έχουν ονομασθεί δε από διάφορους ερευνητές κύτταρα Kulchitsky's, Feyrter κ.λπ.<sup>5</sup>.

Μελέτες βρογχοπνευμονικών τμημάτων με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, από διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις που έγιναν για διάφορους λόγους, έδειξαν υπερπλασία ποικίλου βαθμού των ΝΕΚ και των ΝΕΣ σε 10% δε αυτών δυσπλαστικές αλλοιώσεις και κακοήγη εξαλλαγή<sup>4</sup>.

Έγινε αποδεκτό ότι από το σύστημα αυτό αναπτύσσονται νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα, όγκοι δηλαδή που δείχνουν νευροενδοκρινή διαφοροποίηση και εμφανίζουν νευροεκκριτικά κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους.

Για τους όγκους αυτούς (βάσει των ευρημάτων από αναλύσεις περισσότερων από 100 νεοπλασμάτων, με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και ανοσοϊστοχημικών μεθόδων) έχει προταθεί η παρακάτω ταξινόμηση:

1. Καλής διαφοροποίησης [καρκινοειδές]
2. Μέσης διαφοροποίησης [άτυπο καρκινοειδές]
3. Πτωχής διαφοροποίησης [μικροκυτταρικός καρκίνος]

Υπάρχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που τα διακρίνουν:

Το καρκινοειδές είναι ο πιο κοινός όγκος και αντιπροσωπεύει το 4% των όγκων του πνεύμονα. Παρουσιάζει τοπική διείσδυση και προσβάλλει τους πύλαιους λεμφαδένες. Είναι καλής πρόγνωσης και παρουσιάζει 90-95% 5ετή επιβίωση, μετά χειρουργική επέμβαση, και 75% 10ετή επιβίωση.

Το άτυπο καρκινοειδές παρουσιάζει μεγαλύτερα κύτταρα, ζώνες νέκρωσης, και εμφανή μιτωτική διεργασία.

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος έχει ακόμα πιο έντονη μιτωτική διεργασία, μικρότερα κύτταρα και εμφανίζει νέκρωση μονήρων κυττάρων<sup>6</sup>.

Πρώτοι οι Gassete και Masson<sup>7</sup> το 1966 θεώρησαν το καρκινοειδές του πνεύμονος ως όγκο του ΔΝΣ. Το 1968 ο Benson<sup>7</sup> πρώτος διατύπωσε τη θεωρία ότι ο μικροκυτταρικός καρκίνος προέρχεται από το ΔΝΣ, δεδομένου ότι κοκκία σεροτονίνης ανευρέθησαν σε περιπτώσεις τέτοιου είδους νεοπλασμάτων.

Νεότερες μελέτες που υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία έδειξαν την ύπαρξη ουσίας υπό μορφή κοκκίων που μοιάζουν με ACTH.

Οι μορφολογικοί χαρακτήρες τους, δεν προδικάζουν τη βιολογική τους συμπεριφορά, και η κακοήθεια τους αποδεικνύεται με την ύπαρξη διηθητικότητας η μεταστάσεων<sup>8</sup>.

Η τεκμηρίωση της διάγνωσής τους εκτός των άλλων ανοσοϊστοχημικών μεθόδων για τους όγκους του ΔΝΣ, γίνεται με την ανεύρεση της νευροειδικής ενόλασης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pearse A.G.E.: Hydroxytryptophan uptake by dog c-cells and its possible significance in polypeptide hormone production. *Nature* (1966a), 211, 598–600.
2. Pearse A.G.E.: Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones with particular reference to calcitonin. *NEt Ree* (1966b), 79 587–590.
3. Crofton and Douglas: *Respiratory Diseases*, 4th Edition 1989, 1116–1117.
4. Gould V., Linnoila I., Memozi N., Warren W.: Neuroendocrine componets of the bronchopulmonary tract. *Lab Invest* 1983, vol. 49, 5:519.
5. Fraser-Pare (1990): Vol. III, p. 1476.
6. Brewis R., Gibson G., Geddes D.: *Respiratory medicine* 1990, p. 804.
7. Gosset H., Masson P.: Tumeurs endocrines de l' appendice *Presse Med.* 1914, 25:237.
8. Bensch G., Corvin B., Pariente R., Spenser H. et al: Cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1968, 22:1163.
9. Cecil: *Textbook of Medicine* 1988, p. 1467.

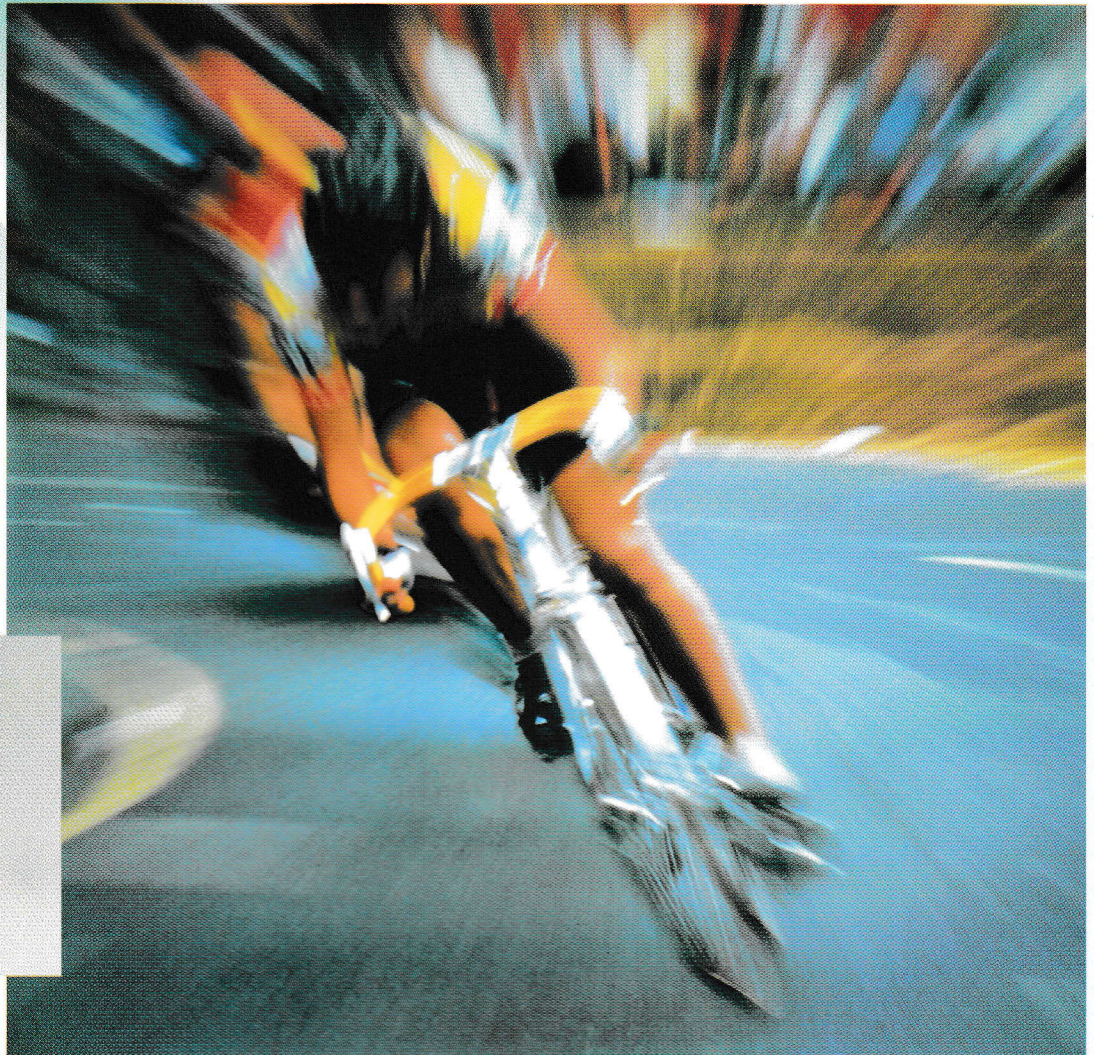
## ΣΥΝΤΜΗΞΕΙΣ ΤΙΤΛΩΝ ΞΕΝΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ

Acta Anaesthesiol Scand	Am J Public Health	Arch Orthop Trauma Surg	Br Med Bull
Acta Chir Scand	Am J Sports Med	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	Br Med J
Acta Med Scand	Am J Surg	Arch Otolaryngol	Brain
Acta Neurol Scand	Am J Surg Pathol	Arch Pathol Lab Med	Brain Behav Evol
Acta Obstet Gynecol Scand	Am J Trop Med Hyg	Arch Phys Med Rehabil	Brain Develop
Acta Orthop Scand	Am Rev Respir Dis	Arch Sex Behav	Brain Res Bull
Acta Paediatr Scand	Am Surg	Arch Surg	Breast Cancer Res Treat
Acta Pathol Microbiol Immunol Scand	Anaesth Intensive Care	Arch Toxicol	Bull Acad Chir Dent (Paris)
Acta Physiol Scand	Anaesthesia	Arch Virol	Bull Acad Natl Med (Paris)
Adolesc Psychiatry	Anaesthesiol Reanim	Arteriosclerosis	Bull Physiopathol Respir
Adv Anat Embryol Cell Biol	Anaesthesist	Artery	Bull Clin Neurosci
Adv Biochem Psychopharmacol	Anal Biochem	Arthritis Rheum	Bull Eur Physiopathol Respir
Adv Biophys	Anal Quant Cytol Histol	Arthroscopy	Bull Hist Dent
Adv Cancer Res	Andrologia	Arzneimittelforschung	Bull Hist Med
Adv Cardiol	Anesth Analg	Atherosclerosis	Bull Int Union Tuberc
Adv Child Dev Behav	Anesth Prog	Audiology	Bull NY Acad Med
Adv Clin Chem	Anesthesiology	Aust J Exp Biol Med Sci	Bull Rheum Dis
Adv Contracept	Angiologia	Basic Appl Histochem	Bull Schweiz Akad Med Wiss
Adv Exp Med Biol	Angiology	Basic Res Cardiol	Bull WHO
Adv Hum Genet	Angle Orthod	Behav Brain Res	CA
Adv Immunol	Ann Allergy	Behav Genet	Calcif Tissue Int
Adv Intern Med	Ann Biomed Eng	Behav Neural Biol	Can Anaesth Soc J
Adv Microb Physiol	Ann Chir	Behav Res Ther	Can Dent Assoc J
Adv Nephrol	Ann Chir Gynaecol	Behring Inst Mitt	Can Dent Hyg
Adv Neurol	Ann Clin Biochem	Beitr Gerichtl Med	Can Forces Dent Serv Bull
Adv Nutr Res	Ann Clin Lab Sci	Beitr Hyg Epidemiol	Can J Anaesth
Adv Otorhinolaryngol	Ann Clin Res	Beitr Infusionther Klin Ernnhr	Can J Appl Sport Sci
Adv Pediatr	Ann Dermatol Venereol	Beitr Klin Neurol Psychiatr	Can J Cardiol
Adv Pharmacol Chemother	Ann Emerg Med	Beitr Orthop Traumatol	Can J Neurol Sci
Adv Psychosom Med	Ann Hum Biol	Beitr Rheumatol	Can J Ophthalmol
Adv Surg	Ann Hum Genet	Biochem Genet	Can J Physiol Pharmacol
Adv Tuberc Res	Ann Inst Pasteur Immunol	Biochem J	Can J Psychiatr Nurs
Adv Virus Res	Ann Inst Pasteur Microbiol	Biochem Med Metab Biol	Can J Psychiatry
Aesthetic Plast Surg	Ann Intern Med	Biochem Pharmacol	Can J Public Health
Afr J Med Med Sci	Ann Med Interne	Biochem Soc Symp	Can J Surg
AJR	Ann Neurol	Biochem Soc Trans	Can Med Assoc J
Alcohol	Ann Nutr Metab	Biofeedback Self Regul	Cancer
Allergy	Ann Ophthalmol	Birth	Cancer Biochem Biophys
Am Ann Deaf	Ann Otol Rhinol Laryngol	Birth Defects	Cancer Chemother Pharmacol
Am Heart J	Ann Pathol	Blood	Cancer Detect Prev
Am J Anat	Ann Physiol Anthropol	Blood Cells	Cancer Drug Deliv
Am J Cardiol	Ann Plast Surg	Blood Purif	Cancer Genet Cytogenet
Am J Clin Med	Ann R Coll Surg Engl	Blood Vessels	Cancer Immunol Immunother
Am J Clin Nutr	Ann Rheum Dis	Blut	Cancer Invest
Am J Clin Oncol	Ann Surg	Bone	Cancer Metastasis Rev
Am J Clin Pathol	Ann Thorac Surg	Br Dent J	Cancer Nurs
Am J Dermatopathol	Ann Trop Med Parasitol	Br Dent Surg Assist	Cancer Res
Am J Dis Child	Antibiot Chemother	Br Heart J	Cancer Surv
Am J Drug Alcohol Abuse	Anticancer Res	Br J Addict	Cancer Treat Rep
Am J Emerg Med	Antimicrob Agents Chemother	Br J Anaesth	Cancer Treat Rev
Am J Epidemiol	Antiviral Res	Br J Audiol	Carcinogenesis
Am J Gastroenterol	Appl Neurophysiol	Br J Cancer	Cardiology
Am J Hematol	Appl Pathol	Br J Clin Pharmacol	Cardiovasc Clin
Am J Hosp Pharm	Appl Res Ment Retard	Br J Clin Pract	Cardiovasc Intervent Radiol
Am J Hum Genet	Arch Anat Cytol Pathol	Br J Dermatol	Cardiovasc Nurs
Am J Ind Med	Arch Androl	Br J Dis Chest	Cardiovasc Res
Am J Infect Control	Arch Biochem Biophys	Br J Disord Commun	Caries Res
Am J Kidney Dis	Arch Dermatol	Br J Exp Pathol	Cell
Am J Med	Arch Dermatol Res	Br J Fam Plann	Cell Biophys
Am J Med Genet	Arch Dis Child	Br J Haematol	Cell Calcium
Am J Med Sci	Arch Emerg Med	Br J Hosp Med	Cell Differ
Am J Nephrol	Arch Environ Health	Br J Ind Med	Cell Immunol
Am J Nurs	Arch Farmacol Toxicol	Br J Med Psychol	Cell Mol Biol
Am J Obstet Gynecol	Arch Gen Psychiatry	Br J Nutr	Cell Mol Neurobiol
Am J Occup Ther	Arch Gerontol Geriatr	Br J Obstet Gynaecol	Cell Tissue Kinet
Am J Ophthalmol	Arch Geschwulstforsch	Br J Ophthalmol	Cephalalgia
Am J Otol	Arch Gynecol	Br J Oral Maxillofac Surg	Chemotherapy
Am J Otolaryngol	Arch Int Pharmacodyn Ther	Br J Orthod	Chest
Am J Pathol	Arch Int Physiol Biochim	Br J Pharmacol	Child Abuse Negl
Am J Pediatr Hematol Oncol	Arch Intern Med	Br J Plast Surg	Child Care Health Dev
Am J Perinatol	Arch Mal Coeur	Br J Psychiatry	Child Psychiatry Hum Dev
Am J Phys Med	Arch Monaldi	Br J Radiol	Child Trop
Am J Physiol	Arch Pathol	Br J Rheumatol	Childs Nerv Syst
Am J Psychiatry	Arch Neurol	Br J Sports Med	Chir Maxillofac Plast
Am J Psychoanal	Arch Ophthalmol	Br J Surg	Chir Pediatr
Am J Psychother	Arch Oral Biol	Br J Urol	Chirurg

- Chirurgie  
 Chronicle  
 Chronobiologia  
 Ciba Found Symp  
 Circ Res  
 Circ Shock  
 Circulation  
 Cleft Palate J  
 Clin Allergy  
 Clin Biochem  
 Clin Cardiol  
 Clin Chem  
 Clin Chest Med  
 Clin Chim Acta  
 Clin Dermatol  
 Clin Electroencephalogr  
 Clin Endocrinol (Oxf)  
 Clin Endocrinol Metab  
 Clin Exp Dermatol  
 Clin Exp Immunol  
 Clin Exp Metastasis  
 Clin Exp Neurol  
 Clin Exp Obstet Gynecol  
 Clin Exp Pharmacol Physiol  
 Clin Exp Rheumatol  
 Clin Gastroenterol  
 Clin Genet  
 Clin Geriatr Med  
 Clin Haematol  
 Clin Immunol Immunopathol  
 Clin Immunol Rev  
 Clin Invest Med  
 Clin Lab Haematol  
 Clin Lab Med  
 Clin Nephrol  
 Clin Neurol Neurosurg  
 Clin Neuropathol  
 Clin Neuropharmacol  
 Clin Neurosurg  
 Clin Nucl Med  
 Clin Obstet Gynaecol  
 Clin Obstet Gynecol  
 Clin Orthop  
 Clin Otolaryngol  
 Clin Perinatal  
 Clin Pharm  
 Clin Pharmacokinetics  
 Clin Pharmacol Ther  
 Clin Phys Physiol Meas  
 Clin Physiol  
 Clin Physiol Biochem  
 Clin Plast Surg  
 Clin Prevent Dent  
 Clin Radiol  
 Clin Reprod Fertil  
 Clin Res  
 Clin Rev Allergy  
 Clin Rheum Dis  
 Clin Rheumatol  
 Clin Sci  
 Clin Sports Med  
 Clin Symp  
 Clin Ter  
 Clin Ther  
 Complement  
 Compr Psychiatry  
 Compr Ther  
 Comput Biol Med  
 Comput Biomed Res  
 Comput Healthc  
 Comput Methods Programs Biomed  
 Comput Radiol  
 Concern  
 Connect Tissue Res  
 Contact Dermatitis  
 Contraception  
 Contrib Gynecol Obstet  
 Contrib Microbiol Immunol  
 Contrib Nephrol  
 Crit Care Med  
 Crit Care Nurse  
 Crit Rev Biomed Eng  
 Curr Alcohol  
 Curr Concept Nutr  
 Curr Eye Res  
 Curr Med Res Opin  
 Curr Probl Cancer  
 Curr Probl Cardiol  
 Curr Probl Clin Biochem  
 Curr Probl Dermatol  
 Curr Probl Diagn Radiol  
 Curr Probl Pediatr  
 Curr Probl Surg  
 Curr Psychiatr Ther  
 Curr Stud Hematol Blood Transfus  
 Curr Surg  
 Dentist  
 Dentistry  
 Dentomaxillofac Radiol  
 Dermatol Clin  
 Diabete Metab  
 Diabetes  
 Diabetes Care  
 Diabetes Educ  
 Diabetes Metab Rev  
 Diabetes Res  
 Diabetes Res Clin Pract  
 Diabetologia  
 Diagn Cytopathol  
 Diagn Imag Clin Med  
 Diagn Immunol  
 Diagn Microbiol Infect Dis  
 Digestion  
 Drug Alcohol Depend  
 Drug Chem Toxicol  
 Drug Intell Clin Pharm  
 Drug Metab Dispos  
 Drug Metab Rev  
 Drug Nutr Interact  
 Drug Ther Bull  
 Drugs  
 Drugs Exp Clin Res  
 Dtsch Med Wochenschr  
 Ear Hear  
 Ear Nose Throat J  
 Early Hum Dev  
 East Afr Med J  
 Emerg Med Clin North Am  
 Endocr Res  
 Endocr Rev  
 Endocrinologie  
 Endocrinology  
 Endoscopy  
 Environ Health Perspect  
 Environ Res  
 Enzyme  
 Epilepsia  
 Ergab Inn Med Kinderheilkd  
 Essays Biochem  
 Eur Arch Psychiatry Neurol Sci  
 Eur Heart J  
 Eur J Anaesthesiol  
 Eur J Appl Physiol  
 Eur J Biochem  
 Eur J Cancer Clin Oncol  
 Eur J Clin Invest  
 Eur J Clin Microbiol  
 Eur J Clin Pharmacol  
 Eur J Drug Metab Pharmacokinetics  
 Eur J Epidemiol  
 Eur J Gynaecol Oncol  
 Eur J Immunol  
 Eur J Nucl Med  
 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol  
 Eur J Orthod  
 Eur J Pediatr  
 Eur J Pharmacol  
 Eur J Popul  
 Eur J Radiol  
 Eur J Respir Dis  
 Eur J Rheumatol Inflamm  
 Eur J Surg Oncol  
 Eur Neurol  
 Eur Surg Res  
 Eur Urol  
 Exp Biol  
 Exp Brain Res  
 Exp Cell Biol  
 Exp Cell Res  
 Exp Clin Endocrinol  
 Exp Eye Res  
 Exp Gerontol  
 Exp Hematol  
 Exp Lung Res  
 Exp Mol Pathol  
 Exp Neurol  
 Exp Parasitol  
 Exp Pathol  
 FDA Drug Bull  
 Fed Proc  
 Fertil Steril  
 Folia Histochem Cytobiol  
 Food Chem Toxicol  
 Foot Ankle  
 Fortschr Kieferorthop  
 Fortschr Kiefer Gesichtschir  
 Fortschr Med  
 Fortschr Neurol Psychiatr  
 Fortschr Ophthalmol  
 Gastroenterol Clin Biol  
 Gastroenterology  
 Gastrointest Endosc  
 Gastrointest Radiol  
 Geburtshilfe Frauenheilkd  
 Gen Comp Endocrinol  
 Gen Hosp Psychiatry  
 Gen Pharmacol  
 Gen Physiol Biophys  
 Gene  
 Genet Epidemiol  
 Genitourin Med  
 Genus  
 Geriatrics  
 Gerontion  
 Gerontologist  
 Gerontology  
 Growth  
 Gut  
 Gyecol Obstet Invest  
 Gynecol Oncol  
 Haemostasis  
 Hamatol Bluttransfus  
 Hautarzt  
 Headache  
 Health  
 Heart Lung  
 Helv Chir Acta  
 Helv Paediatr Acta  
 Hematol Oncol  
 Hemoglobin  
 Hepatogastroenterology  
 Hepatology  
 Herz  
 Hip  
 Histochem J  
 Histochemistry  
 Histopathology  
 Horm Behav  
 Horm Metab Res  
 Horm Res  
 Hosp Admin Curr  
 Hosp Community Psychiatry  
 Hum Biol  
 Hum Genet  
 Hum Hered  
 Hum Immunol  
 Hum Neurobiol  
 Hum Nutr Appl Nutr  
 Hum Nutr Clin Nutr  
 Hum Pathol  
 Hum Physiol  
 Hum Toxicol  
 Hypertension  
 Image J Nurs Sch  
 Immun Infekt  
 Immunobiology  
 Immunogenetics  
 Immunol Invest  
 Immunol Res  
 Immunol Rev  
 Immunology  
 Immunopharmacology  
 Inf Dent  
 Infect Control  
 Infect Immun  
 Infection  
 Inflammation  
 Injury  
 Int Anesthesiol Clin  
 Int Angiol  
 Int Arch Allergy Appl Immunol  
 Int Demogr  
 Int Dent J  
 Int Dev Rev  
 Int Endod J  
 Int Fam Plann Perspect  
 Int J Addict  
 Int J Adult Orthodon Orthognath Surg  
 Int J Aging Hum Dev  
 Int J Androl  
 Int J Artif Organs  
 Int J Biomed Comput  
 Int J Cancer  
 Int J Cardiol  
 Int J Clin Pharmacol Res  
 Int J Dermatol  
 Int J Epidemiol  
 Int J Fertil  
 Int J Group Psychother  
 Int J Gynaecol Obstet  
 Int J Gynecol Pathol  
 Int J Health Plann Manage  
 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  
 Postgrad Med  
 Postgrad Med J  
 Practitioner  
 Prax Klin Pneumol  
 Prep Biochem  
 Presse Med  
 Prev Med  
 Proc Soc Exp Biol Med  
 Prog Allergy  
 Prog Biochem Pharmacol  
 Prog Biophys Mol Biol  
 Prog Brain Res  
 Prog Cardiovasc Dis  
 Prog Clin Biol Res  
 Prog Clin Pathol  
 Prog Drug Res  
 Prog Exp Tumor Res  
 Prog Food Nutr Sci  
 Prog Hematol  
 Prog Hemost Thromb  
 Prog Histochem Cytochem  
 Prog Lipid Res  
 Prog Liver Dis  
 Prog Med Chem  
 Prog Med Genet  
 Prog Med Virol  
 Prog Neurobiol  
 Prog Nucl Med  
 Prog Nuclei Acid Res Mol Biol  
 Prostaglandins  
 Prostaglandins Leukotrienes Med  
 Prostate  
 Psychiatr Clin North Am  
 Psychiatr Dev  
 Psychiatry  
 Psychopathology  
 Public Health  
 Public Health Rev  
 Pulse  
 Quart J Med  
 Q J Exp Physiol  
 Q J Med  
 Q Med Rev  
 Q Rev Biophys  
 Qld Nurs  
 Radiography  
 Radiol Clin North Am  
 Radiol Technol  
 Radiology  
 Radiother Oncol  
 Recent Prog Horm Res  
 Reconstr Surg Traumatol  
 Rehabilitation  
 Res Exp Med  
 Respir Physiol  
 Respiration  
 Rev Environ Health  
 Rev Epidemiol Sante Publique  
 Rev Fr Gynecol Obstet  
 Rev Fr Transfus Immunohematol  
 Rev Infect Dis  
 Rev Invest Clin  
 Rev Mal Respir  
 Rev Med Interne  
 Rev Pneumol Clin  
 Röntgenblätter
- Röntgenpraxis  
 S Afr J Surg  
 S Afr Med J  
 Scand J Clin Lab Invest  
 Scand J Gastroenterol  
 Scand J Haematol  
 Scand J Immunol  
 Scand J Infect Dis  
 Scand J Plast Reconstr Surg  
 Scand J Prim Health Care  
 Scand J Rehabil Med  
 Scand J Rheumatol  
 Scand J Soc Med  
 Scand J Thorac Cardiovasc Surg  
 Scand J Urol Nephrol  
 Scand J Work Environ Health  
 Schweiz Med Wochenschr  
 Schweiz Rundsch Med Prax  
 Semin Arthritis Rheum  
 Semin Hematol  
 Semin Liver Dis  
 Semin Nucl Med  
 Semin Oncol  
 Semin Oncol Nurs  
 Semin Perinatol  
 Semin Psychiatry  
 Semin Roentgenol  
 Semin Surg Oncol  
 Semin Thromb Hemost  
 Semin Urol  
 Sleep  
 South Med J  
 Spine  
 Sports Med  
 Steroids  
 Surg Clin North Am  
 Surg Radiol Anat  
 Surgery  
 Teratology  
 Therapie  
 Thorac Cardiovasc Surg  
 Thorax  
 Thromb Haemost  
 Tissue Antigens  
 Toxicol Appl Pharmacol  
 Toxicology  
 Trans Am Ophthalmol Soc  
 Trans Assoc Am Physicians  
 Trans Med Soc Lond  
 Trans R Soc Trop Med Hyg  
 Transfusion  
 Transplant Proc  
 Transplantation  
 Tubercle  
 Uremia Invest  
 Urol Clin North Am  
 Urology  
 Verh Dtsch Ges Herz Kreislaufforsch  
 Verh Dtsch Ges Inn Med  
 Verh Dtsch Ges Pathol  
 Verh Dtsch Ges Rheumatol  
 Virchows Arch  
 West Indian Med J  
 West J Med  
 West J Nurs Res  
 WHO Chron  
 World J Surg  
 Yale J Biol Med  
 Z Erkr Atmungsorgane  
 Z Gesamt Hyg  
 Z Gesamt Inn Med  
 Z Rheumatol  
 Zahn Mund Kieferheilkd  
 Zahnarzt  
 Zentralbl Allg Pathol  
 Zentralbl Chir  
 Zentralbl Gynäkol  
 Zentralbl Neurochir

# ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΑΣΘΜΑΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΗΜΕΡΑ ΚΑΙ ΝΥΚΤΑ



**Serevent**<sup>®</sup>   
Σαλμετερόλη

**ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ**

**ΑΝΤΙΔΕΙΞΕΙΣ** Υπερευαίσθηση σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του δισκιοεξαεσμάτος. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ** Η εμπειρία για τη λήψη της σαλμετερόλης κατά την εγκυμοσύνη είναι περιορισμένη. Όπως με όλα τα φάρμακα η χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη απαιτεί τη σταθμισμένη ανισορροπία μεταξύ της αναμενόμενης ωφέλειας προς τη μητέρα με τις ενδεχόμενες επιπτώσεις επί του εμβρύου. Σε μελέτες με πειρατόζωα όταν χορηγήθηκαν σημαντικά υψηλότερες δόσεις των θεραπευτικών παρατηρήθηκαν ορισμένες επιδράσεις στο έμβryo, τυπικές των β2 διεγερτών. Εκτεταμένη εμπειρία με τους άλλους β2 διεγέρτες δεν έδωσε στοιχεία ότι τέτοιες επιδράσεις είναι πιθανές σε γυναίκες που τους λαμβάνουν σε θεραπευτικές δόσεις. Οι στάθμες της σαλμετερόλης στο πλάσμα μετά από εισπνοές θεραπευτικών δόσεων είναι ασήμαντες και επομένως οι στάθμες στο μητρικό γάλα είναι αναλόγως. Εν τούτοις επειδή δεν υπάρχει εμπειρία στη χρήση της σαλμετερόλης στις μητέρες που θηλάζουν, οι αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται σταθμισμένη ανισορροπία μεταξύ της αναμενόμενης ωφέλειας προς τη μητέρα με τις ενδεχόμενες επιπτώσεις επί του νεογνού. Μελέτες σε πειρατόζωα που θηλάζουν ενισχύουν την άποψη ότι η σαλμετερόλη απεκκρίνεται σε πολύ μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν χρειάζεται ρύθμιση της δόσολογίας. Η σαλμετερόλη χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με θυρεοτοξίκωση. Ασθενείς που χρειάζονται να λαμβάνουν παράλληλα με τη σαλμετερόλη συνεχώς αυξανόμενες δόσεις εισπνοών β2 διεγερτών (πχ σαβουταμολόλη) για ανακούφιση των συμπτωμάτων, χρειάζονται άμεση ιατρική συμβουλή. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ** Σπάνια έχει αναφερθεί τρόμος. Αυτός τείνει να είναι παροδικός, εξαρτάται από τη δόσολογία και ημικλάση και μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες σπάνια επίσης αναφέρθηκαν κεφαλαλγία και υποκειμενικό αίσθημα προκαρδίων πάλμων αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από το placebo. Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνοές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης παραδοσίου βρογχολαστασίας. Αν τούτοι συμβεί, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η χρήση του σκευάσματος και να δοθεί εντάλακτική θεραπεία. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ** Σε ασθματικούς δεν πρέπει να χορηγούνται τότε οι μη εκλεκτικοί β2 αναστολείς, όπως η προπρανολόλη, αλλά μόνο οι καρδιοεκλεκτικοί, αλλά και αυτοί με μεγάλη προσοχή.



**ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑ  
ΕΠΙΛΟΓΗ**

**GlaxoWellcome**  
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ

# 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 βρογχόσπασμο, σε πνευμονικό εμφύσημα, βροχιτίδα και γενικώς σε πνευμονοπάθειες συνοδευόμενες από βρογχόσπασμο. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στην τερβουταλίνη. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η συχνότητα των παρενεργειών στις συνιστώμενες δόσεις είναι χαμηλή. Κατά τη χορήγηση της τερβουταλίνης με εισπνοή, δεν επιτυγχάνονται φαρμακολογικά δραστικές συγκεντρώσεις της ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται πρόκληση σημαντικών συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο 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 εξανθήμα. **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 βροχοδιασταλτικά θα πρέπει, ως αρχική θεραπεία, να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση όταν απαιτείται, παρά σε συστηματική βάση. Η δοσολογία θα πρέπει να εξοικονομείται. Ενήλικες 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 να 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 να αυξηθεί σε 2 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 εισπνοές. **Συσκευασία:** Πλαστική δοσμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 200 δόσεων.

### Pulmicort® Turbuhaler®

Budesonide/Βουδεσονίδη  
**Περιγραφή:** Συσκευή για εισπνοές σταθερών δόσεων σκόνης, που ενεργοποιείται με την εισπνοή και απελευθερώνει, 200 mcg ανά δόση. Κάθε συσκευή περιέχει 200 δόσεων. Το Pulmicort®

Turbuhaler® δεν περιέχει προωθητικά, λιπαντικά, συντηρητικά, φερόν 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-διεγέρτη, 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 μικητιασκή ή ιογενείς λοιμώξεις των αεραγωγών. **Κύηση - Γαλουχία:** Η χορήγηση του Pulmicort® κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να αποφύγεται, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. **Δοσολογία:** Η δοσολογία του Pulmicort® Turbuhaler® εξαρτάται από την ηλικία. **Ενήλικες:** 200-1600 mcg την ημέρα, καταμετρημένα σε 2-4 δόσεις. (Στις λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις: 200-800 mcg την ημέρα, στις σοβαρότερες: 800-1600 mcg την ημέρα). **Παιδιά άνω των 6 ετών:** 200-800 mcg την ημέρα, καταμετρημένα σε 2-4 δόσεις. Η δόση συντήρησης εξαρτάται και θα πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή. Χορήγηση δύο φορές την ημέρα είναι συνήθως επαρκής (πρωί και απόγευμα). **Συσκευασία:** Πλαστική δοσμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 200 δόσεων.