

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

&

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ-ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Ν. ΚΟΥΛΟΥΡΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ανομοιογένεια αερισμού προσδιοριζόμενη με την καμπύλη του όγκου του εκπνεόμενου
CO₂ προς τον όγκο του εκπνεόμενου αέρα κατά την ήρεμη αναπνοή σε ασθματικούς
ασθενείς

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ Β. ΧΡΟΝΑΙΟΥ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Όνοματεπώνυμο Υποψηφίου: Χροναίου Β. Αλεξάνδρα

Ημερομηνία Αίτησης: 7.2.2001

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 4.5.2001

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Νικόλαος Κουλούρης

Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Σπύρος Ζακυνθινός

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας-Πνευμονολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Πέτρος Μπακάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Τίτλος: Ανομοιογένεια αερισμού προσδιοριζόμενη με την καμπύλη του όγκου του εκπνεόμενου CO₂ προς τον όγκο του εκπνεόμενου αέρα κατά την ήρεμη αναπνοή σε ασθματικούς ασθενείς

Ημερομηνία Ορισμού Θέματος: 16.2.2004

Ημερομηνία Ορισμού Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 20.05.2020

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Νικόλαος Κουλούρης

Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Σπύρος Ζακυνθινός

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας-Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Πέτρος Μπακάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αντωνία Κουτσούκου

Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Γρηγόριος Στρατάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Νικολέττα Ροβίνα

Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Βασιλική Κατσαούνου

Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής είναι επίπονη αλλά ταυτόχρονα εποικοδομητική εμπειρία. Η παρούσα διατριβή δεν αποτέλεσε καρπό μόνο προσωπικής προσπάθειας αλλά και υποστήριξης πολλών ανθρώπων, στους οποίους θέλω να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη.

Εγκάρδιες ευχαριστίες οφείλω καταρχήν, στον επιβλέποντα της διατριβής κ. Νικόλαο Κουλούρη, Καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου με την ανάθεση αυτής της διατριβής. Η συνεχής επίβλεψη και καθοδήγησή του και οι ουσιαστικές του παρεμβάσεις, απότοκες βαθιάς γνώσης και εξειδικευμένης εμπειρίας, έπαιξαν καθοριστικό ρόλο τόσο στο ξεκίνημα όσο και στην ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας.

Θερμά ευχαριστώ και τα άλλα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, τον Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας-Πνευμονολογίας κ. Σπύρο Ζακυνθινό και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Πέτρο Μπακάκο για τη συγκατάθεσή τους στην ανάθεση και τη βοήθειά τους στην εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής. Εξίσου θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και στα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής την κ. Αντωνία Κουτσούκου, Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, τον κ. Γρηγόριο Στρατάκο, Αναπληρωτή Καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, την κ. Βασιλική Κατσαούνου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών καθώς και την κ. Νικολέτα Ροβίνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, για το χρόνο που διέθεσαν και την ευγενική και πρόθυμη συμμετοχή τους στην κρίση αυτής της διατριβής.

Θεωρώ καθήκον μου να αποδώσω φόρο τιμής στον Αείμνηστο Καθηγητή Ι. Ιορδάνογλου για την τιμή που μου έκανε πριν χρόνια να μου εμπιστευθεί θέμα διδακτορικής διατριβής και για την καθοδήγησή που μου παρείχε όσο ήταν εν ζωή.

Υποχρέωσή μου θεωρώ να μνημονεύσω την εξαιρετη σε ήθος αλλά δυστυχώς πρόωρα και άδικα χαμένη Ιατρό Π. Λάτση, για την αδιάκοπη ενθάρρυνσή της, το ενδιαφέρον και τη συμβολή της στην περάτωση της παρούσας εργασίας.

Θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω το προσωπικό του Εργαστηρίου Λειτουργικού Ελέγχου της αναπνοής της Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής του Νοσοκομείου «Η Σωτηρία», για την βοήθειά του κατά την εκτέλεση των λειτουργικών δοκιμασιών της αναπνοής καθώς και την συνάδελφό μου κ. Ελένη Σταύρου για τη βοήθεια της στην ολοκλήρωση του πειραματικού μέρους της μελέτης αυτής.

Θέλω επίσης να αναφερθώ στον Διευθυντή μου, κ. Γεώργιο Τσουκαλά, ο οποίος συνεχώς με ευαισθητοποιεί στα θέματα που αφορούν στην πρόοδο και στην εξέλιξή μου και τον ευχαριστώ πολύ.

Τέλος, ένα ζεστό ευχαριστώ χρωστάω στους δικούς μου ανθρώπους, τον Νίκο, την Αφροδίτη και το Μιχάλη για την κατανόηση και την υποστήριξη που δείχνουν στις διάφορες στιγμές της ζωής μας. Από την άλλη οι γονείς μου, όντας η δύναμη μου όλα αυτά τα χρόνια, είναι αυτοί που με ενέπνευσαν με τα λόγια του Νίκου Καζαντζάκη: «Ν' αγαπάς την ευθύνη. Να λες εγώ, εγώ μονάχος μου έχω χρέος να σώσω τη γης. Αν δε σωθεί, εγώ φταίω».

...Τους την αφιερώνω.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καμπύλη του όγκου του εκπνεόμενου CO₂ (V_{CO_2}) προς τον αναπνεόμενο όγκο αέρα (V_T) (καμπύλη V_{CO_2}/V_T) αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την μέτρηση της ανομοιογένειας του αερισμού γιατί επιτρέπει το διαχωρισμό του αναπνεόμενου όγκου σε τρία λειτουργικά μέρη: το μέρος του εκπνεόμενου αέρα που δεν περιέχει CO₂ (V_0), το μέρος του μεταβατικού όγκου (V_{tr}) και το μέρος του κυψελιδικού όγκου (V_A). Επιπρόσθετα, επιτρέπει τη μέτρηση του κυψελιδικού F_{CO_2} κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής. Σε αυτή την μελέτη εξετάσαμε αν οι αλλαγές που αφορούν στην ανομοιογένεια του αερισμού που επισυμβαίνει αμέσως μετά τη χορήγηση μεταχολίνης μπορούν να εκτιμηθούν χρησιμοποιώντας την καμπύλη V_{CO_2}/V_T σε ασθματικούς ασθενείς. Η καμπύλη V_{CO_2}/V_T λήφθηκε κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής από 16 ασθματικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία μεταχολίνης. Αποδείχθηκε ότι ο μεταβατικός όγκος και ως εκ τούτου και ο λόγος του νεκρού χώρου του Bohr προς τον αναπνεόμενο όγκο ($V_{D,Bohr} = V_0 + V_{tr}$) αυξήθηκαν σημαντικά αμέσως μετά τη χορήγηση μεταχολίνης ενώ ο λόγος του V_0 προς τον αναπνεόμενο όγκο δεν επηρεάστηκε. Η μεταβολή των ανωτέρω λόγων δεν επηρεάστηκε από την επί τοις εκατό πτώση της FEV_{1.0} επακόλουθη της χορήγησης μεταχολίνης.

SUMMARY

The expired CO₂ gas volume versus tidal volume (V_{CO_2}/V_T) curve is a useful tool for assessing unevenness of ventilation because it allows the separation of tidal volume into three functional compartments: (a) the CO₂-free expired air (V_0), (b) the transitional volume (V_{tr}), (c) the alveolar volume (V_A) and the measurement of alveolar F_{CO_2} during resting breathing in normal subjects and patients with COPD. In this paper, we have investigated whether changes pertaining to unevenness of ventilation taking place immediately after the administration of methacholine can be assessed using the V_{CO_2}/V_T curve in asthmatic patients.

The V_{CO_2}/V_T curve was obtained during tidal breathing from 16 stable asthmatic patients who underwent a methacholine challenge test. It has been found that the V_{tr} , and hence Bohr's dead space ($V_{D,Bohr} = V_0 + V_{tr}$), over tidal volume ratios were significantly increased immediately after the methacholine administration, whilst the V_0 over tidal volume ratio was not affected. The change of the above ratios was not related to the percentage decrease of FEV_{1.0} following methacholine administration.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
Α. ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ	12
1. Λειτουργικός διαχωρισμός του πνευμονικού αερισμού: Νεκρός χώρος-	12
Κυψελιδικός αερισμός	12
2. Κατανομή του αερισμού	15
3. Συγκέντρωση του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα στον κυψελιδικό αέρα	18
4. Εκπνεόμενος αέρας	21
5. Αιμάτωση των πνευμόνων και η κατανομή της	22
6. Ρύθμιση της κατανομής της αιμάτωσης των πνευμόνων	23
7. Επίδραση της υδροστατικής πίεσης στην κατανομή της αιμάτωσης των πνευμόνων	23
8. Επίδραση της σχέσης αερισμού- αιμάτωσης στη συγκέντρωση των αερίων του κυψελιδικού αέρα	25
9. Σχέση $V_A/Q <$ φυσιολογικού, φυσιολογική παράκαμψη	27
10. Σχέση $V_A/Q >$ φυσιολογικού, φυσιολογικός νεκρός χώρος	28
11. Σχέση V_A/Q στον φυσιολογικό πνεύμονα	28
Β. ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ	32
1. Γενικά	32

2. Παθοφυσιολογία άσθματος.....	33
α. Μεταβολές στη λειτουργία αερισμού των πνευμόνων	33
β. Μεταβολές στην ανταλλαγή των αερίων	39
γ. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΩΝ ΑΕΡΙΩΝ	43
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	47
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	47
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	51
2.1. Θεωρητικά στοιχεία	51
2.2. Σχεδιασμός μελέτης	53
2.3. Στάδια μελέτης	54
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	57
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	58
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	73

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανταλλαγή των αερίων στο αναπνευστικό σύστημα ελέγχεται με την μέτρηση του λόγου του νεκρού χώρου προς τον αναπνεόμενο όγκο αέρα (V_d/V_t), του κλάσματος του εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα (F_{E,CO_2}) και του κλάσματος του κυψελιδικού διοξειδίου του άνθρακα (F_{A,CO_2}) τόσο κατά την διάρκεια της ήρεμης αναπνοής όσο και κατά την αναπνοή στην άσκηση. Η μέτρηση της μέσης τιμής του κλάσματος των αερίων αυτών στον εκπνεόμενο αέρα είναι σχετικά ευχερής. Ο προσδιορισμός της μέσης τιμής του κλάσματος του κυψελιδικού O_2 και CO_2 κατά τον προηγούμενο αιώνα μέχρι σήμερα, επανειλημμένως αποτέλεσε θέμα προς διερεύνηση, χωρίς όμως αποτέλεσμα λόγω ανεπαρκούς μεθοδολογίας. Το πρόβλημα αυτό παρακάμφθηκε με την υπόθεση εργασίας ότι το κλάσμα του κυψελιδικού CO_2 (F_{A,CO_2}) ισούται με το κλάσμα του τελοεκπνευστικού CO_2 (F_{ET, CO_2}), στο τέλος της εκπνευστικής καμπύλης F_{CO_2} , συναρτήσει χρόνου ή όγκου. Επίσης, η μέση μερική πίεση του CO_2 στον κυψελιδικό αέρα (P_{A,CO_2}), ακόμη και σήμερα, θεωρείται ίση προς την μερική πίεση του αερίου στο αρτηριακό αίμα (P_{a,CO_2}). Η ιδανική μερική πίεση του κυψελιδικού O_2 ($P_{A, O_2 (i)}$) υπολογίζεται από την P_{a,CO_2} και το αναπνευστικό πηλίκο (RQ) βάσει της εξίσωσης του κυψελιδικού αέρα. Η υπόθεση αυτή εργασίας είναι διεθνώς αποδεκτή αλλά με επιφυλακτικότητα, ιδίως σε άτομα πάσχοντα από ανομοιογένεια αερισμού ή άτομα τα οποία αναπνέουν αέρα εμπλουτισμένο σε οξυγόνο.¹⁻³

Για το λόγο αυτό θεωρήσαμε σκόπιμη την διερεύνηση του προβλήματος χρησιμοποιώντας την καμπύλη του αποβαλλόμενου όγκου CO_2 συναρτήσει του αναπνεομένου όγκου αέρα [καμπύλες $V_{CO_2}/(V_T)$]. Η καμπύλη αυτή, η οποία αναπτύχθηκε από εμάς, υποβλήθηκε σε μαθηματική ανάλυση από την οποία κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός του νεκρού χώρου του Bohr και της μέσης πίεσης του κυψελιδικού CO_2 (P_{A, CO_2}) κατά την αυτόματη αναπνοή.⁵¹

Η παρούσα εργασία αποτελεί συνέχεια των μέχρι στιγμής ερευνών στο θέμα των κυψελιδικών αερίων. Η απλή και μη επεμβατική μέθοδος που αναπτύχθηκε από την Πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών υπό τον κ. Ιωάννη Ιορδάνογλου για τον υπολογισμό της μερικής πίεσης του κυψελιδικού CO₂ (P_{A, CO2}) κατά την διάρκεια της ήρεμης αναπνοής, εφαρμόστηκε σε προηγούμενες μελέτες σε υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.⁵¹

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

1. Λειτουργικός διαχωρισμός του πνευμονικού αερισμού: Νεκρός χώρος - Κυψελιδικός αερισμός

Οι πνεύμονες αποτελούνται από τις αεροφόρους οδούς, τις κυψελίδες και τα αναπνευστικά βρογχιόλια, τα οποία λειτουργικά και μορφολογικά αντιστοιχούν στη μεταβατική περιοχή. Ο αέρας που υπάρχει στους αεραγωγούς μέχρι τα τελικά βρογχιόλια και σε τμήμα των αναπνευστικών βρογχολίων δεν συμμετέχει στη ανταλλαγή των αερίων. Ο χώρος αυτός, αποκαλείται ανατομικός νεκρός χώρος ($V_{D, anat}$). Η χωρητικότητα του ανατομικού νεκρού χώρου εξαρτάται από την ηλικία, το μέγεθος του σώματος, τον βαθμό διάτασης των πνευμόνων και τον τόνο των βρογχικών λείων μυϊκών ινών και φυσιολογικά σε ενήλικα άτομα είναι περίπου 150ml.^{4,5} Παράλληλα, υπάρχουν κυψελίδες στις οποίες η αιμάτωση υστερεί έναντι του αερισμού και οι οποίες, αν και αερίζονται, δεν συμμετέχουν στην ανταλλαγή. Λειτουργικά αποτελούν νεκρό χώρο, ο οποίος ονομάζεται κυψελιδικός νεκρός χώρος ($V_{D, alv}$).^{5,8} Το σύνολο του ανατομικού και του κυψελιδικού νεκρού χώρου αποτελεί τον φυσιολογικό νεκρό χώρο ($V_{D, phys}$). Στα φυσιολογικά άτομα, ο ανατομικός και ο φυσιολογικός νεκρός χώρος είναι σχεδόν ίσοι μεταξύ τους γιατί στον φυσιολογικό πνεύμονα όλες οι κυψελίδες λειτουργούν φυσιολογικά. Είναι όμως δυνατό να υπάρχουν κυψελίδες με μερική μόνο ή και μηδενική λειτουργία σε διάφορες περιοχές των πνευμόνων, οπότε ο φυσιολογικός νεκρός χώρος καθίσταται σημαντικά μεγάλος, σε ακραίες δε περιπτώσεις, μέχρι και δεκαπλάσιος του ανατομικού.⁷

Ο αερισμός των πνευμόνων (V_E) είναι το άθροισμα του αερισμού του φυσιολογικού νεκρού χώρου και του αερισμού του κυψελιδικού χώρου.

$$V_E = V_A + V_{D, phys}$$

Η θεμελιώδης σημασία του συστήματος αερισμού των πνευμόνων είναι η συνεχής ανανέωση του αέρα στις περιοχές των πνευμόνων όπου επιτελείται η ανταλλαγή των αερίων και όπου ο αέρας έρχεται σε στενή επαφή με το αίμα που διέρχεται από τους πνεύμονες.

Με κάθε αναπνοή, ορισμένος όγκος αέρα περίπου 500ml, μετακινείται από την ατμόσφαιρα προς τις πνευμονικές κυψελίδες και αντίστροφα και αποτελεί τον αναπνεόμενο όγκο αέρα (V_T).⁵ Η μετακίνηση αυτή επιτυγχάνεται χάρη στην δημιουργούμενη διαφορά πίεσης μεταξύ των πνευμόνων και της ατμόσφαιρας. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής ήρεμης αναπνοής, το ποσό του αναπνεόμενου αέρα επαρκεί για την πλήρωση των αεροφόρων οδών μόνο μέχρι και τα τελικά βρογχιόλια με ελάχιστο μόνο ποσοστό από τον εισπνεόμενο αέρα να εισρέει μέσα στις κυψελίδες. Από αυτά μέχρι τις κυψελίδες η μετακίνηση των αερίων γίνεται κυρίως με διάχυση.⁴ Ο κατά λεπτό αερισμός των πνευμόνων (V_E), υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τον αναπνεόμενο όγκο (V_T) με την συχνότητα (f) της αναπνοής.

$$V_E = V_T \cdot f$$

Ο κυψελιδικός αέρας δεν έχει την ίδια συγκέντρωση αερίων με τον ατμοσφαιρικό. Αυτό οφείλεται σε πολλούς λόγους.⁷ Ο ξηρός ατμοσφαιρικός αέρας που εισέρχεται στον ρινοφάρυγγα, πολύ πριν φτάσει στις κυψελίδες, κορέννυται με υδρατμούς. Με κάθε αναπνοή ο κυψελιδικός αέρας αντικαθίσταται μόνο κατά ένα μέρος από τον ατμοσφαιρικό. Ακόμη, οξυγόνο απορροφάται συνεχώς από τον κυψελιδικό αέρα προς το αίμα των πνευμονικών τριχοειδών και διοξείδιο του άνθρακα διαχέεται συνεχώς από το πνευμονικό αίμα προς τις κυψελίδες. Οι συγκεντρώσεις του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα στις κυψελίδες, εξαρτώνται αφενός από τον αερισμό των κυψελίδων και αφετέρου από τον ρυθμό απορρόφησης O_2 και αποβολής CO_2 . Οι μεταβολές στις μερικές πιέσεις των αερίων κατά μήκος της αναπνευστικής οδού φαίνονται στον πίνακα 1.

	ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΟΣ		ΑΕΡΑΣ ΜΕ		ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟΣ		ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟΣ		ΑΡΤΗΡ	ΦΛΕΒ
	ΑΕΡΑΣ		ΥΓΡΑΣΙΑ		ΑΕΡΑΣ		ΑΕΡΑΣ		ΑΙΜΑ	ΑΙΜΑ
	mmHg	%	mmHg	%	mmHg	%	mmHg	%	mmHg	mmHg
N₂	597	78,53	563,4	74,09	569	74,9	566	74,5		
O₂	159	20,93	149,3	19,67	105	13,6	120	15,7	95	40
CO₂	0,3	0,04	0,3	0,04	40	5,3	27	3,6	40	45
H₂O	3,7	0,5	47	6,2	47	6,2	47	6,2		
ΣΥΝΟΛΟ	760	100	760	100	760	100	760	100		

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μέσες μερικές πιέσεις των αναπνευστικών αερίων κατά την διαδικασία της αναπνοής (υψόμετρο επιφάνειας θαλάσσης, μέση δροσερή μέρα)⁷

Ο αναπνεόμενος αέρας φυσιολογικά είναι της τάξης των 500ml και ο φυσιολογικός νεκρός χώρος περίπου 150ml. Ο αέρας που φτάνει στις κυψελίδες και απομακρύνεται από αυτές με κάθε αναπνοή είναι μόνο 350 ml και αποτελεί μόλις το 1/7 του αέρα που παραμένει στους πνεύμονες στο τέλος της ήρεμης αναπνοής, δηλαδή της φυσιολογικής λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC=2300ml).⁷ Για να αντικατασταθεί ο μισός από τον αέρα αυτόν με φυσιολογικό ρυθμό αναπνοής, απαιτούνται 17 δευτερόλεπτα. Με διπλάσιο ρυθμό αναπνοής ο χρόνος αυτός γίνεται ο μισός και με τον μισό ρυθμό αναπνοής ο χρόνος διπλασιάζεται. Η βραδεία αντικατάσταση του κυψελιδικού αέρα έχει μεγάλη σημασία για την πρόληψη αιφνίδιων μεταβολών στις συγκεντρώσεις των αναπνευστικών αερίων στον

κυψελιδικό αέρα και κατ' επέκταση στο αίμα σε περιπτώσεις που μεταβάλλεται απότομα ο αερισμός. Συνεπώς, ο κυψελιδικός αερισμός σχετίζεται άμεσα με την ανταλλαγή των αναπνευστικών αερίων και παίζει βασικό ρόλο στην συγκέντρωση αυτών στις κυψελίδες.⁸

Ο αερισμός των κυψελίδων ανά λεπτό, είναι ίσος με τον αερισμό ανά αναπνοή, επί την συχνότητα της αναπνοής, δηλαδή κατά μέσο όρο σε φυσιολογικούς ανθρώπους έχουμε:

$$V_A = f (V_T - V_D) = 12 \times (500 - 150) = 4200 \text{ ml/min}$$

όπου V_A ο ανά λεπτό κυψελιδικός αερισμός, f η συχνότητα της αναπνοής, V_T ο αναπνεόμενος αέρας και V_D ο νεκρός χώρος.

Από την σχέση αυτή φαίνεται ότι το μέγεθος του νεκρού χώρου επηρεάζει άμεσα τον αερισμό των κυψελίδων.

2. Κατανομή του αερισμού

Κύριος σκοπός της αναπνευστικής λειτουργίας είναι η παροχή οξυγόνου στους ιστούς και η απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα. Αυτός ο στόχος επιτυγχάνεται με τις εξής επιμέρους λειτουργίες:⁴

1. Με τον αερισμό των πνευμόνων, δηλαδή την διακίνηση αέρα από την ατμόσφαιρα στις κυψελίδες των πνευμόνων και το αντίστροφο.
2. Διάχυση οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ του κυψελιδικού αέρα και του αίματος των πνευμονικών τριχοειδών, δια μέσου της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης.
3. Μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς και απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα μέσω της αιματικής κυκλοφορίας.

4. Ρύθμιση του αερισμού των πνευμόνων και των άλλων παραμέτρων της αναπνοής.

Φυσιολογικά, η κατανομή του αερισμού στους πνεύμονες δεν είναι ομοιογενής.⁶ Τα αίτια της «φυσιολογικής» ανομοιογένειας του αερισμού των πνευμόνων είναι πολλαπλά και οφείλονται στην ανισότιμη μετατόπιση του πλευρικού τοιχώματος κατά τις αναπνευστικές κινήσεις, στη διάταση του πνεύμονα με διαφορά φάσης μεταξύ των κατώτερων και ανώτερων περιοχών του από την κάθοδο του διαφράγματος και στο διαφορετικό βαθμό διάτασης των διάφορων περιοχών του πνεύμονα (μορφολογία της καμπύλης πίεσης- όγκου). Σύμφωνα με την καμπύλη πίεσης όγκου και την διαφορετική ενδοϋπεζωκοτική πίεση μεταξύ της κορυφής και της βάσης του πνεύμονα, οι κυψελίδες της κορυφής είναι περισσότερο διατεταμένες και γι' αυτό εκπτύσσονται αναλογικά λιγότερο από τις κυψελίδες της βάσης. Επιπλέον, οι βρόγχοι είναι περισσότερο διατεταμένοι στις κορυφές, με αποτέλεσμα να είναι μεγαλύτερη η ροή του αέρα. Έτσι κατά την εισπνοή, οι κορυφές αερίζονται χρονικά πρώτες, ποσοτικά όμως σε μικρότερη αναλογία από τις βάσεις.

Ανισοτιμία στην κατανομή του αερισμού προκαλούν και οι διαφορές στην αντίσταση των αεραγωγών και στην διατασιμότητα των πνευμονικών τμημάτων. Αύξηση της αντίστασης σε κάποιους αεραγωγούς, π.χ. από βρογχόσπασμο, ή μείωση της διατασιμότητας, π.χ. από διάμεσες πνευμονοπάθειες, προκαλεί υποαερισμό των αντίστοιχων περιοχών. Οι ενδοπνευμονικές διαφορές σε ότι αφορά τον χρόνο, αποτελούν την λεγόμενη χρονική ανομοιογένεια αερισμού των πνευμόνων. Η χρονική ανομοιογένεια του αερισμού είναι εντονότερη όταν συνυπάρχει ταχύπνοια, γιατί η τοπική αύξηση στην αντίσταση των αεραγωγών ή η μείωση της διατασιμότητας των κυψελίδων δεν επιτρέπει την φυσιολογική διάταση της περιοχής αυτής μέσα στο χρόνο της εισπνοής. Στις καταστάσεις αυτές είναι δυνατό να παρατηρηθεί το φαινόμενο της «αιώρας, στο οποίο ο εκπνεόμενος

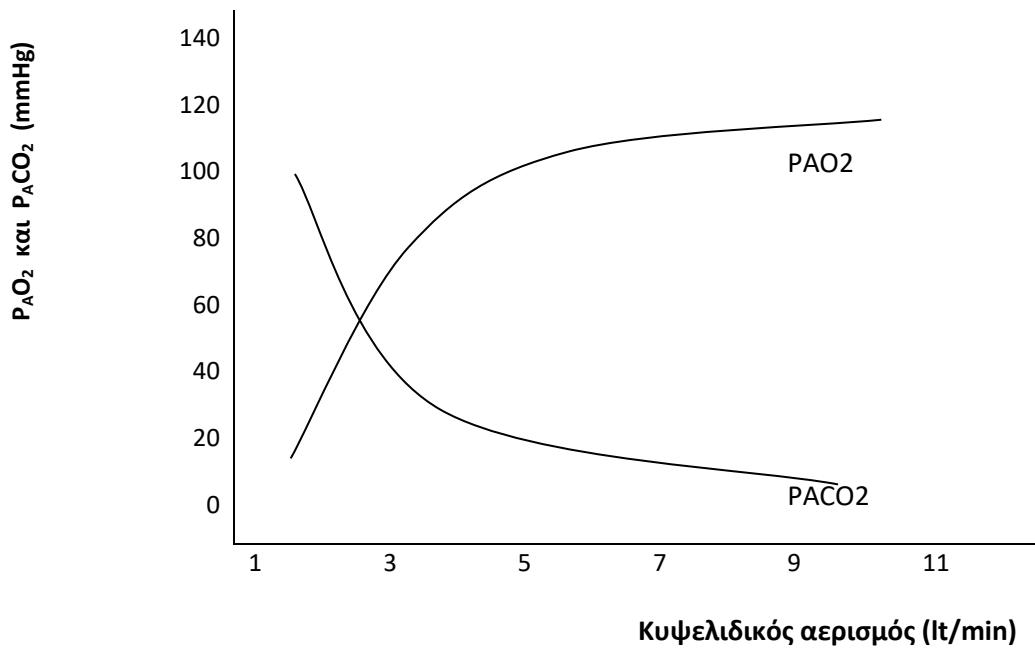
αέρας μιας περιοχής εισπνέεται από άλλη περιοχή επειδή ορισμένες λειτουργικές μονάδες βρίσκονται στην αρχή της εισπνευστικής φάσης και άλλες σε εκπνευστική φάση.

Ανισοτιμία αερισμού προκαλούν και οι διαταραχές του επιφανειοδραστικού παράγοντα, λόγω της ύπαρξης μεγαλύτερης κυψελιδικής πίεσης στις κυψελίδες με μικρή ακτίνα, από ότι σε εκείνες με μεγαλύτερη ακτίνα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ροής αέρα από τη μία κυψελίδα στην άλλη. Τέλος, σε αύξηση του μεγέθους των κυψελίδων όπως π.χ. στο εμφύσημα ή σε αερώδεις κύστες του πνεύμονα επιβραδύνεται η διάχυση των αερίων O_2 και CO_2 , από και προς τα βρογχιόλια, με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται επιτυχής κατανομή των αερίων αυτών στην περιοχή που πάσχει μέσα στο χρόνο της εισπνοής. Εκτός από τον αερισμό των πνευμόνων, υπάρχει και ο καλούμενος παράπλευρος αερισμός, ο οποίος γίνεται με διάχυση μεταξύ των κυψελίδων ή των αναπνευστικών βρογχιολίων, μέσα από τους πόρους του Kohn και του Lambert. Ο παράπλευρος αερισμός, σε παθολογικές καταστάσεις, μπορεί να αποτελέσει αιτία της ανομοιογενούς κατανομής αερισμού του πνεύμονα.

Η ρύθμιση της κατανομής του αερισμού στον πνεύμονα επιτελείται ενεργητικά και παθητικά. Όπως έχει δειχθεί σε πειραματόζωα, η διακοπή ροής αίματος σε πνευμονική αρτηρία συνοδεύεται από σύσπαση του αντίστοιχου βρόγχου με αποτέλεσμα την ελάττωση του αερισμού τοπικά. Αύξηση του τόνου των βρογχικών λείων μυϊκών ινών και συνεπώς βρογχοσυστολή προκαλεί επίσης η ελάττωση της μερικής τάσης του διοξειδίου του άνθρακα και η αύξηση του οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα. Οι μεταβολές της χωρητικότητας του πνεύμονα, προκαλούν αντίστροφες μεταβολές στον τόνο των λείων μυϊκών ινών και την αντίσταση των βρόγχων εξαιτίας της δραστηριότητας των πνευμονικών χημειούποδοχέων. Τέλος, ερεθισμός του βρογχικού επιθηλίου, πτώση της αρτηριακής πίεσης και βαριά εργασία προκαλούν βρογχόσπασμο.

3. Συγκέντρωση του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα στον κυψελιδικό αέρα

Οξυγόνο εισέρχεται συνεχώς στις κυψελίδες μέσω της εισπνοής ατμοσφαιρικού αέρα. Συγχρόνως, οξυγόνο απορροφάται συνεχώς από τον κυψελιδικό αέρα προς το αίμα που διέρχεται από τα κυψελιδικά τριχοειδή. Η συγκέντρωση του οξυγόνου στις κυψελίδες και επομένως και η μερική του πίεση εξαρτάται από τον ρυθμό μεταφοράς νέου οξυγόνου στους πνεύμονες με την διεργασία του αερισμού των κυψελίδων και από τον ρυθμό απορρόφησης του οξυγόνου από το αίμα.⁷ Όσο μεγαλύτερος είναι ο αερισμός των κυψελίδων, τόσο μεγαλύτερη γίνεται η συγκέντρωση και η μερική πίεση του οξυγόνου στον κυψελιδικό αέρα (σχήμα 1). Δεν μπορεί πάντως να υπερβεί την τιμή που έχει το οξυγόνο στον εισπνεόμενο αέρα. Επίσης, όσο γρηγορότερα απορροφάται το οξυγόνο από το αίμα, τόσο μειώνεται το κυψελιδικό οξυγόνο. Ο αυξημένος βαθμός απορρόφησης οξυγόνου, όπως κατά την άσκηση, προκαλεί, μέσω ρυθμιστικών μηχανισμών της αναπνοής, αύξηση του αερισμού, προκειμένου να διατηρηθεί το κυψελιδικό οξυγόνο σε σταθερά επίπεδα.



ΣΧΗΜΑ 1. Το διάγραμμα παριστάνει τις μεταβολές της μερικής πίεσης του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα στις κυψελίδες, σε συνάρτηση με τον αερισμό ⁷

Κατά την πορεία του οξυγόνου από τον ατμοσφαιρικό αέρα προς τα κύτταρα των ιστών, που είναι ο τελικός του προορισμός, η μερική πίεσή του συνεχώς μειώνεται. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ροή οξυγόνου.⁸ Στον ατμοσφαιρικό αέρα στην επιφάνεια της θάλασσας, η μερική τάση του οξυγόνου (PO_2) είναι 159mmHg ⁷, που αντιστοιχεί σε πυκνότητα 20,93%. Καθώς ο εισπνεόμενος αέρας διέρχεται από τον ρινοφάρυγγα δέχεται υδρατμούς από τα τοιχώματα και αραιώνεται. Έτσι η PO_2 του αέρα στην τραχεία και τους βρόγχους, του ονομαζόμενου εισπνεόμενου αέρα (P_{I,O_2}), είναι $149,3\text{mmHg}$ ⁷. Ο εισπνεόμενος αέρας φτάνει στις κυψελίδες, όπου αναμειγνυόμενος με τον κυψελιδικό αέρα, συμμετέχει στην ανταλλαγή των αερίων. Επειδή το οξυγόνο των κυψελίδων αποδίδεται συνεχώς στο αίμα των πνευμονικών τριχοειδών, η PO_2 στις κυψελίδες (P_{A,O_2}) γίνεται αρκετά μικρότερη από ότι στον εισπνεόμενο αέρα και κατά μέσο όρο είναι περίπου 105mmHg . Η τιμή αυτή εξαρτάται από τον ρυθμό κατανάλωσης οξυγόνου (V_{O_2}), από τον κυψελιδικό αερισμό (V_A), από την

πυκνότητα του οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα (F_{iO_2}) και το αναπνευστικό πηλίκο (το πηλίκο του αποβαλλόμενου CO_2 προς το απορροφώμενο O_2).⁸

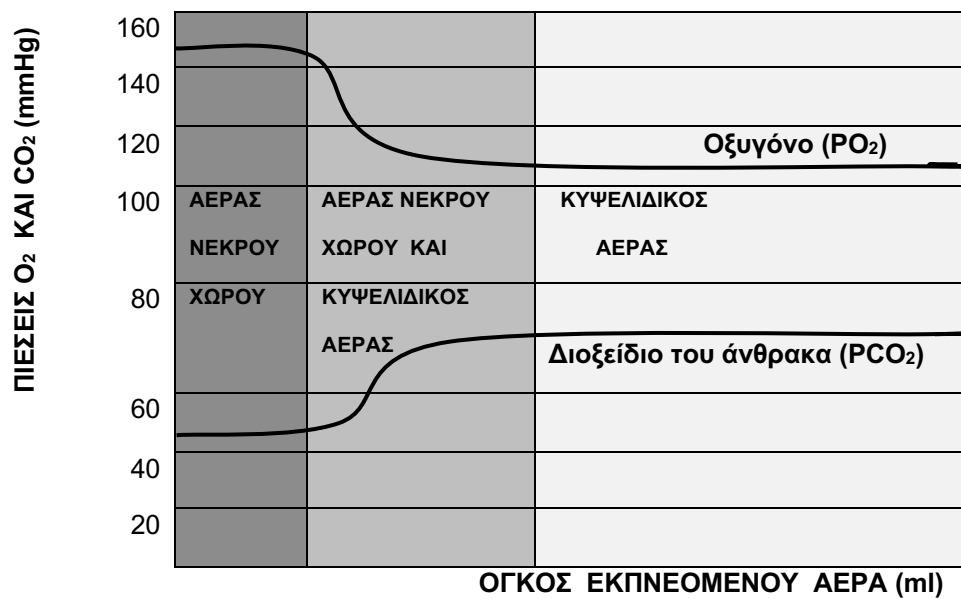
Το αίμα που φτάνει στα κυψελιδικά τριχοειδή είναι φλεβικό και έχει PO_2 αρκετά χαμηλή. Καθώς διέρχεται από τα τριχοειδή, δέχεται οξυγόνο από τον κυψελιδικό αέρα, λόγω του πρσανούς της PO_2 μεταξύ κυψελίδων και αίματος, με αποτέλεσμα η PO_2 στο αίμα που εγκαταλείπει τα τριχοειδή να έχει σχεδόν εξισωθεί με αυτή των κυψελίδων. Η διάχυση O_2 μέσω της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης, εξαρτάται από το πάχος της μεμβράνης, την επιφάνειά της, τον συντελεστή διαχύσεως του O_2 μέσω της μεμβράνης, τον συντελεστή διαλυτότητας του O_2 στην μεμβράνη, την δεσμευτική ικανότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την αιμοπλήθεια των πνευμονικών τριχοειδών. Θα περίμενε κανείς η μερική πίεση του οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (P_{a,O_2}) να είναι ίση με αυτήν του αίματος των πνευμονικών τριχοειδών φλεβών. Στην πραγματικότητα είναι μικρότερη, περίπου 95mmHg, για δύο λόγους.⁹⁻¹¹ Το αρτηριακό αίμα που εγκαταλείπει τους πνεύμονες φτάνοντας στον αριστερό κόλπο της καρδιάς αναμειγνύεται με φλεβικό αίμα που προέρχεται από την αιμάτωση των πνευμόνων και της καρδιάς (shunt). Το αίμα αυτό αποτελεί περίπου το 2% του αίματος που θα προωθηθεί στην αορτή. Σε περίπτωση που υπάρχει και παθολογική αρτηριοφλεβική παράκαμψη το ποσοστό γίνεται πολύ μεγαλύτερο. Επιπλέον, όλο το αίμα που διέρχεται από τα πνευμονικά τριχοειδή δεν οξυγονώνεται εξίσου, λόγω ανισοτιμίας του αερισμού σε σχέση με την αιμάτωση, φαινόμενο που θα συζητηθεί παρακάτω.

Αντίστροφα με το οξυγόνο, το διοξείδιο του άνθρακα που παράγεται συνεχώς στον οργανισμό μεταφέρεται μέσω του αίματος διαχέεται προς τις κυψελίδες και στην συνέχεια μέσω της αναπνοής αποβάλλεται στην ατμόσφαιρα. Η συγκέντρωση και η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στις κυψελίδες είναι ανάλογη με τον ρυθμό αποβολής του από το αίμα και αντιστρόφως ανάλογη με τον κυψελιδικό αερισμό.⁷ Και το CO_2 κινείται κατά μήκος ενός πρσανούς συνεχώς μειούμενης μερικής πίεσης.^{7,8} Από 45mmHg που είναι στο φλεβικό

αίμα που φτάνει στα κυψελιδικά τριχοειδή, σχεδόν εξισώνεται με το PCO_2 των κυψελίδων και γίνεται περίπου 40mmHg. Το CO_2 των κυψελίδων στην συνέχεια, με την διαδικασία της αναπνοής απομακρύνεται προς την ατμόσφαιρα, όπου πρακτικά η συγκέντρωσή του είναι μηδενική.

4. Εκπνεόμενος αέρας

Ο εκπνεόμενος αέρας αποτελεί μείγμα του αέρα του νεκρού χώρου και του αέρα των κυψελίδων. Κατά την έναρξη της εκπνοής, ο εκπνεόμενος αέρας αποτελείται εξ' ολοκλήρου από αέρα του νεκρού χώρου και είναι ατμοσφαιρικός αέρας κορεσμένος σε υδρατμούς.⁷ Κατά το μέσο, ο αέρας του νεκρού χώρου αναμειγνύεται όλο και περισσότερο με κυψελιδικό αέρα και κατά το τέλος ο εκπνεόμενος αέρας προέρχεται εξ ολοκλήρου από τις κυψελίδες. Θεωρητικά, η μέτρηση των μερικών πιέσεων των αερίων κατά το τέλος μιας παρατεταμένης εκπνοής παρέχει καλή εκτίμηση των πιέσεών τους στον κυψελιδικό αέρα όπως φαίνεται στο σχήμα 2. Η μέση τιμή των πιέσεων των αερίων στον εκπνεόμενο αέρα θα βρίσκεται κάπου ανάμεσα σε εκείνη του κυψελιδικού αέρα και του ατμοσφαιρικού αέρα κορεσμένου με υδρατμούς.



ΣΧΗΜΑ 2. Μέσες πιέσεις O₂ και CO₂ στα διάφορα τμήματα του φυσιολογικού εκπνεόμενου αέρα⁶

5. Αιμάτωση των πνευμόνων και η κατανομή της

Η αιμάτωση των πνευμόνων ουσιαστικά είναι ίση με την καρδιακή παροχή. Κατά συνέπεια, οι παράγοντες που ρυθμίζουν την καρδιακή παροχή ρυθμίζουν και την αιμάτωση των πνευμόνων. Τα αγγεία των πνευμόνων χαρακτηρίζονται από μεγάλη ελαστικότητα και σε καταστάσεις αυξημένης παροχής και πίεσης διατείνονται παθητικά. Αντίθετα, πτώση της πίεσης προκαλεί μετακίνηση αίματος από τα πνευμονικά αγγεία προς την συστηματική κυκλοφορία. Για την διαδικασία της αναπνοής μεγάλη σημασία έχει το γεγονός ότι η αιμάτωση δεν είναι ισότιμη σε όλα τα τμήματα του πνεύμονα αλλά κατανέμεται διαφορετικά αφενός αυτόματα λόγω των διαφορών στον αερισμό και αφετέρου λόγω των διαφορών στην υδροστατική πίεση που δέχεται το αίμα.¹²⁻¹³

6. Ρύθμιση της κατανομής της αιμάτωσης των πνευμόνων

Όταν κάποιες κυψελίδες δεν αερίζονται καλά, η συγκέντρωση του οξυγόνου στον αέρα που περιέχουν πέφτει και το αίμα που διέρχεται από τα τριχοειδή τους δεν οξυγονώνεται αρκετά ή δεν οξυγονώνεται καθόλου. Για την καλύτερη οικονομία της αναπνοής θα πρέπει το αίμα αυτό να διοχετευθεί προς περιοχές με καλύτερο αερισμό. Αυτό επιτυγχάνεται χάρη σε έναν τοπικό μηχανισμό με τον οποίο όταν η συγκέντρωση του οξυγόνου στις κυψελίδες γίνει πολύ χαμηλή, τα γύρω αγγεία υφίστανται βραδεία αγγειοσυστολή μέσα σε τρία ως δέκα λεπτά, με αποτέλεσμα την τοπική αύξηση της αγγειακής αντίστασης μέχρι και στο πενταπλάσιο της φυσιολογικής.¹² Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η σύσπαση γίνεται με την μεσολάβηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών που εκκρίνονται από τον πνευμονικό ιστό σε συνθήκες υποξίας. Μολονότι ο πνευμονικός ιστός νευρώνεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα η ρύθμιση της κατανομής της αιμάτωσης δεν φαίνεται να ελέγχεται σε σημαντικό βαθμό από αυτά τα νεύρα.¹²

7. Επίδραση της υδροστατικής πίεσης στην κατανομή της αιμάτωσης των πνευμόνων

Στο φυσιολογικό άτομο σε όρθια στάση του σώματος, το κατώτερο σημείο των πνευμόνων βρίσκεται σε κατακόρυφη απόσταση 30cm περίπου κάτω από το υψηλότερο σημείο. Η κατακόρυφη αυτή στήλη αντιστοιχεί σε διαφορά υδροστατικής πίεσης 23 mmHg από τα οποία 15 mmHg είναι πάνω από το επίπεδο της καρδιάς και 8 mmHg κάτω από αυτό το επίπεδο. Άρα στο ανώτατο τμήμα των πνευμόνων, η πνευμονική αρτηριακή πίεση είναι 15mmHg μικρότερη από την μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση, η δε πίεση στο κατώτατο τμήμα των πνευμόνων είναι 8mmHg μεγαλύτερη. Σε όρθια στάση επομένως του σώματος και σε ηρεμία, η αιμάτωση της κορυφής του πνεύμονα είναι μικρή, ενώ η αιμάτωση στα κατώτερα τμήματα των πνευμόνων είναι περίπου πέντε φορές μεγαλύτερη. Η μέση πίεση

στην πνευμονική αρτηρία είναι 15mmHg. Η μέση συστολική είναι 25mmHg και η μέση διαστολική είναι 8mmHg.^{12,13}

Τα τριχοειδή αγγεία που βρίσκονται στο τοίχωμα των κυψελίδων διατείνονται από την ενδοτριχοειδική πίεση αλλά συγχρόνως συμπιέζονται από έξω από την ενδοκυψελιδική πίεση. Όταν η ενδοτριχοειδική πίεση είναι σταθερά μεγαλύτερη από την ενδοκυψελιδική τα τριχοειδή παραμένουν σταθερά ανοιχτά και η αιμάτωση είναι συνεχής. Όταν είναι σταθερά μικρότερη τα τριχοειδή μένουν σταθερά κλειστά και η αιμάτωση τους μηδενική. Όταν κατά την συστολική φάση η ενδοτριχοειδική πίεση υπερβαίνει την κυψελιδική αλλά κατά την διαστολική φάση παραμένει μικρότερη έχουμε εναλλάξ άνοιγμα και κλείσιμο του τριχοειδούς και διαλείπουσα αιμάτωση του.^{12,13}

Καθώς η υδροστατική πίεση αυξάνεται από τις κορυφές προς τις βάσεις των πνευμόνων αυξάνεται αντίστοιχα και η ενδοτριχοειδική πίεση και διαμορφώνονται τρεις δυναμικές ζώνες:^{12,13}

1. Ζώνη 1 – μηδενική αιμάτωση σε ολόκληρο τον καρδιακό κύκλο
2. Ζώνη 2 – διαλείπουσα αιμάτωση στις κορυφές των πνευμόνων
3. Ζώνη 3 – συνεχής αιμάτωση

Φυσιολογικά στους πνεύμονες παρατηρούνται μόνο οι ζώνες 2 και 3, επομένως έχουμε διαλείπουσα αιμάτωση στις κορυφές και συνεχή αιμάτωση σε όλες τις άλλες περιοχές των πνευμόνων.¹² Για το λόγο αυτό, στην όρθια στάση και σε ηρεμία, η αιμάτωση στις κορυφές είναι αναλογικά πολύ μικρότερη από ότι στις βάσεις. Κατά την ύπτια θέση, η αιμάτωση γίνεται ομοιόμορφη και συνεχής σε όλον τον πνεύμονα διότι μικραίνει η διαφορά της υδροστατικής πίεσης. Κατά την άσκηση η αιμάτωση γίνεται επίσης συνεχής σε όλη την έκταση του πνεύμονα διότι αυξάνεται η καρδιακή παροχή και οι πιέσεις στις πνευμονικές αρτηρίες.¹²

Σε ότι αφορά την άσκηση, η αιμάτωση των πνευμόνων αυξάνεται σημαντικά με δύο τρόπους. Αφενός με την αύξηση του αριθμού των ανοικτών τριχοειδών που μπορεί να γίνει ακόμα και τριπλάσιος του συνήθους. Αφετέρου, με την αύξηση της ροής του αίματος μέσα από το κάθε τριχοειδές που μπορεί ακόμα και να διπλασιαστεί. Στο φυσιολογικό άτομο οι δύο αυτοί παράγοντες μαζί περιορίζουν την αγγειακή αντίσταση στους πνεύμονες σε τόσο μεγάλο βαθμό ώστε η πνευμονική αρτηριακή πίεση ελάχιστα μόνο να αυξάνεται ακόμα και κατά τη μέγιστη ένταση της μυϊκής δραστηριότητας.¹²

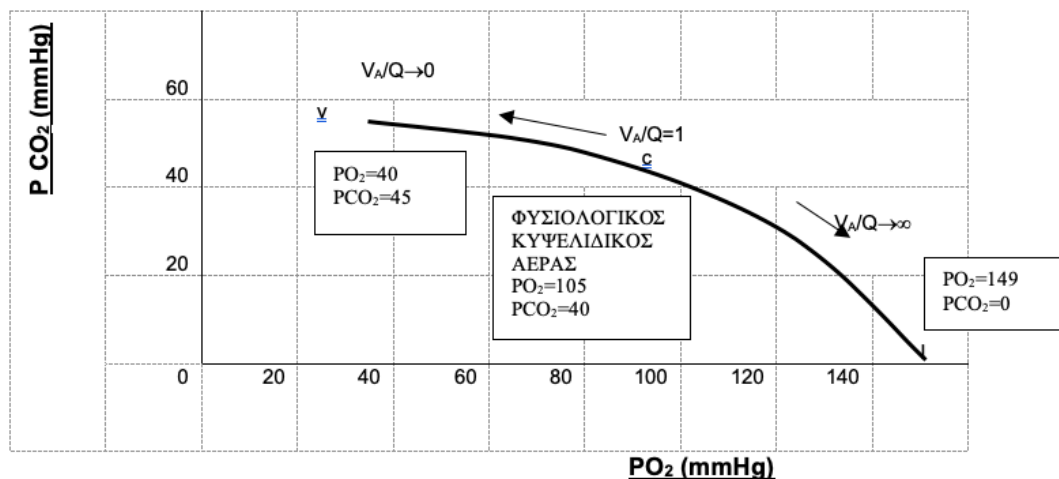
8. Επίδραση της σχέσης αερισμού- αιμάτωσης στη συγκέντρωση των αερίων του κυψελιδικού αέρα

Έχει αναφερθεί, ότι οι δύο παράγοντες που καθορίζουν την PO_2 και την PCO_2 στις κυψελίδες είναι ο ρυθμός του κυψελιδικού αερισμού και ο ρυθμός μεταφοράς οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μέσα από την αναπνευστική μεμβράνη. Αυτό ισχύει με την προϋπόθεση ότι όλες οι περιοχές του πνεύμονα αερίζονται εξίσου και ότι η αιμάτωση μέσα στα κυψελιδικά τριχοειδή είναι ίδια σε κάθε κυψελίδα. Εν τούτοις, ακόμα και φυσιολογικά, σε ορισμένη έκταση και ιδιαίτερα σε πολλές πνευμονικές παθήσεις ορισμένες περιοχές των πνευμόνων αερίζονται καλά, χωρίς όμως να έχουν αιμάτωση, ενώ άλλες μπορεί να έχουν εξαιρετη αιμάτωση με λίγο ή καθόλου αερισμό. Προφανώς και στις δύο περιπτώσεις η ανταλλαγή αερίων μέσα από την αναπνευστική μεμβράνη παραβλάπτεται σοβαρά. Συνεπώς, στην ανταλλαγή των αερίων υπεισέρχεται και ο παράγοντας της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης.^{7,10,11} Η σχέση αυτή εκφράζεται ποσοτικά από τον λόγο V_A/Q του αερισμού των κυψελίδων προς την αιμάτωσή τους. Το V_A/Q μπορεί να έχει οποιαδήποτε τιμή από 0 ως άπειρο. Όταν ο αερισμός των κυψελίδων (V_A) είναι φυσιολογικός για μια δεδομένη κυψελίδα και η αιμάτωση (Q) είναι επίσης φυσιολογική για την ίδια κυψελίδα, η σχέση αερισμού-αιμάτωσης V_A/Q θεωρείται φυσιολογική. Όταν ο αερισμός είναι μηδενικός ενώ υπάρχει

αιμάτωση της κυψελίδας, η σχέση αερισμού-αιμάτωσης είναι μηδέν. Η ανταλλαγή αερίων γίνεται απρόσκοπτα αλλά ο αέρας στις κυψελίδες δεν ανανεώνεται. Σύντομα το PO_2 και το PCO_2 του κυψελιδικού αέρα εξισώνεται με του διερχόμενου αίματος το οποίο είναι φλεβικό. Το φλεβικό αίμα φυσιολογικά έχει PO_2 40mmHg και PCO_2 45mmHg. Συνεπώς, αυτές είναι οι συνήθεις μερικές πιέσεις των δύο αερίων στις κυψελίδες που διαθέτουν αιμάτωση αλλά δεν αερίζονται.⁸ Στην αντίθετη ακραία περίπτωση όταν υπάρχει επαρκής αερισμός αλλά είναι μηδενική η αιμάτωση, η σχέση V_A/Q φτάνει στο άπειρο. Ο κυψελιδικός αέρας δεν χάνει O_2 ούτε και δέχεται CO_2 . Καθώς ο κυψελιδικός αέρας συνεχίζει να ανανεώνεται με εισπνεόμενο αέρα, οι μερικές πιέσεις του εξισώνονται με αυτές του εισπνεόμενου αέρα. Έτσι, στις κυψελίδες που αερίζονται και δεν αιματώνονται, οι συνήθεις μερικές πιέσεις των δύο αερίων είναι η PO_2 149mmHg και η PCO_2 0 mmHg.⁸ Όταν ο κυψελιδικός αερισμός είναι φυσιολογικός αλλά και η αιμάτωση στα κυψελιδικά τριχοειδή είναι φυσιολογική, η ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μέσα από την αναπνευστική μεμβράνη είναι σχεδόν άριστη, οπότε η κυψελιδική PO_2 θα βρίσκεται μεταξύ της τιμής της φλεβικής PO_2 (40mmHg) και της τιμής του εισπνεόμενου αέρα (149mmHg) και η κυψελιδική PCO_2 μεταξύ της φλεβικής τιμής PCO_2 (45mmHg) και της τιμής του εισπνεόμενου αέρα (0mmHg). Έτσι, υπό φυσιολογικές συνθήκες η PO_2 στον κυψελιδικό αέρα είναι κατά μέσο όρο 104mmHg και η PCO_2 είναι 40mmHg.^{7,10}

Εφόσον δεν υπάρχει διαταραχή στην διαχυτική ικανότητα της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, καθώς το αίμα διέρχεται μέσα από το κυψελιδικό τριχοειδές, οι πιέσεις του O_2 και του CO_2 σε αυτό εξισώνονται με του κυψελιδικού αέρα. Συνεπώς, στο φλεβικό του άκρο το αίμα θα έχει PO_2 105mmHg και PCO_2 40mmHg. Σε συνθήκες ηρεμίας μάλιστα, η εξίσωση αυτή έχει γίνει ήδη από το πρώτο τρίτο της διαδρομής του αίματος μέσα από το κυψελιδικό τριχοειδές διότι η ταχύτητα διάχυσης είναι αρκετά μεγάλη.⁹

Τα παραπάνω παριστάνονται σχηματικά στο διάγραμμα “ $PO_2 - PCO_2, V_A/Q$ ” του σχήματος 3. Η καμπύλη του διαγράμματος παριστάνει όλους τους πιθανούς συνδυασμούς PO_2 και PCO_2 ανάμεσα στα όρια $V_A/Q=0$ (σημείο ν) και $V_A/Q=\infty$ (σημείο ι), όταν οι πιέσεις των αερίων στο φλεβικό αίμα είναι φυσιολογικές και το άτομο αναπνέει αέρα υπό πίεση επιπέδου θάλασσας.



ΣΧΗΜΑ 3. Διάγραμμα $PO_2 - PCO_2, V_A/Q$

9. Σχέση $V_A/Q <$ φυσιολογικού, φυσιολογική παράκαμψη

Σχέση V_A/Q μικρότερη του φυσιολογικού σημαίνει ότι ο αερισμός δεν επαρκεί για να παρέχει το απαιτούμενο οξυγόνο για την οξυγόνωση του αίματος που διέρχεται από τα τριχοειδή των κυψελίδων. Κατά συνέπεια, ένα ποσοστό του φλεβικού αίματος που διέρχεται από τα τριχοειδή των πνευμόνων δεν οξυγονώνεται και ονομάζεται αίμα παράκαμψης ή λειτουργικό κυκλοφορικό βραχυκύκλωμα.^{7,11,12} Επίσης, ένα επιπρόσθετο ποσό αίματος αιματώνει τα αγγεία των βρόγχων μάλλον παρά τα τριχοειδή των κυψελίδων και αυτό φυσιολογικά αποτελεί το 2% της καρδιακής παροχής. Αυτό το αίμα είναι επίσης μη οξυγονωμένο και μπορεί να θεωρηθεί και αυτό ως αίμα παράκαμψης. Το ολικό ποσό του αίματος παράκαμψης ανά λεπτό ονομάζεται φυσιολογική παράκαμψη και είναι η αιτία που

το αρτηριακό αίμα έχει χαμηλότερη PO₂ και υψηλότερη PCO₂ από το αίμα που εγκαταλείπει τα κυψελιδικά τριχοειδή.⁹ Σημειώνεται ότι το ανατομικό βραχυκύκλωμα είναι φυσιολογικό ενώ το λειτουργικό είναι παθολογικό και οφείλεται σε καταστάσεις που προκαλούν μείωση του αερισμού όπως ατελεκτασία, πύκνωση, βρογχόσπασμο κλπ.

10. Σχέση V_A/Q > φυσιολογικού, φυσιολογικός νεκρός χώρος

Όταν ο αερισμός ορισμένων κυψελίδων είναι μεγάλος αλλά η αιμάτωσή τους είναι χαμηλή υπάρχει πολύ περισσότερο διαθέσιμο οξυγόνο στις κυψελίδες από αυτό που μπορεί να απομακρυνθεί από αυτές με το διερχόμενο αίμα. Ο αερισμός αυτών των κυψελίδων θεωρείται χαμένος όπως ακριβώς και του ανατομικού νεκρού χώρου. Οι κυψελίδες αυτές αποτελούν τον κυψελιδικό νεκρό χώρο. Το άθροισμα των δύο αυτών μορφών χαμένου αερισμού, του ανατομικού και του κυψελιδικού νεκρού χώρου, αποτελεί το φυσιολογικό νεκρό χώρο. Ο υπολογισμός του φυσιολογικού νεκρού χώρου γίνεται με κατάλληλες μετρήσεις αίματος και εκπνεόμενων αερίων, με την βοήθεια της εξίσωσης του Bohr⁷.

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{P_aCO_2 - P_ECO_2}{P_aCO_2}$$

Όπου V_{D φυσιολ} ο φυσιολογικός νεκρός χώρος, V_T ο αναπνεόμενος όγκος αέρα, P_{a,CO₂} η μερική πίεση του CO₂ στο αρτηριακό αίμα και P_{E,CO₂} η μέση πίεση του CO₂ στο σύνολο του εκπνεόμενου αέρα.

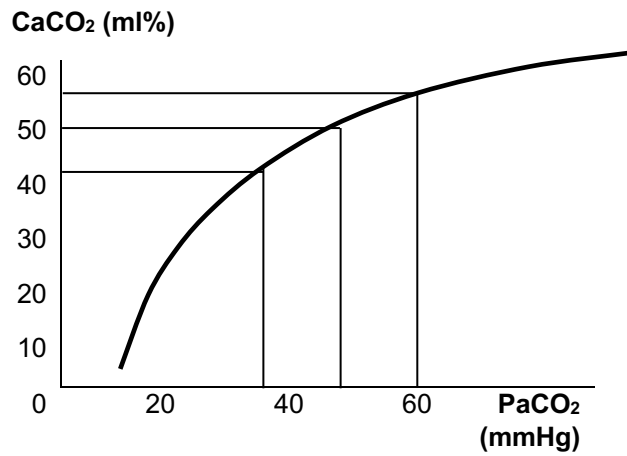
11. Σχέση V_A/Q στον φυσιολογικό πνεύμονα

Αναφέρθηκε παραπάνω ότι στο φυσιολογικό πνεύμονα κατά την όρθια θέση τόσο η αιμάτωση όσο και ο κυψελιδικός αερισμός είναι σημαντικά ελαττωμένα στο ανώτερο μέρος του πνεύμονα σε σχέση με το κατώτερο.⁷ Όμως η αιμάτωση είναι αναλογικά περισσότερο

μειωμένη από ότι ο αερισμός, με αποτέλεσμα ο λόγος V_A/Q να είναι αυξημένος, γεγονός που δημιουργεί μετρίου βαθμού φυσιολογικό νεκρό χώρο σε αυτήν την περιοχή του πνεύμονα. Στις κατώτερες περιοχές των πνευμόνων υπάρχει κάπως χαμηλός αερισμός σε σχέση με την αιμάτωση, με αποτέλεσμα μικρό κλάσμα αίματος να αδυνατεί να οξυγονωθεί ικανοποιητικά και να έχουμε φυσιολογική παράκαμψη στις περιοχές αυτές. Συνεπώς, η τιμή της σχέσης V_A/Q , διαφέρει στις διάφορες ζώνες και κυμαίνεται μεταξύ 0,6 στην βάση και 3,3 στην κορυφή του πνεύμονα, με μέση τιμή 0,85.¹⁰ Δηλαδή φυσιολογικά υπάρχει φλεβική πρόσμειξη, η οποία είναι μικρότερη του 5% της καρδιακής παροχής.¹⁰

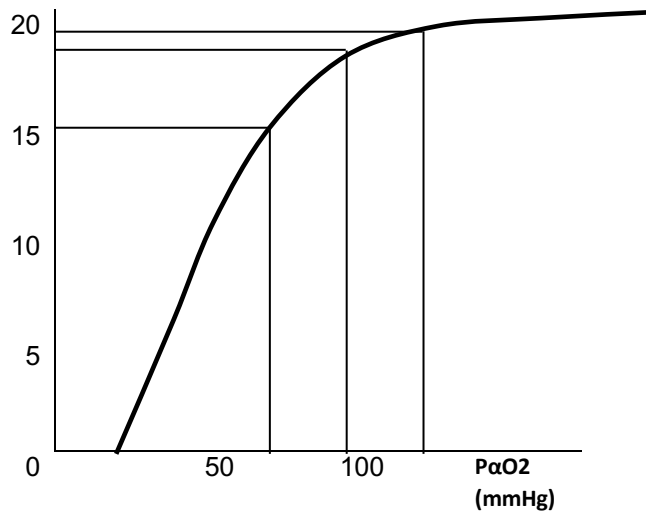
Η περιεκτικότητα του O_2 και του CO_2 στο αρτηριακό αίμα εξαρτάται όχι μόνο από την τιμή V_A/Q αλλά και από την σχέση ποσοτικής ανάμειξης του αίματος που προέρχεται από τα απαγωγά αγγεία πνευμονικών περιοχών με διαφορετικές τιμές V_A/Q . Το αίμα που προέρχεται από περιοχές με αυξημένη σχέση αερισμού αιμάτωσης, θα έχει υψηλές τιμές PO_2 και χαμηλές τιμές PCO_2 , ενώ το αίμα από περιοχές με μειωμένη σχέση V_A/Q θα έχει χαμηλές τιμές PO_2 και υψηλές τιμές PCO_2 . Το αρτηριακό αίμα είναι το άθροισμα του αίματος όλων των περιοχών του πνεύμονα (με φυσιολογική, αυξημένη ή μειωμένη V_A/Q) και επιπλέον του ανατομικού βραχυκυκλώματος που έχει $V_A/Q = 0$.¹⁰

Σε ότι αφορά το CO_2 , αύξηση και μείωση της μερικής του πίεσης στο αίμα γύρω από την μέση τιμή των 40mmHg, προκαλεί ίσες αυξομειώσεις και στην περιεκτικότητά του (Σχήμα 4). Άρα, αύξηση της περιεκτικότητας του αίματος σε CO_2 σε μια περιοχή του πνεύμονα, μπορεί να αντirroπισθεί από αντίστοιχη ελάττωση της περιεκτικότητάς του στο αίμα που αρδεύει άλλη περιοχή. Αντίθετα, σε ότι αφορά το O_2 , η αύξηση της περιεκτικότητάς του σε μια περιοχή του πνεύμονα λόγω $V_A/Q > 1$, δεν μπορεί να καλύψει την ελάττωσή του σε μια άλλη περιοχή όπου $V_A/Q < 1$, διότι η αύξηση της PO_2 αυξάνει λιγότερο την περιεκτικότητά του οξυγόνου στο αίμα από ότι την μειώνει η μείωση της PO_2 (σχήμα 5).¹⁰



ΣΧΗΜΑ 4. Καμπύλη μερικής πίεσης – περιεκτικότητας CO₂ στο αίμα. Βλέπουμε ότι ίσες μεταβολές προς τα πάνω ή προς τα κάτω στην μερική πίεση γύρω από την τιμή 40 προκαλούν ίσες μεταβολές στην περιεκτικότητα.

CaO₂ (ml%)



ΣΧΗΜΑ 5. Καμπύλη μερικής πίεσης – περιεκτικότητας οξυγόνου στο αίμα. Βλέπουμε ότι ίσες μεταβολές στην μερική τάση του οξυγόνου στις τιμές μεταξύ 50-100 προκαλούν άνισες μεταβολές στην περιεκτικότητα του

B. ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

1. Γενικά

Το βρογχικό άσθμα χαρακτηρίζεται ως χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών, στην οποία συμμετέχουν πολλά κύτταρα κυρίως μαστοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Σύμφωνα με την Αμερικανική Θωρακική Εταιρία, το άσθμα ορίζεται ως νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη αντιδραστικότητα της τραχείας και των βρόγχων σε διάφορα ερεθίσματα και που εκδηλώνεται με εκτεταμένη, αλλά αναστρέψιμη στένωση των αεραγωγών, η οποία μπορεί να μεταβάλλεται ως προς την σοβαρότητα, είτε αυτόματα, είτε ως αποτέλεσμα της θεραπείας.²¹ Χαρακτηρίζεται από παθολογικές αλλοιώσεις όπως υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, οίδημα και υπεραιμία του βλεννογόνου, πάχυνση της επιθηλιακής βασικής μεμβράνης, υπερτροφία των βλεννώδων αδένων, οξεία φλεγμονή και απόφραξη των αεραγωγών από πυκνόρρευση βλέννα. Οι αλλοιώσεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την στένωση των αεραγωγών όλων των διαμέτρων μέχρι και πλήρους απόφραξης. Κλινικά εκδηλώνεται με διάφορου βαθμού συριγμό, δύσπνοια, αίσθημα βάρους, δυσκολία έκπτυξης του θώρακα και βήχα.

Η πλειοψηφία των ασθενών με άσθμα αναφέρει συριγμό, ο οποίος μπορεί να διαπιστωθεί αντικειμενικά κατά την ακρόαση του θώρακα, κατά την διάρκεια συμπτωματικών επεισοδίων. Επίσης συχνά αναφέρεται βήχας ή και δύσπνοια. Τα συμπτώματα, που συνήθως απαντώνται σε συνδυασμό, συχνά όμως και ανεξάρτητα μεταξύ τους, υποχωρούν είτε αυτόματα, είτε μετά από φαρμακευτική αγωγή. Συχνά μεσολαμβάν μακρές περίοδοι χωρίς ενοχλήματα, σε βαρύτερες καταστάσεις όμως, ή και σε περιπτώσεις ανεπαρκούς αγωγής, τα συμπτώματα μπορεί να επιμένουν επί μακρό χρονικό διάστημα.

Χαρακτηριστικό του άσθματος είναι η απόφραξη των αεραγωγών, η οποία είναι αναστρέψιμη. Η αναστροφή αυτή μπορεί να μετρηθεί ως μεταβολή του δυναμικά

εκπνεόμενου όγκου αέρα σε ένα δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume 1'', FEV₁) και πρέπει να είναι τουλάχιστον 12% και 200ml.²² Εξίσου χαρακτηριστική του άσθματος είναι η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών σε ποικίλα ερεθίσματα, εκ των οποίων η εισπνοή μεταχολίνης χρησιμοποιείται κλινικά ως διαγνωστικό μέσο. Μείωση της FEV₁ πάνω από 20% μετά από χορήγηση μεταχολίνης είναι διαγνωστική του άσθματος.²³ Συνεπώς, η συμπτωματολογία καθοδηγεί την διαγνωστική σκέψη προς το άσθμα και τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα την επιβεβαιώνουν.

Ασθενείς που υποφέρουν από συριγμό, δύσπνοια, βήχα ή και αίσθημα βάρους είναι πολύ πιθανό να έχουν άσθμα. Η διαπίστωση συριγμού κατά την ακρόαση είναι αρκετά χαρακτηριστικό αντικειμενικό εύρημα, όμως η διάγνωση τίθεται οριστικά με εργαστηριακές δοκιμασίες που αποδεικνύουν την απόφραξη των αεραγωγών και την αναστρεψιμότητά της. Επιπλέον, με τις εργαστηριακές δοκιμασίες μπορεί να παρακολουθηθεί αντικειμενικά η βαρύτητα και η εξέλιξη της νόσου. Σε περιπτώσεις που το άσθμα εκδηλώνεται περιστασιακά ή εκδηλώνεται με επεισόδια βήχα μπορεί κατά την σπιρομέτρηση να μην αποδεικνύεται η απόφραξη ή η αναστρεψιμότητα οπότε για την διάγνωση φυσιολογικά καταφεύγουμε στην δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη.

2. Παθοφυσιολογία άσθματος

α. Μεταβολές στη λειτουργία αερισμού των πνευμόνων

Η βασική διαταραχή στο βρογχικό άσθμα που έχει άμεση επίδραση στη λειτουργία των πνευμόνων, είναι η στένωση ή και η απόφραξη των αεραγωγών. Η απόφραξη των αεραγωγών προκαλείται από σπασμό των λείων μυών των βρόγχων, από την υπερέκκριση βλέννης, από τα βλενώδη έμβολα των βρόγχων και από την φλεγμονή και το οίδημα του βλεννογόνου των αεραγωγών. Η σύσπαση των μυών των βρόγχων είναι η βασικότερη αιτία

για την ταχεία επέλευση του βρογχοσπασμού που συμβάλλει στην παρόξυνση του άσθματος και που μπορεί γρήγορα να παρέλθει είτε αυτόματα είτε μετά από θεραπεία. Αντίθετα τα βλεννώδη έμβολα και η φλεγμονή με το οίδημα του βρογχικού βλεννογόνου, παίζουν ένα σπουδαίο ρόλο για την απόφραξη των αεραγωγών στη σοβαρή και παρατεταμένη παρόξυνση του άσθματος.

Οι άκαμπτοι δακτύλιοι από χόνδρο, οι οποίοι υπάρχουν στους μεγάλους βρόγχους στηρίζουν το τοίχωμα των αεραγωγών και βοηθούν έτσι στο να διατηρούνται ανοιχτοί, καθότι ανθίστανται στις συσταλτικές δυνάμεις των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων. Στους περιφερικούς αεραγωγούς όμως η αντίσταση στις συσταλτικές δυνάμεις των λείων μυϊκών ινών είναι μικρή επειδή είναι μικρή και η ποσότητα του χόνδρου. Επιπλέον, η διατήρηση του ανοίγματος στους μικρότερους βρόγχους επηρεάζεται από τον όγκο των πνευμόνων επειδή οι λεπτοί αυτοί βρόγχοι βρίσκονται μέσα στο πνευμονικό παρέγχυμα και υποβαστάζεται έτσι το τοίχωμά τους τουλάχιστον κατά ένα μέρος από τον ελαστικό ιστό του πνευμονικού παρεγχύματος. Η στένωση των αεραγωγών προκαλεί αύξηση της αντίστασης στη ροή του αέρα από το στόμα στις κυψελίδες κατά την εισπνοή και από τις κυψελίδες στην ατμόσφαιρα κατά την εκπνοή. Η ροή του αέρα μεταξύ ατμόσφαιρας και κυψελίδας εξαρτάται κυρίως από την προβαλλόμενη αντίσταση των αεραγωγών και την αγωγό πίεση (drive pressure) που είναι η κυψελιδική πίεση (αρνητική στην εισπνοή και θετική στην εκπνοή) και που κινεί τον αέρα δια των αεραγωγών. Η αγωγός πίεση εκφράζεται με την διαφορά πίεσης μεταξύ κυψελίδων και στόματος αλλά επειδή η πίεση στο στόμα είναι πάντα ίση με την ατμοσφαιρική, που θεωρείται ότι είναι μηδέν, η διαφορά αυτή είναι ίση με την κυψελιδική πίεση. Έτσι η αγωγός πίεση ισούται με την κυψελιδική πίεση που είναι αρνητική στην εισπνοή και θετική στην εκπνοή. Η αντίσταση των αεραγωγών έχει μεγάλη σημασία στο άσθμα, διότι σχετίζεται με τη διάμετρο των αεραγωγών, η οποία στο άσθμα μειώνεται σημαντικά. Η διάμετρος των αεραγωγών επηρεάζει τις αντιστάσεις των αεραγωγών στη ροή του αέρα επειδή οι αντιστάσεις στη ροή του αέρα μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα

προς την τέταρτη δύναμη της ακτίνας, δηλαδή αν η ακτίνα του αεραγωγού μειωθεί στο μισό της αρχικής, η αντίσταση στη ροή του αέρα γίνεται δεκαεξαπλάσια της αρχικής (νόμος του Poiseuille).

Για τη μετακίνηση του αέρα στους αεραγωγούς με αυξημένες αντιστάσεις, όπως στο άσθμα, χρειάζεται αύξηση της κυψελιδικής πίεσης ιδίως στην εκπνοή (θετική κυψελιδική πίεση). Φυσιολογικά, η απαιτούμενη κυψελιδική πίεση στην εκπνοή παράγεται από την ελαστική πίεση επαναφοράς (elastic recoil pressure) των πνευμόνων.

Η απαιτούμενη κυψελιδική πίεση στην εκπνοή, κατά την παρόξυνση του άσθματος, πρέπει να είναι μεγαλύτερη από τη φυσιολογική και δεν μπορεί να αναπτυχθεί από την ελαστική τάση επαναφοράς των πνευμόνων, με συνέπεια να γίνεται χρήση των εκπνευστικών μυών. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ασκούμενης πίεσης στο βρογχικό τοίχωμα (λόγω αύξησης της υπεζωκοτικής πίεσης) και την σύγκλιση των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της εκπνοής, με τελικό αποτέλεσμα την παγίδευση αέρα στις κυψελίδες. Αλλά και η μείωση της ελαστικής δύναμης επαναφοράς των πνευμόνων συμβάλλει στην αύξηση του υπολειπόμενου όγκου (RV) και της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC).

Η παγίδευση αέρα στις κυψελίδες, προκαλεί αφενός μείωση της ροής του εκπνεόμενου αέρα και παράταση της εκπνοής και αφετέρου αύξηση του υπολειπόμενου όγκου αέρα. Η σημαντική αύξηση του υπολειπόμενου όγκου αέρα προκαλεί υπερδιάταση των πνευμόνων. Η υπερδιάταση των πνευμόνων χαρακτηρίζεται από αύξηση του επιπέδου της αναπνοής δηλαδή αύξηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας με ή χωρίς αύξηση της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας. Στην υπερδιάταση των πνευμόνων, κατά την παρόξυνση του άσθματος, συμβάλλει και η λειτουργική εκπνευστική στένωση της γλωττίδας κατά τη φάση της εκπνοής.²⁴ Με την υπερδιάταση των πνευμόνων ασκείται έλξη στο τοίχωμα των αεραγωγών από τις ελαστικές ίνες του γύρω πνευμονικού παρεγχύματος. Έτσι μειώνονται οι αντιστάσεις των αεραγωγών και προλαμβάνεται η περαιτέρω σύγκλισή τους.

Η υπερδιάταση των πνευμόνων στην παρόξυνση του άσθματος γίνεται προοδευτικά. Ενώ η υπερδιάταση αποτελεί το πρόσκαιρο αναγκαίο μέτρο, στο οποίο υποσυνείδητα καταφεύγει ο ασθματικός για να μειώσει την στένωση και τις αντιστάσεις των αεραγωγών, οι επιπτώσεις της υπερδιάτασης στη μηχανική της αναπνοής είναι αντιοικονομικές και αν παραταθούν χρονικά καταστροφικές, διότι θα προκαλέσουν κόπωση των αναπνευστικών μυών και αναπνευστική ανεπάρκεια. Λόγω της στένωσης των αεραγωγών και οι εισπνευστικοί μύες αναπτύσσουν μεγαλύτερη δύναμη και μεγαλύτερη έκπτυξη του θώρακα προκειμένου να αυξηθεί η εισπνευστική αγωγός πίεση δηλαδή να γίνει περισσότερο αρνητική η κυψελιδική πίεση. Όλα αυτά προκαλούν υπερδιάταση των πνευμόνων και μείωση των αντιστάσεων των αεραγωγών αλλά απαιτούν αυξημένο έργο, ο δε βήχας είναι λιγότερο αποτελεσματικός και η αναπνευστική δυσχέρεια αυξημένη.

Η εκπνοή φυσιολογικά γίνεται με την ελαστική δύναμη επαναφοράς των πνευμόνων χωρίς σύσπαση των εκπνευστικών μυών και γι' αυτό αναφέρεται και σαν παθητική εκπνοή. Όταν όμως οι αντιστάσεις είναι αυξημένες, για την εκπνοή δεν επαρκεί η ελαστική επαναφορά των πνευμόνων και απαιτείται σύσπαση των εκπνευστικών μυών. Αλλά και οι εισπνευστικοί μύες καταβάλλουν μεγαλύτερο έργο, καθότι η εισπνοή αρχίζει σε υψηλούς όγκους λόγω της αύξησης του υπολειπόμενου όγκου αέρα, με αποτέλεσμα την αύξηση της αρνητικής πίεσης μέσα στο θώρακα που επενεργεί διευρυντικά στους αεραγωγούς.

Καθώς η παρόξυνση του άσθματος προοδευτικά επιδεινώνεται, ο αναπνεόμενος όγκος αέρα, δηλαδή η αναπνοή του αρρώστου, μετακινείται υψηλότερα πλησίον της TLC και η τιμή της εκπνευστικής ροής του αναπνεόμενου όγκου πλησιάζει την τιμή της μέγιστης εκπνευστικής ροής στο αντίστοιχο σημείο του πνευμονικού όγκου. Σε αυτό το επίπεδο υπερδιάτασης το σύστημα θωρακικού τοιχώματος-πνευμόνων λειτουργεί στο τμήμα εκείνο της σχέσεως πίεσης όγκου όπου απαιτούνται υψηλές αρνητικές πιέσεις για να εξασφαλισθεί ο απαιτούμενος όγκος αέρα. Αυτό δύσκολα επιτυγχάνεται επειδή σε αυτό το επίπεδο είναι

αυξημένη η ελαστική πίεση επαναφοράς των πνευμόνων (λόγω της υπερδιάτασης) και του θωρακικού τοιχώματος (κατά την αυτή φορά με αυτή των πνευμόνων) αλλά και το μήκος των εισπνευστικών μυών (μεσοπλευρίων) που διατίθενται για συστολή είναι βραχύτερο σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους. Επίσης, η υπερδιάταση έχει δυσμενή επίδραση στη λειτουργία του σημαντικότερου εισπνευστικού μυός της αναπνοής δηλαδή του διαφράγματος. Στην υπερδιάταση παρατηρούνται βασικές μεταβολές στη μηχανική του διαφράγματος. Τα δύο τμήματα του διαφράγματος (εκείνο που έρχεται σε επαφή με το πλευρικό τοίχωμα και το υπόλοιπο) που φυσιολογικά λειτουργούν σε παράλληλη διάταξη μετατρέπονται σε διάταξη λειτουργίας σε σειρά. Αυτό συμβαίνει επειδή μειώνεται ή εξαφανίζεται η περιοχή του διαφράγματος που πριν την έναρξη της εισπνοής έρχεται σε επαφή με το πλευρικό τοίχωμα και την υπόλοιπη φάση της εισπνοής τα δύο τμήματα του διαφράγματος ενεργούν με φορά προς τα έξω με αποτέλεσμα να έλκουν το κατώτερο πλευρικό τοίχωμα προς τα έξω (σημείο Harrison's salous). Η κίνηση αυτή του διαφράγματος είναι εκπνευστική και όχι εισπνευστική δηλαδή πρόκειται για παράδοξη κινητικότητα των δύο τμημάτων του διαφράγματος²⁵. Με αυτές τις συνθήκες της μειωμένης ζωτικής χωρητικότητας (λόγω αύξησης του RV) και της χαμηλής ροής του αέρα ο απαραίτητος αερισμός μπορεί να διατηρηθεί μόνο με την αύξηση της συχνότητας της αναπνοής. Έτσι λοιπόν ο ασθματικός κατά την σοβαρή παρόξυνση της νόσου καταναλώνει ένα σημαντικό ποσό ενέργειας για τη διατήρηση του αερισμού με εισπνευστικές συχνές προσπάθειες σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους. Γίνεται φανερό ότι στη σοβαρή κρίση άσθματος αυξάνεται υπέρμετρα η FRC και ο αναπνεόμενος όγκος αέρα που έχει μικρό μέγεθος και μεγάλη συχνότητα πραγματοποιείται πολύ κοντά στην ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC).

Ο τρόπος αυτός αναπνοής του ασθματικού είναι αρκετά αντιοικονομικός και δύσκολος αλλά απαραίτητος γιατί αποτελεί την μοναδική μηχανική διέξοδο που μπορεί να μετριάσει την στένωση των αεραγωγών. Όσο αυξάνεται το επίπεδο της αναπνοής (αύξηση της FRC) τόσο διατείνονται οι ελαστικές ίνες των πνευμόνων και επειδή αυτές διατηρούν τους

αεραγωγούς ανοιχτούς τόσο περισσότερο μειώνουν την βρογχοστένωση. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της υπερδιάτασης λόγω του ανταγωνισμού στη βρογχοστένωση είναι η αύξηση του πνευμονικού αερισμού, η βελτίωση της κατανομής του αερισμού και η διευκόλυνση μηχανικά της αναπνοής. Η εκπνοή διευκολύνεται μηχανικά με την υπερδιάταση των πνευμόνων επειδή χρησιμοποιείται η ελαστική ενέργεια που αποταμιεύεται κατά την διάρκεια της εισπνοής.

Πράγματι κατά τη διάρκεια της σοβαρής παρόξυνσης του άσθματος, η TLC είναι αυξημένη και αυτό αναγκάζει τους αναπνευστικούς μυς, ιδίως τους εισπνευστικούς, να λειτουργούν κάτω από μειονεκτικές συνθήκες. Η αναπνοή του ασθματικού κατά τη διάρκεια σοβαρής παρόξυνσης της νόσου που ο ασθενής κάθεται στην καρέκλα ή στο κρεβάτι και αγωνίζεται για να αναπνεύσει γίνεται υπό αυτές τις δύσκολες συνθήκες και γι' αυτό οδηγείται στην κόπωση των αναπνευστικών μυών και την αναπνευστική ανεπάρκεια.^{26,27} Τελικά η χρήση των εκπνευστικών μυών είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ροής του αέρα στους στενωμένους αεραγωγούς, αλλά η αυξημένη πίεση που ασκείται στο βρογχικό τοίχωμα λόγω της εκπνευστικής μυϊκής προσπάθειας, κλείνει τους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια της ενεργητικής εκπνοής. Αυτή η σύγκλιση των αεραγωγών κατά την εκπνοή αντιρροπείται εν μέρει από την παράταση της εκπνοής και από την υπερδιάταση του θώρακα. Οι εισπνευστικοί μύες ανυψώνουν το θωρακικό τοίχωμα συμβάλλοντας έτσι στην προσπάθεια για διάνοιξη των αποφραγμένων βρόγχων. Όλες αυτές οι παθοφυσιολογικές μεταβολές της αναπνοής που συμβαίνουν στο άσθμα που βρίσκεται σε παρόξυνση δημιουργούν στον ασθενή δυσάρεστη κατάσταση και δυσκολία στην αναπνοή.

Η απόφραξη των αεραγωγών στο άσθμα θα μπορούσε εύκολα να αντιρροπισθεί αν η αναπνοή ήταν βαθιά και παρατεταμένη αλλά δυστυχώς στο άσθμα η συχνότητα της αναπνοής είναι αυξημένη. Αυτό είναι μειονέκτημα. Πάντως ο άρρωστος με άσθμα σε παρόξυνση δεν μπορεί να αναπνέει με αργό ρυθμό επειδή στέλνονται συχνότερες ώσεις από

το αναπνευστικό κέντρο με αποτέλεσμα τον υπεραερισμό. Για τον υπεραερισμό, εκτός από την υποξαιμία, άλλος πιθανός υπεύθυνος μηχανισμός είναι η διέγερση του αναπνευστικού κέντρου μέσω των ενδοπνευμονικών υποδοχέων.

Μετά από μία σοβαρή παρόξυνση άσθματος οι μεγάλοι αεραγωγοί τείνουν να μεταβάλλονται προς το φυσιολογικό γρήγορα ενώ η απόφραξη των μικρών αεραγωγών που προφανώς οφείλεται στα έμβολα βλέννας μπορεί να παραμείνει για αρκετό χρονικό διάστημα. Κατά την παρόξυνση οι αλλοιώσεις αφορούν στους μεγάλους αλλά και στους μικρούς αεραγωγούς. Αυτό εξηγείται από την ανεύρεση εμβόλων στους μικρούς αεραγωγούς κατά την νεκροτομική εξέταση πασχόντων από βρογχικό άσθμα. Βέβαια, η κατανομή της στένωσης και της απόφραξης των αεραγωγών είναι διάχυτη και ανομοιόμορφη γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την ανομοιόμορφη κατανομή του αερισμού που αποτελεί βασική διαταραχή του αερισμού. Η ανομοιόμορφη κατανομή του αερισμού στις κυψελίδες με αεραγωγούς που έχουν διαφορετικές αντιστάσεις εξηγείται με τις διαφορετικές χρονικές σταθερές των αεραγωγών αυτών.

Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, μεγαλύτερο ποσό αέρα θα εισέλθει στις κυψελίδες που ο αεραγωγός τους έχει μικρότερες αντιστάσεις, δηλαδή εκεί όπου δεν υπάρχει στένωση. Όταν η διαφορά στένωσης μεταξύ των αεραγωγών είναι μεγάλη τότε γίνεται μετακίνηση του αέρα στην εισπνοή και στην εκπνοή μεταξύ των κυψελίδων (όταν εισπνέει η μια εκπνέει η άλλη και αντίστροφα) χωρίς όλος ο αέρας να εξέρχεται στην ατμόσφαιρα για να ανανεωθεί. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την διαταραχή στη λειτουργία της ανταλλαγής των αερίων στους πνεύμονες.

β. Μεταβολές στην ανταλλαγή των αερίων

Η PaCO_2 είναι συνήθως μειωμένη κατά την παρόξυνση του βρογχικού άσθματος λόγω του κυψελιδικού υπεραερισμού και αυτό προκαλεί ελαφρά αναπνευστική αλκάλωση. Σε

αρκετά σοβαρή παρόξυνση του άσθματος, με κυψελιδικό υποαερισμό και αναπνευστική ανεπάρκεια, η PaCO_2 αυξάνει και αναπτύσσεται οξεία αναπνευστική οξέωση. Επειδή συνήθως η αναπνευστική ανεπάρκεια στο άσθμα δεν διαρκεί πολύ (λύεται ή πεθαίνει ο άρρωστος), η αναπνευστική οξέωση δεν αντιρροπείται από την κατακράτηση διτανθρακικών από τους νεφρούς.

Η υποξαιμία, δηλαδή η πτώση της PaO_2 , αποτελεί σταθερό και ενδιαφέρον χαρακτηριστικό στην παρόξυνση του άσθματος. Αυτό από πρώτη άποψη φαίνεται παράδοξο, καθότι ο άρρωστος εμφανίζει υπεραερισμό και πτώση της PaCO_2 . Η υποξαιμία εξηγείται από διαταραχές στην κατανομή αερισμού-αιμάτωσης. Οι διατραχές αυτές καταρχήν αφορούν τον αερισμό λόγω απόφραξης των αεραγωγών. Επειδή η απόφραξη των αεραγωγών στην παρόξυνση του άσθματος δεν κατανέμεται ομοιόμορφα άλλες ομάδες υποαερίζονται και άλλες υπεραερίζονται. Αν και μερικές αγγειοκινητικές αντιρροπιστικές μεταβολές οπωσδήποτε συμβαίνουν στα αγγεία των υποαεριζόμενων κυψελίδων με μείωση της ροής του αίματος στις περιοχές αυτές όμως η διαταραχή αερισμού αιμάτωσης είναι αναπόφευκτη και έχει σαν αποτέλεσμα την υποξαιμία.

Η μείωση της αιμάτωσης των υποαεριζόμενων κυψελίδων φαίνεται ότι γίνεται αντανάκλαστικά λόγω της κυψελιδικής υποξίας αλλά συμβάλλει και η αυξημένη κυψελιδική πίεση που οφείλεται στην ελαστική πίεση επαναφοράς των υπερδιατεταμένων τμημάτων του πνεύμονα και η οποία δρα πιεστικά στα τριχοειδή αγγεία των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Το γεγονός ότι παρά την σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών σε μεγάλη έκταση δεν παρατηρείται συχνά σύμπτωση τμηματικών ή υποτμηματικών περιοχών αποδίδεται στον παράπλευρο αερισμό μεταξύ των κυψελίδων, διατηρούμενων έτσι ανοιχτών των κυψελίδων που βρίσκονται περιφερικά από πλήρως αποφραγμένα βρογχιόλια. Πάντως ο ασθματικός νωρίς κατά την έναρξη της παρόξυνσης της νόσου αλλά και μετά τη λύση συνήθως έχει διαταραχές στην κατανομή του αερισμού με μικρή αύξηση της κυψελιδο-αρτηριακής

διαφοράς οξυγόνου και υποξαιμία. Επειδή οι υποαεριζόμενες περιοχές του πνεύμονα με εισπνοή ατμοσφαιρικού αέρα δεν μπορούν να αυξήσουν περισσότερο τον κορεσμό του αίματος που διέρχεται από αυτές (λόγω επιπέδωσης της καμπύλης HbO_2 σε υψηλές τάσεις οξυγόνου), η μειωμένη PaO_2 που οφείλεται σε υποαεριζόμενες κυψελίδες δεν μπορεί να αντιρροπισθεί από τον υπεραερισμό των άλλων κυψελίδων. Έτσι λοιπόν η συνέπεια της διαταραχής αερισμού-αιμάτωσης στο άσθμα είναι η υποξαιμία. Η υποξαιμία αυτή του άσθματος μπορεί να βελτιωθεί ή να διορθωθεί με την χορήγηση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα σε πολύ υψηλή συγκέντρωση. Τότε μπορεί ο αερισμός των πολύ προσβεβλημένων από τον βρογχόσπασμο περιοχών να βελτιωθεί τόσο, ώστε η σχέση αερισμού-αιμάτωσης να είναι και εκεί φυσιολογική, αλλά τότε η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου θα είναι πολύ μεγάλη. Πάντως η PaO_2 σαν μέτρο των υποαεριζόμενων κυψελίδων αποτελεί την καλύτερη παράμετρο για την εκτίμηση της σοβαρότητας του άσθματος.

Στην σοβαρή και παρατεταμένη παρόξυνση του άσθματος η υπερδιάταση των πνευμόνων βοηθά στη διατήρηση ανοιχτών των αεραγωγών αλλά καθώς η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) αυξάνει αρκετά και φτάνει πλησίον της προβλεπόμενης ολικής χωρητικότητας των πνευμόνων (TLC) απαιτείται μια μεγαλύτερη μεταβολή της διαπνευμονικής πίεσης για την εξασφάλιση του απαραίτητου αναπνεόμενου όγκου αέρα. Αυτό, μαζί με τη σημαντική αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών, συντελεί στην υπερβολική αύξηση του έργου της αναπνοής. Επίσης, η παγίδευση αέρα στους πνεύμονες αυξάνει το ποσό του άχρηστου αερισμού.

Αυτές οι διαταραχές που συμβαίνουν στη σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο λόγω του αυξημένου έργου αναπνοής από τους αναπνευστικούς μύες. Συγχρόνως όμως υπάρχει και υποξία λόγω των διαταραχών αερισμού-αιμάτωσης. Η αύξηση του άχρηστου αερισμού και το αυξημένο έργο αναπνοής αυξάνει επιπλέον την παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα και έτσι απαιτείται μια μεγαλύτερη

αύξηση του κατά λεπτό αερισμού για την αποβολή του επιπλέον CO₂. Αυτό όμως επιτυγχάνεται με επιπρόσθετο έργο των αναπνευστικών μυών. Λόγω όμως της υπερδιάτασης των πνευμόνων και του θώρακα οι μεσοπλεύριοι και οι επικουρικοί αναπνευστικοί μύες ίσως και το διάφραγμα πρέπει να εργαστούν κάτω από δύσκολες μηχανικές συνθήκες.

Αν οι συνθήκες αυτές που οφείλονται στην απόφραξη των αεραγωγών συνεχιστούν, οι αναπνευστικοί μύες λόγω κοπώσεως αδυνατούν να εξασφαλίσουν τον απαραίτητο πνευμονικό αερισμό και έτσι επέρχεται κατακράτηση του CO₂ και αναπνευστική οξέωση. Επιπρόσθετα δε, καθώς το απαιτούμενο οξυγόνο από τους αναπνευστικούς μύες αρχίζει να υπερβαίνει το περιεχόμενο σε αυτούς οξυγόνο λόγω της υποξαιμίας, ο μεταβολισμός των μυών γίνεται αναερόβια, με αποτέλεσμα την μεταβολική γαλακτική οξέωση. Η μεταβολική αυτή οξέωση δυστυχώς δεν μπορεί να αντιρροπισθεί από το αναπνευστικό σύστημα επειδή οι αναπνευστικοί μύες δεν μπορούν να αυξήσουν τον αερισμό.²⁸

Η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων όπως μετράται με το μονοξείδιο του άνθρακα και τη μέθοδο της μιας αναπνοής σπάνια μειώνεται στο άσθμα ενώ σε φάση ηρεμίας της νόσου, συχνά είναι αυξημένη. Ο μηχανισμός που η διάχυση στο άσθμα δεν μειώνεται ή και αυξάνει παρά τις διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης δεν είναι ακριβώς γνωστός.²⁹ Πάντως θεωρείται ότι αυτό οφείλεται σε ένα βαθμό στην αύξηση του κυψελιδικού όγκου αέρα και σε άλλο βαθμό στην αύξηση του όγκου αίματος των πνευμονικών τριχοειδών σαν συνέπεια της διάτασης των πνευμονικών τριχοειδών από την επίδραση της αυξημένης (αρνητικής) διαπνευμονικής πίεσης.

Γ. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΩΝ ΑΕΡΙΩΝ

Ο ακριβής προσδιορισμός των μερικών πιέσεων των κυψελιδικών αερίων αποδείχθηκε δυσεπίλυτο πρόβλημα, καθώς προσέκρουσε σε αντικειμενικές δυσκολίες. Λόγω της κυματοειδούς μορφής της αναπνοής, οι μερικές πιέσεις στις κυψελίδες μεταβάλλονται συνεχώς. Επίσης, λόγω της ανισοτιμίας αερισμού και αιμάτωσης στις διάφορες περιοχές του πνεύμονα, οι μερικές πιέσεις των κυψελιδικών αερίων μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από περιοχή σε περιοχή. Αναζητούμε λοιπόν μια τιμή που θα αντιπροσωπεύει την P_{A,CO_2} και την P_{A,O_2} στο σύνολο του χρόνου και στο σύνολο των περιοχών του πνεύμονα.¹⁵

Αναφέρθηκε παραπάνω, ότι κατά την έναρξη της εκπνοής ο αέρας προέρχεται αμιγώς από τον νεκρό χώρο, ενώ κατά το τέλος της εκπνοής ο αέρας είναι αμιγώς κυψελιδικός (σχήμα 2). Ο προσδιορισμός των τελοεκπνευστικών μερικών πιέσεων του O_2 και του CO_2 παρέχει αξιόλογη προσέγγιση της τιμής τους στις κυψελίδες^{7,14-16}, που όμως επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η ανισοτιμία αερισμού αιμάτωσης, η επίδραση του ρυθμού και του εύρους της αναπνοής, το μέγεθος του νεκρού χώρου.¹⁵ Ο τελοεκπνευστικός αέρας προέρχεται από το σύνολο του όγκου των κυψελίδων, είτε αυτές αιματώνονται είτε όχι. Αν λοιπόν υπάρχει κυψελιδικός νεκρός χώρος, δηλαδή κυψελίδες χωρίς αιμάτωση όπου δεν γίνεται ανταλλαγή αερίων, ο αέρας από αυτές συμμετέχει στον τελοεκπνευστικό αέρα και επηρεάζει τις μερικές πιέσεις των αερίων του. Είναι το αντίστοιχο της επίδρασης που έχει η αρτηριοφλεβική παράκαμψη (shunt) στις μερικές πιέσεις των αναπνευστικών αερίων στο αρτηριακό αίμα.

Η μερική πίεση του O_2 στον κυψελιδικό αέρα μπορεί να υπολογιστεί έμμεσα από το PO_2 και το PCO_2 του εισπνεόμενου και του εκπνεόμενου αέρα αν είναι γνωστό το αρτηριακό PCO_2 .^{14,16} Ο υπολογισμός βασίζεται στην προσέγγιση ότι το κυψελιδικό PCO_2 είναι πρακτικά

ίσο με το P_{CO_2} που μετράμε στο αρτηριακό αίμα. Η προσέγγιση δικαιολογείται, δεδομένου ότι η διάχυση του CO_2 μέσω της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης είναι ταχύτατη και άρα η εξίσωση των μερικών τάσεων εκατέρωθεν της μεμβράνης γίνεται ταχύτατα και πλήρως και επίσης ότι η αρτηριοφλεβική παράκαμψη είναι τόσο μικρή που δεν επηρεάζει ουσιαστικά τους υπολογισμούς.¹⁴ Οι τιμές που υπολογίζονται με την προσέγγιση αυτήν εκφράζουν τον ενεργό αερισμό των κυψελίδων και όχι το σύνολο του όγκου των κυψελίδων. Το αρτηριακό αίμα στο οποίο μετράμε το P_{CO_2} είναι άθροισμα του οξυγονωμένου αίματος και του φλεβικού αίματος που παρέκαμψε τους πνεύμονες.^{14,17} Με δεδομένες τις προσεγγίσεις αυτές, ο υπολογισμός του κυψελιδικού PO_2 μπορεί να γίνει από την εξίσωση των κυψελιδικών αερίων

$$P_{A,O_2} = P_{I,O_2} - \frac{P_{A,CO_2}}{R} + (P_{A,CO_2} \times F_{I,O_2} \times \frac{1-R}{R})$$

όπου P_{A,O_2} και P_{A,CO_2} η μερική πίεση του οξυγόνου και του διοξειδίου στις κυψελίδες, P_{I,O_2} και F_{I,O_2} η μερική πίεση και η συγκέντρωση του οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα και R το αναπνευστικό πηλίκο, δηλαδή ο λόγος του καταναλισκόμενου O_2 προς το παραγόμενο CO_2 . Επειδή το τελευταίο σκέλος της εξίσωσης είναι αρκετά μικρό συγκριτικά με τα υπόλοιπα, η εξίσωση συχνά απλοποιείται και γίνεται:

$$P_{A,O_2} = P_{I,O_2} - \frac{P_{A,CO_2}}{R}$$

Το αναπνευστικό πηλίκο μπορεί να θεωρηθεί κατά προσέγγιση ίσο με 0,8 ή να προσδιοριστεί με την βοήθεια της εξίσωσης του Bohr.^{14,16-20} Για τον υπολογισμό των μερικών πιέσεων των αερίων στις κυψελίδες έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ο πίνακας O_2 - CO_2 των Rahn και Fenn.^{16,20} Οι ενεργές κυψελιδικές μερικές πιέσεις που προσδιορίζονται με τους παραπάνω υπολογισμούς δεν στηρίζονται σε στιγμιαίες μετρήσεις αλλά σε δείγματα αρτηριακού αίματος και αναπνεόμενου αέρα που προέρχονται από αρκετούς αναπνευστικούς κύκλους ώστε να είναι αντιπροσωπευτικά της μέσης τιμής. Η ακρίβεια των μετρήσεων είναι σχετική

αφού στηρίζεται σε προσεγγίσεις και επιπλέον επηρεάζεται από τις μεταβολές της αναπνοής κατά την διάρκεια των μετρήσεων.^{14, 16}

Για το λόγο αυτό, αναπτύχθηκε από την Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, υπό τον αείμνηστο Καθηγητή Ιωάννη Ιορδάνογλου, μια αναίμακτη μέθοδος προσδιορισμού των μερικών πιέσεων των κυψελιδικών αερίων.¹⁻⁴ Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί τις εξισώσεις που ήδη αναφέρθηκαν αλλά δεν βασίζεται στην προσέγγιση ότι το κυψελιδικό PCO_2 είναι ίσο με το αρτηριακό, συνεπώς δεν χρησιμοποιεί το αρτηριακό PCO_2 στους υπολογισμούς. Επιπλέον, αποφεύγει το συστηματικό σφάλμα που προκαλεί η παραδοχή ότι η μερική πίεση του CO_2 είναι ίδια στις κυψελίδες και στο αρτηριακό αίμα. Η μέθοδος στηρίζεται στην καταγραφή της ροής του αέρα καθώς και της PCO_2 και PO_2 στον αναπνεόμενο αέρα συναρτήσει του χρόνου. Από τα διαγράμματα που προκύπτουν, υπολογίζει μαθηματικά τον λόγο V_D/V_T , το P_{A,CO_2} και το P_{A,O_2} .

Πιο αναλυτικά, χρησιμοποιείται μια διάταξη αποτελούμενη από επιστόμιο, δακτύλιο καταγραφής και μετασχηματιστή Fleisch, συνδεδεμένα με πνευμοταχογράφο, καπνογράφο και αναλυτή οξυγόνου ταχείας απόκρισης. Μέσω της διάταξης αυτής καταγράφονται σε ηλεκτρονικό υπολογιστή τρεις διαφορετικές παράμετροι σε συνάρτηση με τον χρόνο: η ροή, η P_{CO_2} και η P_{O_2} στον αναπνεόμενο αέρα. Η καταγραφή διαρκεί λίγα λεπτά και γίνεται υπό φυσιολογική ήρεμη αναπνοή. Από τις λαμβανόμενες καμπύλες, με την βοήθεια των μαθηματικών και χρησιμοποιώντας τις αναπνευστικές εξισώσεις υπολογίζονται ηλεκτρονικά οι τιμές της ενεργού μερικής πίεσης του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα στον κυψελιδικό αέρα.¹⁻⁴ Η μέθοδος αυτή είναι ανώδυνη, εύχρηστη και παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Το θέμα του προσδιορισμού των μερικών πιέσεων των αερίων στον κυψελιδικό χώρο παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον όχι μόνο για την καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας της αναπνοής αλλά και για τις πρακτικές εφαρμογές του στην κλινική πράξη. Οι εφαρμογές αυτές

αποτελούν αντικείμενα έντονης ερευνητικής προσπάθειας τόσο για την διάγνωση της ακριβούς φύσης των αναπνευστικών παθήσεων όσο και για την πληρέστερη διερεύνηση της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών με αναπνευστικές παθήσεις.

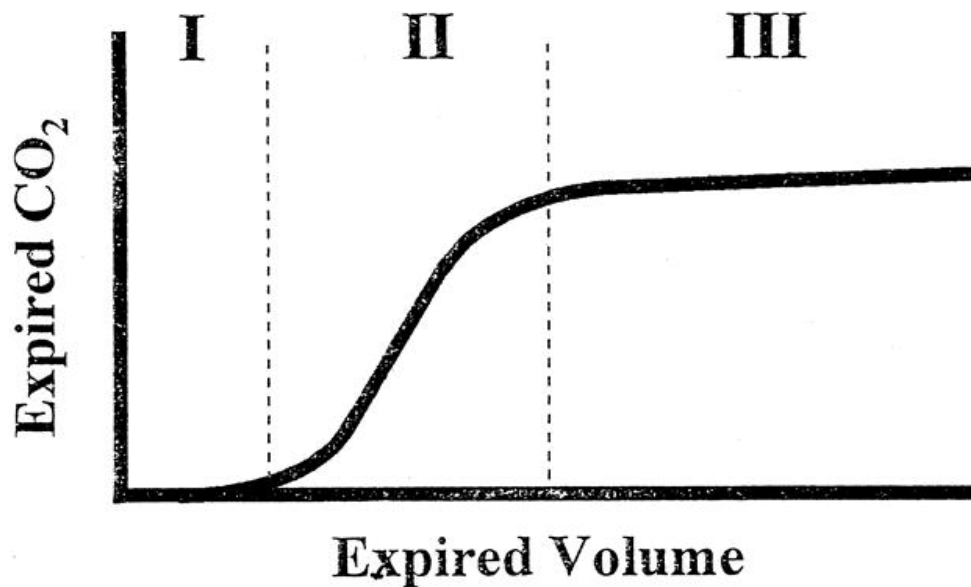
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αναπνευστικός νεκρός χώρος αποτελεί έννοια στη διαδικασία ανταλλαγής των αερίων που διατυπώθηκε από τους ερευνητές στην προσπάθειά τους να καθορίσουν την αποτελεσματικότητα του αερισμού τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε νοσηρές καταστάσεις. Μετά την αρχική περιγραφή της έννοιας του νεκρού χώρου από τον Bohr, το 1891,³⁵ ακολούθησε μεγάλος αριθμός μελετών επί του θέματος οι οποίες μεθοδολογικά διακρίνονταν σε 2 μεγάλες κατηγορίες: τις μη επεμβατικές μελέτες που βασίζονταν στη συγκέντρωση αερίων ως προς χρόνο ονομαζόμενες και καμπύλες όγκου [αζώτου (N_2), ηλίου (He), διοξειδίου του άνθρακα (CO_2)] και τις επεμβατικές μελέτες στις οποίες η μερική αρτηριακή πίεση του CO_2 (P_{a,CO_2}) χρησιμοποιούνταν αντί για τη κυψελιδική πίεση του CO_2 (P_{A,CO_2}).^{1,14,16,30-32,34,36,38,42-45,47,52,57,59-61,64,65} Στις μη επεμβατικές μελέτες, ο ανατομικός νεκρός χώρος δηλαδή ο νεκρός χώρος του Fowler ($V_{D(F)}$), καθορίζεται από τη συγκέντρωση του αερίου στον εκπνεόμενο αέρα προς τον αναπνεόμενο όγκο ή την καμπύλη της ζωτικής χωρητικότητας, η οποία αναλύεται με γεωμετρικές μεθόδους. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με τη μέθοδο αυτή είναι αμφιλεγόμενα καθώς το σημείο τομής των φάσεων II και III (Σχήμα 1) και το κυψελιδικό plateau είναι δύσκολο να οριστούν σε νόσο ιδίως κατά την διάρκεια της ήρεμης αναπνοής. Επιπλέον, η ανάλυση αυτή στηρίζεται στην παραδοχή ότι το κλάσμα του τελοεκπνευστικού CO_2 (F_{ET,CO_2}) ταυτίζεται με το κλάσμα του κυψελιδικού CO_2 (F_{A,CO_2}). Ωστόσο σε προηγούμενες μελέτες έχει δειχθεί ότι η F_{ET,CO_2} είναι μικρότερη από την F_{A,CO_2} σε φυσιολογικά άτομα και ακόμα περισσότερο σε ασθενείς.^{1,2,51} Οι επεμβατικές μέθοδοι επιτρέπουν την μέτρηση του λόγου του φυσιολογικού νεκρού χώρου [λόγος του φυσιολογικού νεκρού χώρου προς τον αναπνεόμενο όγκο ($V_{D,phys}/V_T$)] χρησιμοποιώντας την αρτηριακή P_{a,CO_2} στην εξίσωση του Bohr, με την προϋπόθεση ότι η P_{a,CO_2} είναι ίση με την P_{A,CO_2} , κάτι που ισχύει μόνο σε φυσιολογικά άτομα.⁵¹

Σε προηγούμενες αναφορές,^{1,2} ο $V_{D,Bohr}/V_T$ και η P_{A,CO_2} δεν υπολογίσθηκαν ούτε ταυτόχρονα αλλά και ούτε και μέσα στο πλαίσιο του αναπνεόμενου όγκου. Καθώς όμως ο $V_{D,Bohr}/V_T$ αποτελεί μέρος του, θεωρητικά ήταν ορθή η σκέψη για ανάπτυξη μιας καινούργιας τεχνικής που θα στηριζόταν στην κατασκευή και στη μαθηματική ανάλυση της καμπύλης του όγκου του εκπνεόμενου CO_2 προς τον αναπνεόμενο όγκο (καμπύλη V_{CO_2}/V_T) κατά την διάρκεια της ήρεμης αναπνοής. Η τεχνική αυτή, όντας απλή και εύκολα εφαρμόσιμη, επέτρεψε την υπολογιστική ανάλυση και τον διαχωρισμό του αναπνεόμενου όγκου σε 3 λειτουργικά μέρη: το αρχικό μέρος του εκπνεόμενου αέρα (V_0) που δεν περιέχει CO_2 , τον μεταβατικό όγκο (V_{tr}) και τον κυψελιδικό όγκο ($V_{A,Bohr}$) καθώς επίσης και την μέτρηση της μέσης τιμής του κλάσματος του κυψελιδικού CO_2 ⁵¹. (Πίνακες 1 και 2)

Σχήμα 1



Πίνακας 1

Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και λειτουργικές δοκιμασίες ρουτίνας των 16 ασθματικών ασθενών

Παράμετροι	Μέση τιμή (S.D.)
Αριθμός ανδρών	3
Αριθμός γυναικών	13
Ηλικία (έτη)	47 (14)
Βάρος (δείκτης μάζας σώματος)	26.4 (5.0)
Ύψος (cm)	163 (9)
FVC (% προβλεπόμενου)	102 (20)
FEV _{1.0} (% προβλεπόμενου)	88 (22)
FEV _{1.0} / FVC (%)	72 (9)
FEF 25-75 (% προβλεπόμενου)	61 (25)

Πίνακας 2

Μέσες τιμές και σταθερές απόκλισης (S.D.) των 16 ασθματικών ασθενών πριν και αμέσως μετά την χορήγηση μεταχολίνης

$V_{D \text{ Bohr}}/V_T$		V_{tr}/V_T	
Μέση τιμή (SD)	Διακύμανση	Μέση τιμή (SD)	Διακύμανση
Προ 0.282 (0.057)	0.366-0.190	0.210 (0.045)	0.291-0.138
Μετά 0.366 (0.055)	0.462-0.268	0.286 (0.055)	0.397-0.194
P <0.001		<0.001	
Δ (%) 32.8 (24)	82-7.5	38.9 (28.9)	104.1-10.1

Προ: προ δοκιμασίας πρόκλησης τιμές , Μετά: μετά δοκιμασίας πρόκλησης τιμές, P:

στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των προ και μετά πρόκλησης τιμών.

Δ (%): επί τοις εκατό μεταβολή των αρχικών τιμών μετά τη θετική δοκιμασία μεταχολίνης
[(προ-μετά) / προ] x 100

Σε αυτή την μελέτη εξετάσαμε αν οι αλλαγές οι σχετικές με την ανομοιογένεια του αερισμού που συμβαίνει αμέσως μετά την χορήγηση μεταχολίνης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας πρόκλησης ρουτίνας μπορούν να προσδιορισθούν χρησιμοποιώντας την καμπύλη V_{CO_2}/V_T σε ασθματικούς ασθενείς σε σταθερή κατάσταση κατά την διάρκεια της ήρεμης αναπνοής. Παράλληλα προχωρήσαμε στην ανάλυση της καμπύλης αυτής δείχνοντας

την σχέση μεταξύ των κύριων κλήσεων (F_{SI} , F_{ET, CO_2} και F_{A, CO_2}) που καθορίζουν τα 3 μέρη του αναπνεόμενου όγκου.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1. Θεωρητικά στοιχεία

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της καμπύλης του όγκου του εκπνεόμενου CO_2 (V_{CO_2}) προς τον αναπνεόμενο όγκο αέρα (V_T) συνίσταται πρακτικά στην καταγραφή των καμπυλών ροής και εκπνεόμενου CO_2 συναρτήσει χρόνου ανά αναπνοή μετρούμενα στο στόμα. Από τις καταγραφές αυτές, μέσω ειδικού προγράμματος του υπολογιστή, σχεδιάζεται η καμπύλη του όγκου του αποβαλλόμενου CO_2 συναρτήσει του αναπνεομένου όγκου αέρα. (Σχήμα 2)

Ο όγκος του παραγομένου διοξειδίου του άνθρακα (V_{CO_2}) [$=\int F'_{CO_2} dV$] καταγράφεται συναρτήσει του αναπνεομένου όγκου αέρα ($V_T = \int V' dt$) σε μονάδες mL BTPS. Το κλάσμα του τελοεκπνευστικού CO_2 (F_{ET, CO_2}) προσδιορίζεται μέσω υπολογιστικής ανάλυσης από την μέση τιμή 10 σημείων στο τελευταίο τμήμα της καμπύλης $F_{CO_2}(t)$ όπου η θετική κλίση της εφαπτομένης ταυτίζεται με την οριζόντια γραμμή επομένως η κλίση της καμπύλης στα σημεία αυτά είναι μηδενική. Πέρα από τα σημεία αυτά, η καμπύλη αρχίζει να αποκτά μία σταθερή αρνητική κλίση. Το ύψος της μέσης τιμής αυτών των σημείων της καμπύλης από την γραμμή που περνάει από το μηδέν, αντιπροσωπεύει το κλάσμα του τελοεκπνευστικού CO_2 (F_{ET, CO_2}). Το κλάσμα του μεικτού εκπνεόμενου CO_2 (F_{E, CO_2}) είναι ο λόγος του όγκου του ολικά εκπνεόμενου CO_2 ανά αναπνοή προς τον αναπνεόμενο όγκο. Η μέση κλίση της καμπύλης (F_{SI}) προσδιορίζεται από τον λόγο $V^2_{CO_2} / 2E$ όπου E το ολικό εμβαδό κάτω από την καμπύλη V_{CO_2} / V_T . Το κλάσμα του κυψελιδικού CO_2 (F_{A, CO_2}) έχει μία μέση τιμή, η οποία υπολογίζεται από το

λόγο του όγκου του εκπνεόμενου CO₂ από όλες τις παρεγχυματικές πνευμονικές μονάδες με διαφορετικό λόγο V/Q κατά τη διάρκεια της εκπνοής, προς τον κυψελιδικό όγκο του Bohr ($V_{CO_2} / V_{A, Bohr}$). Η μέση τιμή της F_{A,CO_2} μπορεί ακριβέστερα να υπολογισθεί από το λόγο $F_{ET^2,CO_2} / F_{SI}$. (πίνακας 3 και παράρτημα Α)

Στην παρούσα μελέτη, οι λόγοι $V_{D, Bohr} / V_T$ και V_{tr} / V_T χρησιμοποιήθηκαν σαν δείκτες ανομοιογένειας αερισμού, μετρούμενοι κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής, πριν και αμέσως μετά, την χορήγηση μεταχολίνης.⁵¹

Πίνακας 3

Τιμές της F_{A,CO_2} των 16 ασθματικών ασθενών πριν και αμέσως μετά την δοκιμασία μεταχολίνης μετρούμενες από τον λόγο $V_{CO_2} / V_{A, Bohr}$ και $F_{ET^2,CO_2} / F_{SI}$

	$V_{CO_2} / V_{A, Bohr}$		$F_{ET^2,CO_2} / F_{SI}$	
Ασθενείς	Μέση τιμή (S.D)	Εύρος τιμών	Μέση τιμή (S.D)	Εύρος τιμών
Προ μεταχ/νης	0.045 (0.010)	0.062-0.031	0.045 (0.010)	0.062-0.030
Μετά μεταχ/νης	0.046 (0.012)	0.065-0.023	0.046 (0.012)	0.065-0.025

2.2. Σχεδιασμός μελέτης

Το πειραματικό σύστημα⁵¹ μέσω του οποίου το άτομο αναπνέει αυτόματα αποτελείται από ένα πλαστικό ημιελαστικό επιστόμιο το οποίο συνδέεται σε σειρά με μία Fleisch N°2 κεφαλή μετατροπής ροής (Fleisch, Lausanne, Switzerland), μέσω μεταλλικού κομματιού (monitoring ring) πάνω στο οποίο είναι συνδεδεμένο το ακροφύσιο του CO₂ (mouthpiece apparatus). Το άλλο άκρο του μεταλλικού σωλήνα συνδέεται με το διάφραγμα της συσκευής μέτρησης της ροής αέρα. Ο πνευμοταχογράφος (pneumotachograph/transducer/amplifier, Gould Godart BV, No 17212, Bilthoven, Holland) συνδέεται με τη κεφαλή Fleisch μέσω δύο πλαστικών ημιελαστικών σωλήνων μήκους 50 cm. (Σχέδιο 1) Το σύστημα επιστομίου για τη μέτρηση της ροής αέρα (επιστόμιο-διάφραγμα Fleisch-πνευμοταχογράφος) έχει χρόνο αντιδράσεως (10-90%) 13 ms με γραμμική απάντηση ροής και αμελητέα αντίσταση. Ο όγκος λαμβάνεται με ψηφιακή ολοκλήρωση του σήματος της ροής. Η διαβάθμιση του ροομέτρου γίνεται με την βοήθεια σύριγγας ενός λίτρου.

Η μέτρηση του εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα επιτελείται από αναλυτή (infrared capnograph, Jaeger, CO₂ test III, Wuerzburg, Germany) ο οποίος συνδέεται με τον υποδοχέα του μεταλλικού σωλήνα μέσω λεπτού σωλήνα πολυαιθυλενίου μήκους 50 cm και εσωτερικής διαμέτρου 1.2 mm με χρόνο απαντήσεως (10-90%) 100 ms. Αυτός ο χρόνος απαντήσεως του καπνογράφου είναι 4.5 φορές γρηγορότερος συγκριτικά με το χρόνο της καμπύλης F_{CO₂}(t) στα ασθματικά εξεταζόμενα άτομα τα οποία αναπνέουν με συχνότητα 10-25/min μέσω του συστήματος του επιστομίου. Κατά αυτόν τον τρόπο δεν χρειάζονται ειδικές τεχνικές επιδιόρθωσης (deconvolution, Wiener filter).

Η βαθμονόμηση του αναλυτή CO₂ γίνεται με τη χρήση μείγματος CO₂ 4% σε N₂. Η φασική υστέρηση μεταξύ της F_{CO₂}(t) κατά την ήρεμη αναπνοή και των σημάτων V'(t) καθορίστηκε από μία απότομη αλλαγή της ροής με το ανωτέρω μείγμα αερίων, δημιουργούμενης μέσω της πειραματικής αυτής διάταξης. Η μέτρηση της φασικής

υστέρησης και η βαθμονόμηση του αναλυτή CO₂ επαναλήφθηκαν τρεις φορές πριν από την εφαρμογή της μεθόδου στο εξεταζόμενο άτομο και χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές.

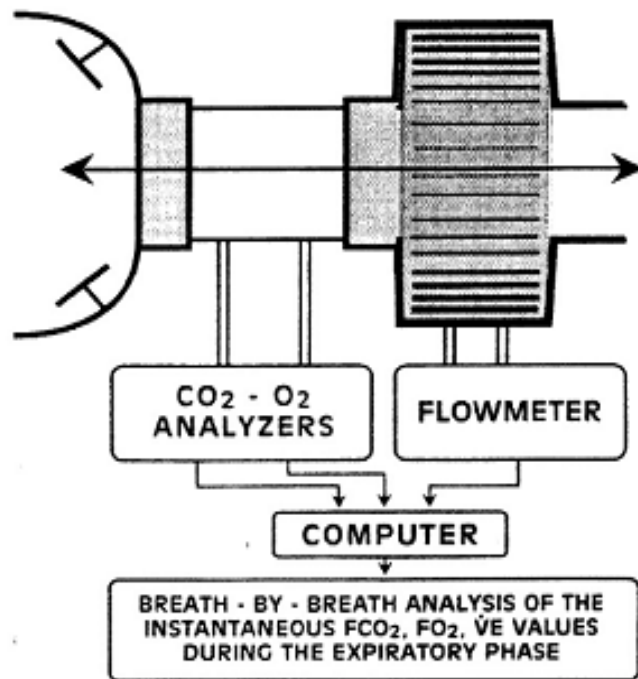
Τα σήματα ροής και CO₂ εμφανίζονται ηλεκτρονικά σε οθόνη υπολογιστή και συλλέγονται ταυτόχρονα μέσω ενός συστήματος αποθήκευσης δεδομένων με ενσωματωμένο μετασχηματιστή (12bit) αναλογικού σε ψηφιακό σήμα. Τα αποθηκευμένα δεδομένα αναλύονται βάσει ειδικού προγράμματος που κατασκευάστηκε για την περιγραφόμενη μέθοδο. Ο όγκος του εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα (V_{CO_2}) [$=\int F' E_{CO_2} dV$] και του αναπνεόμενου όγκου αέρα (V_T) καταγράφονται σε μονάδες mL BTPS.

2.3. Στάδια μελέτης

Τα εξεταζόμενα άτομα υποβάλλονται σε σπιρομέτρηση σε καθιστή θέση μέσω ευαίσθητου σπιρόμετρου ροής, συγκεκριμένα με το μοντέλο «Spiroanalyzer ST300» της εταιρίας Fukuda, Tokyo, Japan. Τα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά και οι λειτουργικές δοκιμασίες ρουτίνας παρατίθενται στον πίνακα 1. Οι προβλεπόμενες τιμές είναι αυτές των Morris και συν.⁵⁵ Οι μετρήσεις γίνονται σε καθιστή, άνετη θέση, αρκετή ώρα μετά την λήψη τροφής ή καφέ κλείνοντας τη μύτη με ειδικό ρινοπίεστρο. Κατά τη διάρκεια της μελέτης αρχικά δίνεται στον ασθενή ένα χρονικό διάστημα 10-15 λεπτών εξοικείωσης με τη διαδικασία ώστε η αναπνοή να είναι ήρεμη και αβίαστη και στη συνέχεια γίνεται η καταγραφή των παραμέτρων της αναπνοής επί ένα λεπτό. Στο τέλος της καταγραφής και ενώ το άτομο βρίσκεται ακόμα συνδεδεμένο με το σύστημα του επιστομίου γίνεται λήψη δείγματος αρτηριακού αίματος (>1 ml) από τη βραχιόνιο αρτηρία. Θεωρήθηκε εξαιρετικά δύσκολη η ύπαρξη μεταβολής των αερίων του αίματος σε ένα τόσο μικρό χρονικό διάστημα. Αν ωστόσο η λήψη δεν γινόταν άμεσα (με την πρώτη), λόγω τεχνικής δυσκολίας, η προσπάθεια ακυρωνόταν. Η μέτρηση της μερικής αρτηριακής πίεσης του CO₂ (P_{a,CO_2}) έγινε με αναλυτή αερίων αίματος της Ciba-Corning; 288 Blood gas system, MA, USA.

Μελετήθηκαν 16 ασθματικοί ασθενείς σε κλινική ύφεση πριν και αμέσως μετά την χορήγηση μεταχολίνης κατά τη διάρκεια μίας δοκιμασίας πρόκλησης ρουτίνας. Όλοι οι ασθματικοί ασθενείς που απευθύνθηκαν στο εργαστήριό μας για δοκιμασία πρόκλησης μεταχολίνης δεν είχαν απολύτως καμία αντένδειξη για αυτό. Βρίσκονταν όλοι σε σταθερή κλινική και λειτουργική κατάσταση για διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων εβδομάδων πριν από τις μετρήσεις ενώ λάμβαναν κανονικά τη συνήθη φαρμακευτική τους αγωγή. Τα άτομα που βρίσκονταν σε θεραπεία (εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά και/ή στεροειδή), τη διέκοψαν μία ημέρα τουλάχιστον πριν από τις μετρήσεις. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγούμενη εμπειρία σε λειτουργικές δοκιμασίες και ήταν μη καπνιστές. Για την δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο της European Community Respiratory Health Survey.^{37,39} Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας πρόκλησης οι δείκτες FEV₁ και FVC μετρήθηκαν με σπιρόμετρο της Biomedin (Biomedin srl, Padova, Italy). Για την χορήγηση των διαλυμάτων μεταχολίνης χρησιμοποιήθηκε δοσίμετρο της Mefar (Mefar srl, Bovezzi, Italy). Τα διαλύματα μεταχολίνης αποτελούνταν από λυοφιλοποιημένο χλωρίδιο της μεταχολίνης.^{37,39} Η μελέτη είχε την έγκριση από το συμβούλιο ηθικής δεοντολογίας του νοσοκομείου και την συγκατάθεση από όλα τα εξεταζόμενα άτομα.

Για την στατιστική ανάλυση των παραμέτρων (student's paired t-test) εφαρμόστηκε το λογισμικό Sigmastat 3.05 (Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA).



Σχέδιο 1. Διάγραμμα του συστήματος επιστομίου μέσω του οποίου αναπνέει το υπό εξέταση άτομο

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και οι λειτουργικές δοκιμασίες ρουτίνας των 16 ασθματικών ασθενών που μελετήθηκαν επιδεικνύονται στον πίνακα 1. Οι τιμές όλων των λόγων (ratio) υπολογίσθηκαν για κάθε άτομο ξεχωριστά από το μέσο όρο όλων των καταγεγραμμένων αναπνοών κάθε ασθενούς για ένα λεπτό. Η μέση τιμή απόκλισης (SD) και το εύρος τιμών των ασθματικών ασθενών, πριν και αμέσως μετά τη χορήγηση μεταχολίνης, επιδεικνύονται στον πίνακα 2. Η δοκιμασία t-test κατά ζεύγη (paired t- test) έδειξε ότι στους ασθματικούς ασθενείς η διαφορά στις τιμές των λόγων $V_{D,Bohr}/V_T$ και V_{tr}/V_T πριν και μετά τη δοκιμασία πρόκλησης ήταν στατιστικά σημαντική. Ο λόγος V_o/V_T και η απόλυτη τιμή του όγκου V_o δεν παρουσίαζε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά τη δοκιμασία μεταχολίνης. Ο όγκος V_o ήταν 55.9ml (27.1) πριν τη δοκιμασία πρόκλησης και 55.2 ml (18.4) μετά τη δοκιμασία. Ο λόγος $F_{A,CO_2} \times F_{SI} / F_{ET^2,CO_2}$ ήταν 1.005 (0.016) πριν και 1.001 (0.026) μετά τη δοκιμασία πρόκλησης. Ανάλογα, ο λόγος $F_{ET^2,CO_2} / F_{SI}$ συνέπιπτε με την F_{A,CO_2} υπολογιζόμενη από το λόγο $V_{CO_2} / V_{A,Bohr}$, σε όλα τα άτομα που μελετήθηκαν. (πίνακας 3)

Η τιμή της F_{ET,CO_2} υπολογίσθηκε από τη καμπύλη $F_{CO_2}(t)$ όπως προαναφέρθηκε. Η διαφορά ($F_{A,CO_2} - F_{ET,CO_2}$) ήταν πάντα θετική καθώς ισοδυναμούσε με το γινόμενο $F_{ET,CO_2} \times [(F_{ET,CO_2} / F_{SI}) - 1]$. Στους ασθματικούς ασθενείς η μέση διαφορά ήταν 0.27kPa (0.08) (εύρος τιμών: 0.10-0.38 kPa) πριν τη δοκιμασία μεταχολίνης και 0.41 kPa (0.12) (εύρος τιμών: 0.19-0.67 kPa) μετά τη δοκιμασία μεταχολίνης.

Η μεταβολή των τιμών των λόγων που αναφέρονται στον πίνακα 2 μετά την δοκιμασία πρόκλησης αντιστοιχούσε σε μία μέση πτώση της FEV_1 της τάξης του 27.1% (6.3%). Δεν υπήρξε καμία σχέση μεταξύ της μεταβολής των τιμών αυτών των λόγων και της μεταβολής της FEV_1 .

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καμπύλη V_{CO_2}/V_T που λαμβάνεται στο στόμα κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής επέτρεψε το λειτουργικό διαχωρισμό του αναπνεόμενου όγκου σε 3 τμήματα: τον αρχικά εκπνεόμενο όγκο αέρα (V_o) που δεν περιέχει CO_2 , τον μεταβατικό όγκο (V_{tr}) μέσω του οποίου αποβάλλεται CO_2 σε ταχέως αυξανόμενη ποσότητα μικρότερη από την F_{ET, CO_2} και τον κυψελιδικό όγκο $V_{A, Bohr}$, με ποσότητα CO_2 ίση με τη F_{ET, CO_2} . Με βάση τα λαμβανόμενα αποτελέσματα, αμέσως μετά τη χορήγηση μεταχολίνης, υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση ($P < 0.001$) των λόγων $V_{D, Bohr}/V_T$ και V_{tr}/V_T σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς που εξετάστηκαν. Κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής, το όριο (σημείο u) μεταξύ του όγκου V_o και του μεταβατικού όγκου (V_{tr}), καθορίζεται από τα μόρια του CO_2 τα οποία αρχίζουν να εμφανίζονται στον εκπνεόμενο αέρα. Η τιμή του όγκου V_o είναι αποτέλεσμα μιας πολυπαραγοντικής διαδικασίας εντός των αεραγωγών σχετιζόμενη με την αναπνευστική συχνότητα, το μέγεθος του αναπνεόμενου όγκου, το βαθμό διάχυσης των μορίων του CO_2 στον αέρα, το ποσό του CO_2 που εισήχθη στις κυψελίδες από το αίμα, τις διαστάσεις των αεραγωγών και την ευαισθησία του αναλυτή του CO_2 . Στη μέθοδό μας, η μικρότερη ποσότητα CO_2 που ανιχνεύθηκε από τον αναλυτή CO_2 ήταν 0,1%. Ο όγκος V_o είναι σημαντικά μικρότερος από το "ανατομικό" νεκρό χώρο που μετράται με τη μέθοδο του Fowler. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στην ανάλυση του Fowler η κάθετη γραμμή είναι μετατοπισμένη πέρα από το σημείο u (προς το σημείο d) στο μεταβατικό όγκο στον οποίο η F_{CO_2} διαφέρει από το μηδέν.^{44,45, 51} Οι τιμές του V_o είναι πολύ κοντά στα δεδομένα του Horsfield και Cumming⁴⁸ για τους ανώτερους αεραγωγούς και την τραχεία για ενήλικες κατά την αναπνοή από το στόμα.

Ο μεταβατικός όγκος (V_{tr}) μπορεί να υπολογιστεί μόνο από την ανάλυση της καμπύλης V_{CO_2}/V_T . Αυτός, είναι το μέρος του αναπνεόμενου όγκου μεταξύ των σημείων u και α στον άξονα του αναπνεόμενου όγκου, στον οποίο τα μόρια του CO_2 αρχίζουν να εμφανίζονται στον εκπνεόμενο αέρα σε ταχέως αυξανόμενο κλάσμα μικρότερο από την

F_{ET,CO_2} (σχήμα 2). Ο μεταβατικός όγκος (V_{tr}) εξαρτάται από τη διαδικασία ανάμειξης των αερίων εντός των αεραγωγών και του παρεγχύματος από όλα τα βρογχοπνευμονικά τμήματα (με διαφορετικές χρονικές σταθερές, ανομοιογένεια V/Q , διάχυση του αερίου στον αέρα). Η ανομοιογένεια αερισμού προκύπτει από τη μη γραμμική σχέση του εκπνεόμενου όγκου του CO_2 ως προς τον εκπνεόμενο όγκο αέρα. Αυτό εκφράζεται από τη μορφή J της καμπύλης V_{CO_2}/V_T . Ο νεκρός χώρος του Bohr ($V_{D, Bohr}$) είναι το άθροισμα των όγκων V_o και V_{tr} . Καθώς ο όγκος V_o έχει μια αξιοσημείωτη μεταβλητότητα, η ευαισθησία του λόγου $V_{D, Bohr}/V_T$ είναι μικρότερη από αυτή του λόγου V_{tr}/V_T για την αξιολόγηση της ανομοιογένειας του αερισμού μετά τη δοκιμασία μεταχολίνης. Στο κυψελιδικό μέρος του αναπνεόμενου όγκου ($V_{A,Bohr}$) είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα μόρια του CO_2 αποβάλλονται σε συγκέντρωση ίση με την κυψελιδική κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Ωστόσο, στην καμπύλη V_{CO_2}/V_T το CO_2 εκπνέεται σε συγκεντρώσεις μικρότερες ή ίσες της F_{ET,CO_2} και όχι με τη μέση κυψελιδική συγκέντρωση του αερίου. Όπως αναφέρεται παραπάνω, η F_{A,CO_2} είναι πάντα μεγαλύτερη από την F_{ET,CO_2} , εύρημα που επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών.^{1,2,51} Αυτή η διαφορά οφείλεται στην ανάμειξη και επομένως αραιώση του κυψελιδικού αέρα (dilution effect) από τον ατμοσφαιρικό αέρα που προϋπήρχε στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής με τελικό αποτέλεσμα την αραιώση των συγκεντρώσεων των μορίων του CO_2 .

Το κυψελιδικό πλατώ στις καμπύλες $F_{CO_2}(V)$ ^{33,41,49,50,54,56,58,62,63,67} αποτελεί αντικείμενο πολυάριθμων μελετών σχετιζόμενων με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Εντούτοις, αυτή η κλίση ακόμα και μετά από μεθοδική μέτρηση⁴⁶ είναι αμφίβολο αν είναι πιο χρήσιμη στη διάγνωση της ανομοιογένειας του αερισμού σε σχέση με τους λόγους $V_{D,Bohr}/V_T$ και V_{tr}/V_T κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής. Τρεις πιθανοί τύποι μοντέλων στον πνεύμονα μπορούν θεωρητικά να συσχετίσουν την τελοεκπνευστική με την κυψελιδική F_{N_2} .⁴² Η θετική διαφορά ($F_{A,CO_2}-F_{ET,CO_2}$)⁵⁰ είναι σύμφωνη με το ομοιόμορφα διασταλμένο μοντέλο των δύο τρομπетών όπως περιγράφηκε από τον Engel⁴¹. Ωστόσο, σε αυτό το μοντέλο το κεκλιμένο κυψελιδικό πλατώ είναι καμπυλόγραμμο απαγορεύοντας τη δημιουργία αληθούς

πλατώ. Στα άλλα δύο μοντέλα που προκαλούν κυψελιδικό πλατώ, το ένα, με μονό κυψελιδικό διαμέρισμα και νεκρό χώρο και το άλλο με διαδοχική πλήρωση και εκκένωση δύο ανομοιογενώς αεριζόμενων διαμερισμάτων, καμία διαφορά δεν υπήρχε μεταξύ της F_{ET,N_2} και της F_{A,N_2} .⁴² Συνεπώς, στους ασθματικούς ασθενείς εφόσον η F_{ET,N_2} διαφέρει από τη F_{A,N_2} , κανένα από τα παραπάνω μοντέλα του πνεύμονα δεν φαίνεται να ισχύει.

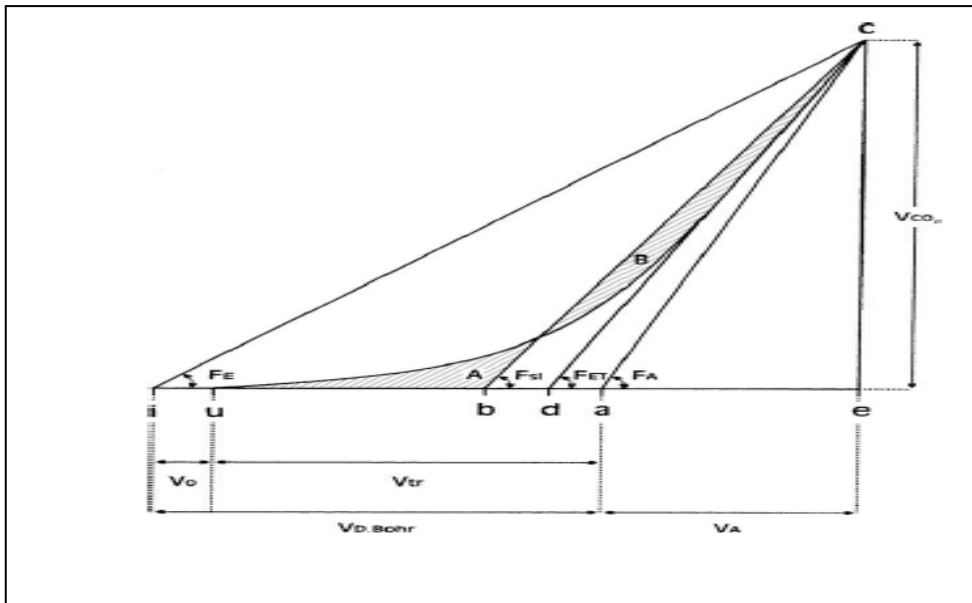
Τα αποτελέσματα από την τεχνική μας δεν συμφωνούν με τα αποτελέσματα των Rodriguez-Roisin et al (1991)⁶⁰ οι οποίοι μέτρησαν τις σχέσεις V/Q, πριν από και μετά από τη δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη στους ασθματικούς ασθενείς. Αυτοί βρήκαν ότι μετά τη δοκιμασία μεταχολίνης ο νεκρός χώρος παρέμεινε ανεπηρέαστος παρ'όλο που οι περιοχές με χαμηλή σχέση V/Q αυξήθηκαν.

Η αλλαγή των λόγων που επιδείχθηκαν στον πίνακα 2, μετά από θετική δοκιμασία πρόκλησης, δεν συσχετίστηκαν με την πτώση της FEV₁. Για την ίδια μείωση της FEV₁, οι λόγοι αυτοί επηρεάστηκαν σε διαφορετικό βαθμό. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι στους ασθενείς μας η πτώση της FEV₁ (% predicted) δεν ήταν μεγαλύτερη του 35%.⁶⁶ Ο λόγος $F_{A,CO_2} \times F_{SI} / F_{ET,CO_2}$ στους ασθματικούς ασθενείς, πριν και μετά από τη δοκιμασία πρόκλησης, είχε τιμή ίση με τη μονάδα. Η ισχύς αυτής της εξίσωσης μπορεί να αποδειχθεί μαθηματικά. Σημαντική απόκλιση του λόγου αυτού από την μονάδα υποδηλώνει ότι οι καμπύλες εμπεριέχουν κάποιο υπολογιστικό λάθος.

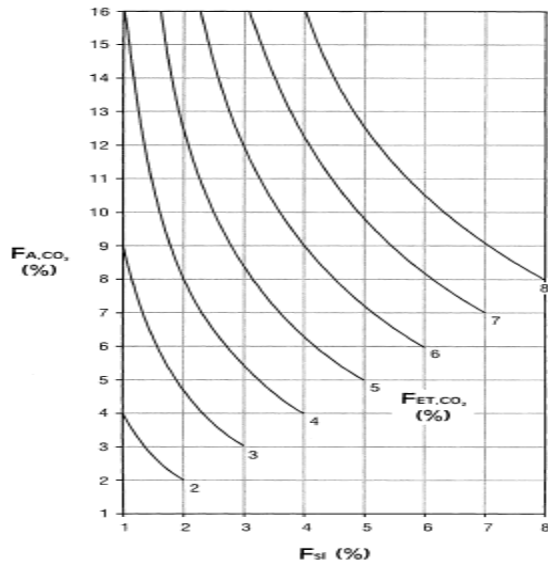
Η μέση F_{A,CO_2} που υπολογίζεται από την αναλογία $F_{ET,CO_2}^2 / F_{SI}$ έχει δειχθεί ότι συμπίπτει με αυτή που υπολογίζεται από την λόγο $V_{CO_2} / V_{A,Bohr}$. Έτσι, η F_{A,CO_2} μπορεί να προσδιοριστεί χωρίς να πρέπει να προϋπολογιστεί ο κυψελιδικός όγκος ($V_{A,Bohr}$) από την εξίσωση A.1 (παράρτημα Α). Η σχέση μεταξύ των κλίσεων F_{SI} , F_{ET,CO_2} και F_{A,CO_2} (Εξίσωση A.3) παρατίθεται στο διάγραμμα 2. Σε οποιαδήποτε τιμή του λόγου $V_{A,Bohr} / V_T$, το γινόμενο $F_{A,CO_2} \times F_{SI}$, είναι ίσο με το τετράγωνο της F_{ET,CO_2} . Η αύξηση του λόγου $V_{D,Bohr} / V_T$ (δηλαδή η μείωση του $V_{A,Bohr} / V_T$) ακολουθείται από μείωση της μέσης κλίσης F_{SI} και έτσι από αύξηση της F_{A,CO_2} σε οποιαδήποτε

τιμή της F_{ET,CO_2} (διάγραμμα 2). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μέτρηση της F_{ET,CO_2} , σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, μπορεί να μην αντανακλά την F_{A,CO_2} του ασθενούς.

Συμπερασματικά, η μεθοδολογία βασιζόμενη στην ανάλυση της καμπύλης V_{CO_2}/V_T επιτρέπει τον προσδιορισμό των λόγων $V_{D, Bohr}/V_T$ και V_{tr}/V_T . Αυτές οι παράμετροι και ειδικά ο λόγος V_{tr}/V_T ανιχνεύει την ανομοιογένεια του αερισμού όπως δείχθηκε στους ασθματικούς ασθενείς αμέσως μετά την δοκιμασία μεταχολίνης. Η μέθοδος είναι απλή και μη επεμβατική, δεν απαιτεί καμία προσπάθεια από τη πλευρά του ασθενούς και μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής.



Σχήμα 2. Διάγραμμα της καμπύλης V_{CO_2}/V_T . Ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τον αναπνεόμενο όγκο (τμήμα όγκου ie) με τις υποδιαιρέσεις του. Το σημείο i αντιπροσωπεύει την αρχή και το σημείο e το τέλος της εκπνοής. Ο κάθετος άξονας αντιπροσωπεύει τον όγκο του CO_2 που εκπνέεται ανά αναπνοή (V_{CO_2}). Το τμήμα της γραμμής cb είναι η μέση κλίση της καμπύλης $V_{CO_2} - V_T$ ($F_{sl} = \text{γωνία } cbe$) που υπολογίζεται μαθηματικά. Έτσι, η περιοχή A είναι ίση με την περιοχή B . Η κλίση του τελοεκπνευστικού F_{CO_2} (τμήμα της γραμμής Cd) σχηματίζει τη γωνία cde με το τμήμα όγκου V_{de} ($V_{de} = V_{CO_2}/F_{ET,CO_2}$). Η τελοεκπνευστική F_{CO_2} (F_{ET, CO_2}) υπολογίζεται από την αντίστοιχη καμπύλη $F_{CO_2}(t)$. Η γωνία Cie αντιπροσωπεύει το κλάσμα του μεικτού εκπνεόμενου CO_2 (F_{E,CO_2}). Το τμήμα όγκου V_{iu} αντιπροσωπεύει τον όγκο V_o , το τμήμα V_{ua} τον μεταβατικό όγκο (V_{tr}) και το τμήμα V_{ae} τον κυψελιδικό όγκο ($V_{A,Bohr}$)



Διάγραμμα 2. Διάγραμμα που δείχνει τη σχέση της μέσης κλίσης F_{si} , του τελοεκπνευστικού F_{CO_2} και του κυψελιδικού F_{CO_2} από την καμπύλη V_{CO_2}/V_T . Όλες οι συγκεντρώσεις είναι σε ποσοστά επί τις εκατό (%). Η σχέση $F_{ET^2, CO_2} / F_{si}$ είναι ίση με την F_{A, CO_2} . Το σημείο τομής της ισοπληθούς F_{ET, CO_2} με την κατακόρυφη γραμμή διαμέσου της F_{si} αντιστοιχεί στη F_{A, CO_2} . Σε οποιαδήποτε τιμή της F_{ET, CO_2} , η μείωση της μέσης κλίσης ακολουθείται από αύξηση της F_{A, CO_2}

Παράρτημα Α.

Ο κυψελιδικός όγκος ($V_{A, Bohr}$) προσδιορίστηκε από την εξίσωση (A.1), δηλαδή:

$$V_{A, Bohr} = \frac{V_{CO_2} - V_{CO_2(d)}}{F_{ET, CO_2}} \quad (A.1)$$

όπου F_{ET, CO_2} είναι το τελοεκπνευστικό κλάσμα του CO_2 , V_{CO_2} είναι ο ολικά εκπνεόμενος όγκος αέρα ανά αναπνοή ($= \int F_{CO_2} dV$) και $V_{CO_2(d)}$ είναι ο εκπνεόμενος όγκος του CO_2 ανά αναπνοή σε ποσότητα μικρότερη από την F_{ET, CO_2} . Επομένως, εφόσον το $V_{CO_2(d)}$ είναι ίσο με $V_{CO_2} \times [1 - (F_{SL} / F_{ET, CO_2})]$, η εξίσωση (A.1) μπορεί να ξαναγραφεί ως εξής:

$$V_{A, Bohr} = \frac{V_{CO_2} \times F_{sl}}{F_{ET, CO_2}^2} \quad (A.2)$$

Ο λόγος $V_{CO_2} / V_{A, Bohr}$ είναι ίσος με F_{A, CO_2} και έτσι η εξίσωση (A.2) μπορεί να μετατραπεί σε:

$$F_{A, CO_2} = \frac{F_{ET, CO_2}^2}{F_{sl}} \quad (A.3)$$

όπου F_{SL} είναι η μέση κλίση της καμπύλης (σχήμα 2). Η σχέση μεταξύ των κλίσεων F_{A, CO_2} ,

F_{ET, CO_2} και F_{SL} , παρουσιάζεται στο διάγραμμα 2. Η εξίσωση (A.3) ισχύει σε οποιοδήποτε τιμή της σχέσης $V_{A, Bohr} / V_T$.

Στην καμπύλη V_{CO_2} / V_T , το σημείο d και έτσι το τμήμα του όγκου V_{de} καθορίζεται από τον λόγο $V_{CO_2} / F_{ET, CO_2}$. Η γωνία cde αντιπροσωπεύει το F_{ET, CO_2} . Το σημείο b και το τμήμα του όγκου V_{be} υπολογίζονται από το λόγο V_{CO_2} / F_{SL} . Το σημείο a και το τμήμα του όγκου V_{ae} ($V_{A, Bohr}$) υπολογίζονται από το λόγο $V_{CO_2} / F_{A, CO_2}$. Η ανάλυση της εξίσωσης (A.1) οδηγεί στις εξισώσεις (A.4) – (A.6), δηλαδή:

$$\frac{V_{ae}/V_{de}}{V_{de}/V_{be}} = 1 \quad (\text{A.4})$$

$$\frac{V_{ae} \times V_{be}}{V_{de}^2} = 1 \quad (\text{A.5})$$

$$\frac{F_{A,CO_2} \times F_{sl}}{F_{ET,CO_2}^2} = 1 \quad (\text{A.6})$$

Σύμφωνα με τις εξίσωση (A.1), (A.4) και (A.5), γίνεται σαφές ότι ο λόγος

$F_{A,CO_2} \times F_{sl}/F_{ET,CO_2}^2$ ισοδυναμεί με ένα.

Αυτή η ισοδυναμία επαληθεύεται με τα αποτελέσματα των 16 ασθενών πριν και μετά τη δοκιμασία μεταχολίνης (πίνακας 3).

Σύμφωνα με τον προαναφερθέντα, ο νεκρός χώρος του Bohr (σχέση $V_{D,Bohr}/V_T$) μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

$$\frac{V_{D,Bohr}}{V_T} = 1 - \left(F_{E,CO_2} \frac{F_{sl}}{F_{ET,CO_2}^2} \right) \quad (\text{A.7})$$

όπου το F_{E,CO_2} είναι η συγκέντρωση του μικτού εκπνεόμενου CO_2 ($=V_{CO_2}/V_T$) (σχήμα 2). Η εξίσωση (A.7) είναι άλλη μία πληροφορία που λήφθηκε από την καμπύλη V_{CO_2}/V_T σε σχέση με την κλασική εξίσωση του νεκρού χώρου του Bohr [$=1 - (F_{E,CO_2}/F_{ACO_2})$].

Ο λόγος του μεταβατικού όγκου προς τον αναπνεόμενο όγκο δίνεται από την εξίσωση (A.8):

$$\left(\frac{V_{tr}}{V_T} \right) = \frac{V_{D,Bohr}}{V_T} - \frac{V_0}{V_T} \quad (\text{A.8})$$

Ο μεταβατικός όγκος (V_{tr}) είναι το τμήμα όγκου V_{ua} (σχήμα 2).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jordanoglou J, Tatsis G, Danos J, Gougoulakis S, Orfanidou D, Gaga M. Alveolar partial pressures of carbon dioxide and oxygen measured by a helium washout technique. *Thorax* 1990; 45:520-524
2. Jordanoglou J., Koulouris N, Kyroussis D, Rapakoulias P, Vassalos P, Madianos J. Measurement of effective alveolar carbon dioxide tension during spontaneous breathing in normal subjects and patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1995; 50: 240-244
3. Jordanoglou J., Koulouris N., Rapakoulias P., Dimitroulis J. A simple technique to measure effective alveolar PO₂ during spontaneous breathing. 8th European Congress of Intensive Care Medicine, Athens, Greece, 18-22 October 1995
4. Guyton, Ιατρική φυσιολογία, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1992, κεφ. 37, σελ. 524 –539
5. West J., Η φυσιολογία της αναπνοής, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1989, κεφ 2, σελ. 12-22
6. Ιορδάνογλου Ι., Μαθήματα Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1983, κεφ. 5, σελ 38-59
7. Guyton, Ιατρική φυσιολογία, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1992, κεφ. 39, σελ. 550-63
8. Ιορδάνογλου Ι., Μαθήματα Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1983, κεφ 9, 91-103
9. Guyton, Ιατρική φυσιολογία, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1992, κεφ 40, 564-576

10. Ιορδάνογλου Ι., Μαθήματα Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1983, κεφ 7, σελ.72-83
11. West J., Η φυσιολογία της αναπνοής, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1989, κεφ 5, σελ 56-76
12. Guyton, Ιατρική φυσιολογία, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1992, κεφ. 38, σελ. 539-549
13. West J., Η φυσιολογία της αναπνοής, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1989, κεφ. 4, σελ. 34-55
14. Riley R. Lilienthal J Jr, Proemel D., Franke R. On the determination of the physiologically effective pressures of oxygen and carbon dioxide in alveolar air. Am J Physiol, 1946; 147: 191-8
15. Clark J, Votteri B, Ariagno R. Cheung P. Eichhorn J, Fallat R, Lee S, Newth Ch., et al. Noninvasive assessment of blood gases, Am Rev Respir Dis 1992; 146: 222-232
16. Luft U. C., J. A. Loeppky, E. M. Mostyn. Mean alveolar gases and alveolar-arterial gradients in pulmonary patients. J Appl Physiol. 1979; 46(3): 534-540
17. Mellemgard K. The alveolar – arterial oxygen difference: its size and component in normal man. Acta physiol Scand 1966; 67: 10-20
18. West J., Η φυσιολογία της αναπνοής, Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Αθήνα 1989, παράρτημα, σελ. 184-188
19. Jenkinson S. G., J. I. Peters. Respiration gases. Clinics in Chest Medicine, 1986; 7: 495
20. Comroe, Forester, Dubois, Briscoe, Carlsen. The lung, clinical physiology and pulmonary function tests. Year Book Medical Publishes, 1962, Appendix, 323-364
21. Schrieder S., Tierney L., McPhee S., Papadakis M. A., Krupp M. Current

- Medical Diagnosis and Treatment, Appleton Lange, 1992, p. 276-286
22. American Thoracic Society: Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995; 152:1107-1136
 23. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:323
 24. Collett P.W., Brancatisano T., Engel L.A.: Changes in the glottic aperture during bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 719
 25. Macklem P.: Hyperinflation (editorial). *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 1
 26. Woolcock A.J., Rebeck A.S., Cade J.F. et al.: Lung volume changes in asthma measured concurrently by two methods. *Am. Rev Respir Dis.*1971; 104: 703
 27. Peress L., Sybrecht G. and Macklem P.T.: The mechanism of increase in total lung capacity during acute asthma. *Am J Med* 1976; 61: 165-169
 28. Hopewell P.C., Tyler Miller R.: Pathophysiology and management of severe asthma. *Clin Chest Med* 1984; 5: 623
 29. Ohman J.L. Jr., Schmidt- Nowara W., Lawrence M. et al.: The diffusing capacity in asthma: Effect of airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 932
 30. Asmussen, E., Nielsen, M. Physiological dead space and alveolar gas pressures at rest and during muscular exercise. *Acta Physiol Scand* 1956; 38: 1– 21

31. Anthonisen, N.R., Fleetman, J.A. Ventilation: total, alveolar and dead space. In: Fishman, A.P., Fahri, L.E., Tenney, R.M., Geigen, S.R. (Eds.), *Handbook of Physiology, The respiratory system*. American Physiological Society 1987, p. 113–129
32. Bartels, J., Severinghaus, J.W., Forster, R.E., Briscoe, W.A., Bates, D.V., The respiratory dead space measured by single breath analysis of oxygen, carbon dioxide, nitrogen or helium. *J. Clin. Invest.* 1954; 33: 41–48
33. Berend, N., Glanville, A.R., Grunstein, M.M. Determinants of the slope of phase III of the single breath nitrogen test. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1984; 20: 521–527
34. Blanch L.I., Lucangelo, U., Lopez-Aguilar, J., Fernandez, R., Romero, P.V. Volumetric capnography in patients with acute lung injury; effects of positive end-expiratory pressure. *Eur Respir J* 1999; 13 : 1048–1054
35. Bohr, C., 1891. Ueber die lungeatmung. *Skand. Arch. Physiol.* 2, 236–238
36. Bouhuys, A., 1964. Respiratory dead space. In: Fenn, W.O., Rahn, H. (Eds.), *Respiration*. American Physiological Society, pp. 699–714
37. Burney, P.G.J., Luczynska, C., Chinn, S., Jarvis, D. The European Community Health Survey. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 954–960
38. Cerretelli, P., di Prampero, P.E., 1991. Pulmonary gas exchange. In: Crystal R.G., West, J.B., Barnes, P.J., Cherniack, N.S., Weibel, E.R. (Eds.), *The lung*, first ed. Raven Press, New York, pp. 1565–1572
39. Chinn, S., Burney, P., Jarvis, D., Luczynska, C. Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1997; 10: 2495–2501

40. Clayton, G.B. 1979. Understanding operational amplifier performance parameters. In: Clayton G.B. (Ed.), *Operational Amplifiers*. second ed. Butterworths, London, 1979, pp. 16–99
41. De Vries, W.R., Luijendijk, S.C., Zwart, A. Inert tracer gas washout from mixed venous blood: the sloping alveolar plateau. *Respir. Physiol* 1982;50: 283–297
42. Engel, L.A. Intraregional gas mixing and distribution. In: Engel, L.A., Paiva, M. (Eds.), *Gas mixing and Distribution in the Lung*. Marcel Dekker, New York 1985, pp. 326–327
43. EngHoff, H. Volumen inefficax, Bemerkungen zur Fragedesschadlichen Raumes. *Ups. Lakaref* 1938; 44:191–218
44. Fowler, W.S. Lung function studies. II. The respiratory deadspace. *Am J Physiol* 1948; 154: 405–416
45. Fowler, W.S. Lung function studies. Uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *Am J Physiol* 1949; 2: 283–299
46. Heller, H., Konen-Bergmann, M., Schuster, K.-D. An algebraic solution to dead space determination according to Fowler's graphical method. *Comput Biomed Res* 1999; 32: 166–167
47. Hlastala, M.P. In: Crystal, R.G., West, J.B., Barnes, P.J. (Eds.). *The Lung*. Raven Press, New York 1991, pp. 1211–1213
48. Horsfield, K., Cumming, G. Morphology of the bronchial tree in man. *J. Appl Physiol* 1968; 24: 373–383
49. Hugh-Jones, P., Barter, C.E., Hime, J.M., Rusbridge, M.M. Dead space and tidal volume of the giraffe compared with some other mammals. *Respir Physiol* 1978; 5: 53–58

50. Kelly, S., Cohen, C., Powell, E., Paiva, M., Engel, L.A. Gas mixing in the lungs of dogs and pigs. *Respir Physiol* 1982; 47:341–349
51. Koulouris, N.G., Latsi, P., Dimitroulis, J., Jordanoglou, B., Gaga, M., Jordanoglou, J. Non-invasive measurement of mean alveolar carbon dioxide tension and Bohr's dead-space during tidal breathing. *Eur Respir J* 2001; 17: 1167-1174
52. Langley, F., Even, P., Duroux, P., Nicolas, R.L., Cumming, G. Ventilatory consequences of unilateral pulmonary artery occlusion. *INSERM* 1975; 51: 209–212
53. Meyer, M., Mohr, M., Schulz, H., Piiper, J.,. Sloping alveolar plateaus of CO₂, O₂ and intravenous infused C₂H₂ and CHClF₂ in the dog. *Respir Physiol* 1990 a; 81: 137–151
54. Meyer, M., Schuster, K.D., Schulz, H., Mohr, M., Piper, J. Alveolar slope and dead space of He and SF₆ in dogs: comparison of airway and venous loading. *J. Appl Physiol* 1990b; 69; 937–944
55. Morris, M.J., Koski, A., Johnson, L.C. Spirometric standards for healthy non-smoking adults. *Am. Rev Respir Dis* 1971; 103: 57–67
56. Niu, S.F., Sixt, R., Bake, B. Non-uniform lung elastic properties and the slope of the alveolar plateau. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23:163–169
57. Otis, A.B. Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In: Fenn, W.O., Rahn, H. (Eds.), *Respiration*. American Physiological Society 1964, pp. 681–698
58. Paiva, M., Engel, L.A. The anatomical basis for the sloping N₂ alveolar plateau. *Respir Physiol* 1981; 44: 325–337
59. Ream, R.S., Schreiner, M.S., Neff, J.D., McRae, M., Jawad, A.F., Scherer, P.W., Neufeld, G.R. Volumetric capnography in children. *Anesthesiology* 1995; 82: 64–73

60. Rodriguez-Roisin, R., Ferrer, A., Navajas, D., Alvar, G.N.A., Wagner, P.D., Roca, J. Ventilation-perfusion mismatch after methacholine challenge in patients with mild bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 88–94
61. Romero, P.V., Lucangelo, U., Lopez Aguilar, J., Fernandez, R., Blanch, L. Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1309–1315
62. Six, D.P., De Vries, W.R., Luijendijk, S.C. Sloping alveolar plateaus of He and SF6 measured in excised cat lungs ventilated at constant volume by pressure changes. *Respir Physiol* 1991; 83: 277–293
63. Six, D.P., De Vries, W.R., Luijendijk, S.C. Collateral ventilation and the sloping alveolar plateaus of He and SF6: a model study. *Respir Physiol* 1992; 90: 145–158
64. Sykes, M.K., McNicol, M.W., Campbell, E.J.M. *Respiratory failure*. Blackwell Science Publication, Oxford, 1969: pp. 51–314
65. Tenney, S.M., Miller, R.M. Dead space ventilation in old age. *J. Appl. Physiol* 1956; 9: 321–327
66. Wagner, P.D., Hedenstierna, G., Rodriguez-Roisin, R. Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1278–1282
67. Wilschut, F.A., Van der Grinten, C.P., Lamers, R.J., Wouters, E.F., Luijendijk, S.C. Intrapulmonary gas mixing and the sloping alveolar plateau in COPD patients with macroscopic emphysema. *Eur Respir J* 1999; 14: 166–171

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο	Αλεξάνδρα Χροναίου
Τόπος & Ημ. Γέννησης	28 Φεβρουαρίου 1973, Αθήνα
Υπηκοότητα	Ελληνική
Διεύθυνση οικείας	Ρούμελης 12, Αγία Παρασκευή
Τηλέφωνα επικοινωνίας	210-6515667, 6932338304
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο	chronaiou@yahoo.gr
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμη με δύο παιδιά 11 και 14 ετών

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	1990-1996: Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Ανκόνα (Ιταλία)
ΠΤΥΧΙΑ-ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ	1996: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής με βαθμό Άριστα (110 με έπαινο/110) 1997: Διπλωματική εργασία (Thesis) με θέμα: «Νατριουρητικό πεπτίδιο των κόλπων και οι υποδοχείς του στην υπέρταση που συνδέεται με την παχυσαρκία» για την οποία αξιολογήθηκα με Άριστα και έπαινο» 2004: Πτυχίο Ειδίκευσης Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας 2007: Δίπλωμα άσκησης Βιοϊατρικής έρευνας μετά από επιτυχή συμμετοχή μου σε γραπτές εξετάσεις (Μασσαχουσέτη, ΗΠΑ) και παρακολούθηση ειδικού εκπαιδευτικού προγράμματος με θέμα την μεθοδολογία και τη

δεοντολογία της κλινικής έρευνας (Course in the protection of Human Research Subjects).

ΑΔΕΙΕΣ ΑΣΚΗΣΕΩΣ

1997: Άδεια άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος στην Ελλάδα (Νομαρχία Ευβοίας)

1997: Άδεια άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος στην Ιταλία μετά από επιτυχή περάτωση γραπτών εξετάσεων (esame di stato per l'abilitazione a medico Chirurgo) με βαθμό Άριστα.

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ

Από 1/1/2007 έως 1/8/2008 έγινα δεκτή στη Μασαχουσέτη των ΗΠΑ ως Research Fellow (Department of Pulmonary and Critical care Medicine, Lahey Clinic Medical Center, Tufts University School of Medicine) μετά από συνέντευξη με τον καθηγητή J.F.Beamis (Professor of medicine, head of Department of Pulmonary and Critical care Medicine). Κατά τη διάρκεια της παραμονής μου, συμμετείχα ενεργά σε όλες τις κλινικές, εκπαιδευτικές και επιστημονικές δραστηριότητες της πνευμονολογικής κλινικής και της εκσυγχρονισμένης βρογχοσκοπικής μονάδας (κέντρο αναφοράς για την περιοχή της Μασαχουσέτης) . Επιπλέον, συμμετείχα στη συγγραφή αναγνωρισμένων συγγραμμάτων και πολυάριθμων επιστημονικών άρθρων υπό τον διακεκριμένο Καθηγητή Λοιμωξιολογίας D. Craven (Head of Department of Infectious Diseases)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλική (Lower certificate in English- Cambridge University)

Γαλλική (Certificat d'Etudes Francaises- Institut Français d'Athenes)

Ιταλική (Άριστη γνώση λόγω εξαετούς φοίτησης σε ιταλική Ιατρική Σχολή)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

22/5/96-22/4/97: Παρακολούθησα και συμμετείχα καθημερινά στις κλινικές δραστηριότητες της Παθολογικής, της Χειρουργικής, της

Γυναικολογικής και της Παιδιατρικής κλινικής καθώς και του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Torrette της Ανκόνας στην Ιταλία

16/9/97 έως 16/9/98: Υπήρξα ιατρός υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου στο Περιφερικό Ιατρείο Ωρεών του Νομού Ευβοίας με εξάμηνη απόσπασή μου στην Ορθοπεδική κλινική του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Χαλκίδας. Κατά τη διάρκεια της παραμονής μου στο Νοσοκομείο Χαλκίδας συμμετείχα κανονικά στο πρόγραμμα εφημεριών των επειγόντων περιστατικών καθώς και στα έκτακτα και προγραμματισμένα χειρουργεία της Ορθοπεδικής κλινικής του Νοσοκομείου Χαλκίδας

6/11/98 - 1/05/99: Υπήρξα Ιατρός επί εξάμηνη θητεία στο Περιφερικό Ιατρείο Γαλατσάδων του Νομού Ευβοίας με εφημερίες ως αγροτική Ιατρός στο Κέντρο Υγείας Ιστιαίας

1999-2004: Πραγματοποίησα την ειδικότητα της Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας στις Πανεπιστημιακές κλινικές των Νοσοκομείων ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία» και Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ο Ευαγγελισμός»

18/4/2005-18/4/2006: Εργάστηκα ως Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ Πνευμονολογίας σε θέση Επικουρικού Ιατρού στο Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας»

23/9/2009 έως 10/3/2015: Εργάστηκα ως Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ Πνευμονολογίας στο ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Από 10/3/2015 μέχρι σήμερα εργάζομαι ως Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ Πνευμονολογίας στο ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Η εκπόνηση της Διδακτορικής μου Διατριβής πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής της Α΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου «Σωτηρία» με θέμα: «Προσδιορισμός ανομοιογένειας του αερισμού ασθματικών ασθενών μέσω της καμπύλης του όγκου του εκπνεόμενου CO₂ προς τον όγκο του εκπνεόμενου αέρα κατά την ήρεμη αναπνοή». Από τα δεδομένα της διατριβής μου δημοσιεύθηκαν δύο πλήρεις εργασίες σε διεθνώς αναγνωρισμένα περιοδικά

ΕΡΕΥΝΑ

Εργάσθηκα στη Μονάδα Παθοφυσιολογίας της Αναπνοής της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής κλινικής υπό τον Καθηγητή κ.Ν.Κουλούρη αναλαμβάνοντας ερευνητική εργασία με θέμα τον προσδιορισμό του περιορισμού της εκπνευστικής ροής κατά την ηρεμία και κατά την άσκηση ασθενών με πνευμονική σαρκοείδωση. Για την μελέτη αυτή εξετάσθηκαν 17 ασθενείς με την μέθοδο NEP (negative expiratory pressure) και C-PET (εργοσπιρομετρία). Τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης αυτής παρουσιάσθηκαν σε συνέδριο στην Σκωτία. Συγχρόνως συμμετείχα και σε άλλα ερευνητικά προγράμματα του τμήματος με εφαρμοσμένη κλινική έρευνα κυρίως των οποίων ήταν η μελέτη των κυψελιδικών αερίων σε ασθενείς με αποφρακτικά και περιοριστικά νοσήματα και η μελέτη νοσηρά παχύσαρκων ασθενών με την μέθοδο NEP και C-PET (cardiopulmonary exercise test)

1/1/2007- 1/8/2008: Ήμουν επιστημονικός συνεργάτης του Πανεπιστημίου του Tufts (University School of Medicine). Συμμετείχα υπό τον Λοιμωξιολόγο Δ/ντή-Καθηγητή D.E.Craven, σε ερευνητικά προγράμματα που αφορούσαν την πρόληψη, την διάγνωση και την θεραπεία της ενδονοσοκομειακής Πνευμονίας (Hospital acquired pneumonia). Αντιπροσωπευτική ήταν η τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή προοπτική μελέτη σχετικά με την ευεργετικότητα της χορήγησης των προβιοτικών στην μείωση της επίπτωσης της Πνευμονίας συνδεόμενης με τον αναπνευστήρα (Ventilator-associated Pneumonia) και άλλων συχνών ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων σε ασθενείς νοσηλεύομενους σε Μ.Ε.Θ. Επιπλέον, έλαβα μέρος σε ερευνητικά πρωτόκολλα σχετιζόμενα με την πρώιμη

διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα με σύγχρονες ενδοσκοπικές τεχνικές όπως του ενδοσκοπικού υπερήχου (Radial-Linear EBUS), της φασματοσκοπίας Raman (Raman spectroscopy) και της συνεστιακής μικροσκοπίας (Confocal microscopy)

2018-2019 : Συμμετοχή σε πολυκεντρική φαρμακευτική μελέτη της Becro/Respirent/Breath μετά από επιτυχή έκβαση ειδικού εκπαιδευτικού προγράμματος σχετικά με την καλή κλινική πρακτική με το εξής θέμα: «A phase III, randomized, multicenter, parallel-group clinical trial for examining the therapeutic equivalence between Fluticasone propionate 100 mcg and salmeterol 50 mcg inhalation powder/Respirent Pharmaceuticals vs. ADVAIR DISKUS 100/50mcg inhalation powder/GSK in patients with asthma». Η μελέτη αυτή ήταν εγκεκριμένη από τον ΕΟΦ και από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA)

Από τον Μάρτιο του 2019 μέχρι και σήμερα συμμετέχω σε συνεργατική μελέτη (4^{ης} πνευμονολογικής κλινικής Νοσοκομείου Σωτηρία, Πνευμονολογικής κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών και Εργαστηρίου Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών) με θέμα: «Η συμβολή των νεώτερων αυτοαντισωμάτων στην διάγνωση και θεραπεία των διάμεσων πνευμονοπαθειών αδιευκρίνιστης αιτιολογίας». Η μελέτη αυτή χρηματοδοτήθηκε από την εταιρεία Glaxo με το χρηματικό ποσό των 4000 ευρώ.

Το δεύτερο εξάμηνο του 2009 συμμετείχα επίσης σε φαρμακευτική μελέτη της εταιρίας Menarini με θέμα: «Ημερήσια και Νυχτερινά συμπτώματα σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν αγωγή συνδυασμού σταθερής δόσης με βρωμιούχο ακλινίδιο και φορμοτερόλη δύο φορές την ημέρα σύμφωνα με την κλινική πρακτική». Μια μη-παρεμβατική κλινική μελέτη παρατήρησης σε συμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), οι οποίοι ξεκίνησαν πρόσφατα θεραπεία διπλής βρογχοδιαστολής στην Ελλάδα (μελέτη DaNICO)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. A. Karakatsani, A. Chroneou, N. G. Koulouris, D. Orphanidou and J. Jordanoglou
Meloxicam-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia: a case report.
Reumatology (Oxford) 2003 Sep; 42(9): 1112-3
2. N.G. Koulouris, P. Latsi, E. Stavrou, A. Chroneou, M. Gaga and J. Jordanoglou.
Unevenness of ventilation assessed by the expired CO₂ gas volume versus V_T curve in
asthmatic patients. Respir Physiol Neurobiol.2004 Jun 25;140(3): 293-300
3. A. Chroneou, P. Katsaounou, M. Gangadi, S. Pampukos, Kougianos, N. Zias and
G. Politis. An unusual cause of dyspnea in a patient with relapsing breast cancer. Lung
2006 Aug; 184(4): 245-248
4. A. Papatheodorou, P. Latsi, C. Vrettou, A. Dimakou, A. Chroneou, P. Makrythanasis,
M. Kaliakatsos, D. Orfanidou, C. Roussos, E. Kanavakis and M. Tzetis. Development of
a novel microarray methodology for the study of SNPs in the promoter region of the
TNF-alpha gene-Their association with obstructive pulmonary disease in Greek
patients. Clin Biochem. 2007 Aug;40(12):843
5. J. Jordanoglou, P. Latsi, A. Chroneou, N.G. Koulouris. Non-invasive measurement of
the mean alveolar O₂ tension from the oxygen uptake versus tidal volume curve. Acta
Physiol (Oxf). 2007 Oct; 191(2):161-168
6. A. Chroneou, N.Zias, J.F.Beamis, D.E.Craven. Healthcare-Associated Pneumonia
(HCAP): Principles and Emerging Concepts on Management. Expert Opini.
Pharmacother. 2007 Dec; 8(18):3117-31.

7. M.Alchanatis, N.Zias, N.Deligiorgis, I.Liappas, A.Chroneou, C.Soldatos, C.Roussos. Comparison of Cognitive Performance among Different age Groups in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Breath*. 2008 Mar; 12(1):17-24
8. A. Chroneou, N.Zias, Bruce S. Tronic, Anne V. Gonzalez, J.F.Beamis. A case of Uncomplicated Pulmonary Alveolar Proteinosis evolving to Pulmonary Fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2007 Dec; 67: 4, 234-237
9. A. Chroneou, S. K. Zimmerman, S. Cook, S. Willey, J. E. Kelly, N. Zias, D. S. Shapiro, J. F. Beamis, Jr., D. E. Craven, MD ^{2,3}. A Pseudo-Outbreak of *Mycobacterium chelonae* From Bronchoalveolar Lavage Specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):1088-90
10. N. Zias, A. Chroneou, M. K Tabba, A. V. Gonzalez, A. W. Gray, Carla R. Lamb, D. R. Riker and J. F. Beamis Jr. Post tracheostomy and post intubation tracheal stenosis: report of 31 cases and review of the literature. *BMC Pulm Med*. 2008 Sep 21; 8:18
11. A. Chroneou, N. Zias, A. V. Gonzalez, J F. Beamis, Jr. Tracheobronchopathia Osteochondroplastica. An under recognized entity? *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008 Jun; 69(2): 65-9
12. N. Zias, V. Bezwada, S. Gilman, A. Chroneou. Obstructive Sleep apnea and Erectile Dysfunction: Still a neglected risk factor? *Sleep Breath*. 2009 Mar; 13(1): 3-10
13. N. Zias, A. Chroneou, A.V. Gonzalez, A. Gray, C. R. Lamb, D. Riker, J.F. Beamis Jr. Changing patterns in interventional bronchoscopy. *Respirology*. 2009 May; 14 (4): 595-600

14. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. Chest. 2009 Feb; 135(2): 521-528

15. Voulgareli I, Chronaiou A, Tsoukalas D, Tsoukalas G. A rare case of lipid pneumonia attributed to amiodarone. Pneumonia (Nathan). 2018 Dec 5; 10 :12

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

1. Α. Καρακατσάνη, Α. Χροναίου, Μ. Αγραφιώτης, Ι. Πετσάκης, Π. Παπαδήμα, Κ. Κωστίκας, Δ. Ορφανίδου. Αντιμετώπιση της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας στο νοσοκομείο νοσημάτων Θώρακος των Αθηνών. ERJ 2002; (supp 38): 357

2. Μ. Αλχανάτης, Ν. Ζίας, Ν. Δεληγιώργης, Α. Αμφιλοχίου, Α. Σταλίκας, Α. Χροναίου, Γ. Διονέλλης, Π. Λάτση, Α. Καρακατσάνη, Δ. Ορφανίδου. Δείκτης ευφυΐας και γνωσιακές διαταραχές ασθενών με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο. ERJ 2003; (suppl 45): 92

3. Ε.Ν.Κοσμάς, Κ. Δημάκου, Ν. Ζίας, Ν. Δουλγεράκης, Κ. Κωστίκας, Α. Χροναίου, Ζ. Αθανασά, Σ. Κατσιμπούλα, Ι. Παπαϊωάννου, Α. Τσαγκαράκη, Γ. Κοντοπύργιας, Δ. Ορφανίδου. Δείκτες βαρύτητας της έξαρσης της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σε νοσηλευόμενους ασθενείς. ERJ 2003; (suppl 45): 559

4. Ε.Ν.Κοσμάς, Α.Γερογιάννη, Α.Δημάκου, Ν.Ζίας, Α.Χροναίου, Β.Φιλαδιτάκη. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια: Ο μέσος Αθηναίος πολίτης αγνοεί τη νόσο. ERJ 2003; (suppl 45): 560

5. Ε.Ν.Κοσμάς, Κ.Δημάκου, Ν.Ζίας, Ν. Δουλγεράκης, Κ.Κωστίκας, Α.Χροναίου, Ζ. Αθανασά, Σ. Κατσιμπούλα, Ι. Παπαϊωάννου, Α. Τσαγκαράκη, Γ. Κοντοπύργιας, Δ. Ορφανίδου. Εφαρμογή ενός συστήματος αξιολόγησης της βαρύτητας της έξαρσης της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Am Journ Resp.Crit Care (suppl) 2003
6. Α. Χροναίου, Μ. Μιχαηλίδου, Μ. Κοντογιώργη, Π. Λάτση, Ε. Ν. Κοσμάς, Α. Ράπτη, Α. Κουτσούκου, Δ. Ορφανίδου, Ν. Κουλούρης. Προσδιορισμός του περιορισμού της εκπνευστικής ροής κατά την ήρεμη αναπνοή σε σαρκοειδικούς ασθενείς. ERJ 2004; (suppl 48): 224
7. F. Blasi, L. Allegra, V. Fasano, Κ. Δημάκου, Ε. Bucchioni, Π. Μπακάκος, Α. Χροναίου. Βρογχεκτασίες μη συνδεδεμένες με την Κυστική ίνωση: Μια αποφρακτική νόσος. Ομοιότητες με την Χρόνια αποφρακτική Πνευμονοπάθεια; ERJ 2005; (suppl 26): 59
8. Π. Κατσαούνου, Κ. Κουγιανός, Ε. Πετρουλάκη, Α. Χροναίου, Μ. Γαγγάδη, Σ., Παμπούκος, Θ. Αρβανιτάκης, Γ. Πολίτης. Λανθάνουσα φυματίωση στην Ελλάδα, σε χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, σε πρόγραμμα μεθαδόνης. Am Journ Resp.Crit Care suppl 2006
9. Σ. Γεννηματά, Α. Χροναίου, Ε. Ν. Κοσμάς, Θ. Πανομήτρου, Α. Κουτσούκου, Ν. Κουλούρης. Ο ρόλος των βρογχοδιαστατικών στην σταδιοποίηση της βαρύτητας ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. ERJ suppl 2006
10. Ν. Ζίας, Α. Χροναίου, Μ. Κ. Tabba, Α. V. Gonzalez, Α. W. Gray, C. R. Lamb, D. R. Riker, J. F. Beamis Jr. Στένωση της τραχείας μετά από διασωλήνωση: Ανασκόπηση, Ταξινόμηση, και Αντιμετώπιση 31 περιπτώσεων. Τόμος Πρακτικών Παγκοσμίου Βρογχολογικού Συνεδρίου 2008

11. Ν. Ζίας, Α. Χροναίου, Α. Gonzalez, Α. Gray, C. Lamb, D. Riker, J. F. Beamis. Επερχόμενες αλλαγές στο πεδίο της Επεμβατικής Βρογχοσκόπησης. Τόμος Πρακτικών Παγκοσμίου Βρογχολογικού Συνεδρίου 2008
12. Α. Χροναίου, Ν. Ζίας, Α. Villanueva, C. Lamb, J. Beamis. Εκτίμηση δύο συστημάτων φθορίζουσας βρογχοσκόπησης στην ανίχνευση προνεοπλασματικών βλαβών του βλεννογόνου. Am Journ Resp.Crit Care suppl 2008
13. Ν. Ζίας, Α. Χροναίου, Α. Gonzalez, Α. Gray, C. Lamb, D. Riker, J. Beamis. Θεραπευτική προσέγγιση των τραχειοβρογχικών βλαβών με τεχνικές επεμβατικής βρογχοσκόπησης. Am Journ Resp.Crit Care suppl 2008
14. S. Zimmerman, Α. Χροναίου, S. Cook, S. Willey, J. Eyre-Kelly, Ν. Ζίας, S. Shapiro, D.E. Craven. Μυκοβακτηρίδιο *Cheloniae* σε Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα: Επιδημιολογία μιας Ψευδοεπιδημίας με μοριακά αποτυπώματα (IDSA, 2008)
15. Μ. Ανδρίτσου, Σ. Ντουμίτρου, Μ. Χαρικιοπούλου, Ε. Θεοδωρακοπούλου, Κ. Γάκης, Κ. Βελέντζας, Ζ. Σαρδελής, Α. Χροναίου, Η. Καΐνης, Ε. Κοσμάς. Πνευμονικό εμφύσημα και ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση: είναι το πρότυπο του αποκορεσμού στην άσκηση ίδιο ή διαφορετικό; (ERS, 2010)
16. Σ. Ντουμίτρου, Μ. Χαρικιοπούλου, Ε. Θεοδωρακοπούλου, Κ. Γάκης, Κ. Βελέντζας, Μ. Ανδρίτσου, Ζ. Σαρδελής, Α. Χροναίου, Η. Καΐνης, Ε. Κοσμάς. Η Ετήσια επίπτωση Νοσηλείας και Θνητότητας καθορίζονται από τη συμμόρφωση στη θεραπεία σε ασθενείς με ΧΑΠ. Am J Respir Crit Care Med, 181; 2010: A1521

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Σ. Βιρτζίλι, Α. Χροναίου, Μ. Αφραφιώτης, Ε. Ν. Κοσμάς. Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Άσκησης (Εργοσπιρομετρία). *Info Respiratory medicine* 2001
2. Α. Χροναίου, Ι. Παπαϊωάννου, Δ. Ορφανίδου. Πνευμονική Πύκνωση και Γνωστό νόσημα: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. *Πνεύμων* 2001; 14:157
3. Μ. Αγραφιώτης, Α. Χροναίου, Μ. Βεσλεμές. Ατελεκτασία ΚΑΙ Γνωστό νόσημα: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. *Πνεύμων* 2001; 14:35-36
4. Π. Λάτση, Σ. Τρύφων, Τ. Ρούσσου, Α. Χροναίου, Α. Ξυφτέρη, Β. Πολυχρονόπουλος. Τι νεώτερο στη θεραπεία των ιδιοπαθών διάμεσων πνευμονιών και της σαρκοείδωσης. *Πνεύμων* 2002; 26: 92-97
5. Α. Χροναίου, Δ. Μπισιρτζόγλου, Σ. Κατσιμπούλα, Ν. Ζίας, Π. Λάτση. Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία. *Πνεύμων* 2003; (suppl): 129-132
6. Κ. Δημάκου, Π. Μπακάκος, Π. Δημάκος, Σ. Καναβάκη, Σ. Κατσιμπούλα, Α. Χροναίου, Δ. Ορφανίδου. Βρογχεκτασίες: Αιτιολογική, κλινική και μικροβιολογική προσέγγιση 115 περιπτώσεων. *Πνεύμων* 2003; (suppl): 46
7. Ι. Ιορδάνογλου, Π. Λάτση, Β. Ιορδάνογλου, Α. Χροναίου, Ε. Σταύρου, Ν. Κουλούρης. Προσδιορισμός της μέσης κυψελιδικής πυκνότητας οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακος ως και του ενδοπνευμονικού νεκρού χώρου κατά την αυτόματη αναπνοή. *Τιμητικός Τόμος Α. Κουτσελίνη*
8. Α. Δελαβέρη, Σ. Κατσιμπούλα, Ν. Ζίας, Α. Χροναίου. Στεροειδή από του στόματος στις διάχυτες πνευμονοπάθειες. *Πνεύμων* 2005; (suppl): 65-67

9. Σ. Κατσιμπούλα, Α. Χροναίου, Ν. Ζίας. Ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στις διάχυτες πνευμονοπάθειες. Πνεύμων 2005; (suppl): 74-75

10. Π. Κατσαούνου, Μ. Γαγγάδη, Σ. Παμπούκος, Κ. Κουγιανός, Α. Χροναίου, Θ. Ζέτος, Γ. Πολίτης. Σύνδρομο Horner. Πνεύμων 2006; (suppl) : 158

11. Α. Χροναίου, Μ. Γαγγάδη, Α. Ζέτος, Γ. Πολίτης. Φυματίωση: Νόσος των ανοσοκατασταλμένων ή των ανοσοεπαρκούντων; Ογκολογική Ενημέρωση 2006; 8: 26-31

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

1. Μ. Αλχανάτης, Ν. Ζίας, Α. Σταλίκας, Α. Αμφιλοχίου, Ε. Παπαδοπούλου, Χ. Μπαϊρακτάρης, Α. Χροναίου, Δ. Ορφανίδου. Η επίδραση του δείκτη νοημοσύνης στις ανώτερες φλοιϊκές λειτουργίες ασθενών με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο. Ελληνική Ιατρική 2001; 67 (suppl 4): 60

2. Α. Καρακατσάνη, Α. Χροναίου, Κ. Παπαδήμα, Μ. Αγραφιώτης, Δ. Ορφανίδου. Επιδημιολογική διερεύνηση περιπτώσεων πνευμονίας της κοινότητας που νοσηλεύτηκαν σε πνευμονολογικές κλινικές. Ελληνική Ιατρική 2001; 67 (suppl 4): 67

3. Σ. Ρέτσου, Ε. Ν. Κοσμάς, Ν. Κουλούρης, Α. Μαλαγάρη, Γ. Μαντζικόπουλος, Α. Χροναίου, Δ. Ορφανίδου, Ι. Ιορδάνογλου. Συσχέτιση της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας με την χρόνια δύσπνοια, τις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας, και της καρδιοαναπνευστικής άσκησης σε ασθενείς με βρογχεκτασίες. Ελληνική Ιατρική 2001; 67 (suppl 4): 71

4. Μ. Αγραφιώτης, Β. Βασιλαρέας, Ε. Ν. Κοσμάς, Ν. Κουλούρης, Ι. Δημητρούλης, Ε. Ρέτσου, Α. Χροναίου, Δ. Μπισιρτζόγλου, Δ. Ορφανίδου, Ι. Ιορδάνογλου. Δείκτες

ήρεμης αναπνοής στην εκτίμηση της μη ειδικής βρογχικής υπεραντιδραστικότητας με μεταχολίνη σε ασθματικούς ασθενείς. Ελληνική Ιατρική 2001; 67(suppl 4): 145

5. Ε. Οικονομίδου, Ν. Κουλούρης, Ε. Ν. Κοσμάς, Σ. Ρέτσου, Α. Χροναίου, Α. Δημάκου, Π. Καρύδη, J. Milic-Emili, Δ. Ορφανίδου, Ι. Ιορδάνογλου. Άμεση επίδραση της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας στην σπιρομέτρηση, στον περιορισμό της εκνευστικής ροής και στην δύσπνοια σε ασθενείς με βρογχεκτασίες. Ελληνική Ιατρική 2001;67(suppl 4): 177

6. Μ. Αγραφιώτης, Α. Χροναίου, Ι. Παπαϊωάννου, Ν. Ζίας, Κ. Κωστίκας, Δ. Ορφανίδου, Ι. Ιορδάνογλου. Σηπτικά έμβολα πνευμόνων λόγω ενδοκαρδίτιδας δεξιών κοιλοτήτων- Παρουσίαση τριών περιστατικών. Ελληνική Ιατρική 2001; 67(suppl 4): 97

7. Ι. Παπαϊωάννου, Κ. Δημάκου, Μ. Βεσλεμές, Μ. Φωτεινού, Α. Χροναίου, Μ. Αγραφιώτης, Π. Καλκανδή, Μ. Ψαρουδάκη, Δ. Ορφανίδου. Πρωτοπαθές λέμφωμα του υπεζωκότα σε υπερήλικα ασθενή. Ελληνική Ιατρική 2001; 67 (suppl 4): 196

8. Κ. Δημάκου, Π. Μπακάκος, Π. Δημάκος, Ε. Κοσμάς, Ε. Σταύρου, Α. Χροναίου, Κ. Κωστίκας, Δ. Ορφανίδου. Κυτταρικός πληθυσμός στα πτύελα ασθενών με βρογχεκτασίες που δεν συνδέονται με την κυστική ίνωση. (Τόμος Πρακτικών 6^{ου} State of the Art, Αθήνα, 2002)

9. Κ. Δημάκου, Π. Μπακάκος, Π. Λάτση, Α. Χροναίου, Μ. Λιαπίκου, Π. Δημάκος, Ε. Σταύρου, Δ. Ορφανίδου. Λειτουργικές δοκιμασίες ασθενών με βρογχεκτασίες που δεν συνδέονται με την κυστική ίνωση. (Τόμος Πρακτικών 6^{ου} State of the Art, Αθήνα, 2002)

10. Ν. Δεληγιώργης, Ν. Ζίας, Α. Χροναίου, Δ. Χωριανόπουλος, Γ. Διονέλλης, Μ. Αλχανάτης. Εγκεφαλικός μεταβολισμός ασθενών με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο.

Μελέτη με μαγνητική φασματομετρία. (Τόμος Πρακτικών 7^{ου} State of the Art, Αθήνα 2003)

11. Π. Κατσαούνου, Α. Χροναίου, Κ. Κουγιανός, Μ. Γαγγάδη, Σ. Παμπούκος, Η. Σταυρινίδης, Γ. Πολίτης. Περίπτωση ασθενούς με σύγχρονο πρωτοπαθές καρκίνωμα πνεύμονος άμφω χωρίς λεμφαδενική προσβολή και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τόμος Πρακτικών 13^{ου} Πανελληνίου Ογκολογικού Συνεδρίου (Αθήνα, 2005)

12. Π. Κατσαούνου, Α. Χροναίου, Κ. Κουγιανός, Μ. Γαγγάδη, Σ. Παμπούκος, Θ. Αρβανιτάκης, Γ. Πολίτης. Περίπτωση διάσπαρτης BCG λοίμωξης με οστεομυελική και ηπατική βλάβη μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG. Τόμος Πρακτικών 13^{ου} Πανελληνίου Πνευμονολογικού Συνεδρίου (Θεσσαλονίκη, 2005)

13. Π. Μακρυθανάσης, Π. Λάτση, Α. Ράπτη, Α. Παπαθεοδώρου, Α. Χροναίου, Ι. Καναβάκης, Μ. Πούλιου, Ε. Καναβάκης, Μ. Τζέτης. Πολυμορφισμοί των γονιδίων TNFA, IFNA17 και IFN-γ στη Σαρκοείδωση. Τόμος Πρακτικών 10^{ου} State of the Art (Αθήνα, 2006)

14. Π. Λάτση, Μ. Τζέτης, Α. Παπαθεοδώρου, Α. Δημάκου, Χ. Βρεττού, Α. Χροναίου, Δ. Ορφανίδου, Ε. Καναβάκης. Χρήση τεχνολογίας NanoChip για τον προσδιορισμό του γονιδιώματος του TNFA. Μελέτη πολυμορφισμών σε γονίδια που πιθανώς εμπλέκονται στην παθογένεια της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Τόμος Πρακτικών 10^{ου} State of the Art (Αθήνα, 2006)

15. Π. Σιάκουλη, Α. Χροναίου, Π. Μιχαλοπούλου, Α. Προβατά, Ε. Κόκκοτου, Γ. Τσουκαλάς. Μυκοπλασματική πνευμονία. 23^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2014)

16. Π. Σιάκουλη, Α. Χροναίου, Ε. Ποταμιάνου, Κ. Καββαδία, Π. Μιχαλοπούλου, Α. Προβατά, Γ. Τσουκαλάς. Μία σπάνια περίπτωση πνευμονικής σαρκοείδωσης με φυματίωση. 24^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2015)
17. Π. Σιάκουλη, Α. Προβατά, Ε. Κόκκοτου, Α. Χροναίου, Ε. Ποταμιάνου, Ο. Κουνιάκη, Β. Βίτσας, Γ. Στρατάκος, Γ. Τσουκαλάς. Πνευμονικές μεταστάσεις και διήθηση τραχείας από θηλώδες νεόπλασμα θυροειδούς. 25^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2016)
18. Κ. Καββαδία, Α. Χροναίου, Φ. Μίχα, Α. Αθανασοπούλου, Ε. Ποταμιάνου, Α. Διαμαντοπούλου-Προβατά, Γ. Τσουκαλάς. Προσβολή ημιδιαφραγμάτων και εμφύσημα σε ασθενή με ΣΕΛ- Αγγειίτιδα. 26^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2017)
19. Π. Σχοινή, Α. Χροναίου, Η. Βουλγαρέλη, Ε. Ποταμιάνου, Δ. Τσουκαλάς, Γ. Τσουκαλάς. Ασθενής με νεκρωτική πνευμονία. 26^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2017)
20. Α. Χροναίου, Η. Βουλγαρέλη, Π. Σχοινή, Α. Δεττά, Δ. Τσουκαλάς, Γ. Τσουκαλάς. Λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου και ανθεκτική αναιμία. 26^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2017)
21. Μ. Βαλαμουτοπούλου, Π. Σχοινή, Κ. Καββαδία, Α. Προβατά, Π. Μιχαλοπούλου, Α. Χροναίου, Γ. Τσουκαλάς. Δευτεροπαθής υγροπνευμοθώρακας σε ασθενή με σπηλαιώδη φυματίωση - Ενδιαφέρον περιστατικό. 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2018)

22. Μ. Βαλαμουτοπούλου, Η. Βουλγαρέλη, Π. Σιάκουλη, Α. Προβατά, Α. Χροναίου, Ρ. Τριγγίδου, Γ. Τσουκαλάς. Τραχειοβρογχική αμυλοείδωση – Ενδιαφέρον περιστατικό. 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2018)

23. Η. Βουλγαρέλη, Α. Χροναίου, Α. Προβατά, Α. Δεττά, Π. Σιάκουλη, Ε. Ποταμιάνου. Παρατεινόμενο εμπύρετο και μεταναστευτικές σκιάσεις. 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2018)

24. Η Βουλγαρέλη, Α. Χροναίου, Ε. Αλευράκης, Π. Σχοινή, Φ. Κουλαίδης. Λιποειδική πνευμονία οφειλόμενη σε αμυγδαρόνη. 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, 2018)

25. Α. Σαμπάνη, Ι. Παπαδάκης, Α. Ζαγοριανού, Α. Ζέτος, Δ. Μπισριτζόγλου, Μ. Πιτέρη, Α. Χροναίου, Ν. Ζίας. Τοποθέτηση Fiducial marker μέσω βελόνης EBUS-TBNA για σήμανση λεμφαδένα προκειμένου να υποβληθούν σε ακτινοχειρουργική. 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2018)

26. Α. Σαμπάνη, Ι. Παπαδάκης, Π. Μπίσιας, Β. Γκούμας, Α. Χροναίου, Ν. Ζίας. Παράκαμψη βρογχοπλευρικού συριγγίου αριστερού στελεχιαίου με τοποθέτηση stent τύπου J στον δεξιό πνεύμονα έπειτα από αποτυχία σύγκλισης με άλλες μεθόδους. 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2018)

27. Α. Σαμπάνη, Ι. Παπαδάκης, Α. Ζέτος, Α. Χροναίου, Δ. Μπισριτζόγλου, Ν. Ζίας. Καρκινοειδές και αμάρτωμα πνεύμονα – θεραπεία με APC, ηλεκτροκαυτηρίαση και κρυοθεραπεία. 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2018)

28. Α. Σαμπάνη, Ι. Παπαδάκης, Π. Μπίσιας, Β. Γκούμας, Γ. Τσούκαλος, Δ. Τζαβούλης, Α. Χροναίου, Ν. Ζίας. Βρογχοσκόπηση με cone beam CT και C-ARM για λήψη περιφερικής βιοψίας. 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2018)

29. Η. Βουλγαρέλη, Α. Χροναίου, Ε. Αλευράκης, Α. Δεττά, Π. Σχοινη, Σ. Τσικρικά, Π. Μιχαλοπούλου, Δ. Τσουκαλάς, Γ. Τσουκαλάς. Περιστατικό πλευροπαραεγχυματικής νοκαρδίασης, σε ανοσοκατασταλαμένο ασθενή. 28^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2019)

30. Π. Σιάκουλη, Α. Δεττά, Α. Χροναίου, Φ. Μίχα, Φ. Κουλαϊδής, Κ. Φραγκιά, Γ. Τσουκαλάς. Πλευριτική συλλογή ως πρώτη εκδήλωση νόσου σχετιζόμενης με IgG4. 28^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2019)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ

1. Alexandra Chroneou, Nikolaos Zias, Anthony Gray, Donald E. Craven. Pneumonia in Intensive Care Unit Patients: Evidence-based Management and Prevention. In: O'Donnell and Nacul, editors. Surgical Intensive Care Medicine (2nd Edition). New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2007
2. Nikolaos Zias, Alexandra Chroneou, J.F. Beamis, Donald E. Craven. Catheter-related bloodstream infections: Emerging concepts on management and prevention. In: O'Donnell and Nacul, editors. Surgical Intensive Care Medicine (2nd Edition). New York: Springer Science Business Media, Inc., 2007
3. Alexandra Chroneou, Nikolaos Zias, Donald E. Craven. Managing Ventilator-Associated Pneumonia (VAP): Antibiotic Therapy and Targeted Prevention. In: Sethi S. editor. Respiratory infections (Monograph). New York: Informa Healthcare Inc, 2008
4. Donald E. Craven, Alexandra Chroneou. Hospital-acquired pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases (7th edition). Philadelphia: Elsevier; 2008

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΡΘΡΩΝ

1. Α. Χροναίου , Π.Λάτση. Μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP) και συνήθης διάμεση πνευμονία (UIP): Συγκριτική εμφάνιση και διαγνωστική ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας θώρακα υψηλής ευκρίνειας. (Πνεύμων, 2002)

2. Α. Χροναίου, Ν.Ζίας, Κ. Δημάκου. Η ανεύρεση της *Stenotrophomonas Maltophilia* δεν επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών με κυστική ίνωση. (Πνεύμων, 2003)

3. Α. Χροναίου, Ν. Ζίας, Π. Λάτση. Ιδιοπαθής οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία. (Πνεύμων, 2003)

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ- ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ - ΒΡΑΒΕΙΑ

1. Ετήσια υποτροφία από το κοινωφελές ίδρυμα «Τσάγκα-Δεσποτίδου» (2008)

2. Δεύτερο βραβείο προφορικής ανακοίνωσης για την εργασία με τίτλο "Δείκτες βαρύτητας της έξαρσης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας σε νοσηλευόμενους ασθενείς" (12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα 2003)

3. Δεύτερο βραβείο στην εργασία με τίτλο "Χρήση τεχνολογίας NanoChip για τον προσδιορισμό του γονιδιώματος του TNFα. Μελέτη πολυμορφισμών σε γονίδια που πιθανώς εμπλέκονται στην παθογένεια της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας" η οποία παρουσιάσθηκε στα πλαίσια του 10^ο Συνεδρίου State of the Art (Αθήνα, 2006). Η ίδια εργασία αξιολογήθηκε από επιτροπή διεθνών επιστημόνων του εξωτερικού λαμβάνοντας υποτροφία με οικονομικό έπαθλο 12.000 ευρώ από την εταιρία Glaxo

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 17^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής εταιρίας, θέμα: «Πνευμονική πύκνωση και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια» (Αθήνα, 2001)
2. 11^ο Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, θέμα: «Επιδημιολογική μελέτη συμμόρφωσης των Ελλήνων πνευμονολόγων στις διεθνείς οδηγίες για την πνευμονία της κοινότητας» (Θεσσαλονίκη, 2001)
3. 19^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής εταιρίας με θέμα: «Διαγνωστικοί χειρισμοί σε διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία» (Αθήνα, 2003)
4. Θωρακολογικά Σεμινάρια Δώματος Ευαγγελισμού με θέμα: «Διεθνείς οδηγίες για την αντιμετώπιση του καρκίνου Πνεύμονος» (Αθήνα, 2004)
5. 21^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής εταιρίας με θέμα: «Στεροειδή per os στις διάχυτες πνευμονοπάθειες» (Αθήνα, 2005)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΣ

Κατά την διάρκεια της ειδικότητας συμμετείχα στα εκπαιδευτικά προγράμματα των ειδικευόμενων Ιατρών της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Σωτηρία με εβδομαδιαία παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών καθώς και διεθνών κατευθυντηρίων οδηγιών (guidelines). Παράλληλα συμμετείχα στους κύκλους εκπαιδευτικών προγραμμάτων που διοργάνωνε η Κλινική Πνευμονολογίας και Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός

(Θωρακολογικά Σεμινάρια του Δώματος του Ευαγγελισμού, Ερευνητικές Συναντήσεις, Παρουσίαση Πνευμονολογικών περιστατικών & Περιστατικών ΜΕΘ, βιβλιογραφική ενημέρωση και λοιμωξιολογικές συναντήσεις) καθώς και στα μετεκπαιδευτικά σεμινάρια Πνευμονολογίας - Εντατικής Θεραπείας που οργανώνονταν από τις Έδρες Πνευμονολογίας και Εντατικής Θεραπείας υπό τον Καθ. κ. Χ. Ρούσσο

Συμμετείχα στα Medical grand rounds (3 φορές την εβδομάδα) καθώς και σε μηνιαίες ερευνητικές συναντήσεις της Lahey Clinic Medical center, Massachusetts, USA (Από τις αρχές του 2007 έως τον 8^ο του 2008)

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ-
ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. 1^η Ημερίδα Σύγχρονες Εξελίξεις στην Εσωτερική Παθολογία (Ιωάννινα, 1999)
2. 5^ο Διατομεακό Μεταπτυχιακό Σεμινάριο με θέμα: «Αναπνευστική Ανεπάρκεια: Επίκαιρα Θέματα (Αθήνα, 2000)
3. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας με θέμα: «Πρωτοπαθής Καρκίνος του πνεύμονα» (Αθήνα, 2000)
4. 4^ο State of the Art (Αθήνα, 2000)
5. 5^ο State of the Art (Αθήνα, 2001)
6. 2^η Επιστημονική Ημερίδα με θέμα: «Φυματίωση - Θέσεις και Προβληματισμοί» (Αθήνα, 2001)
7. 6^ο Διατομεακό Μεταπτυχιακό Σεμινάριο με θέμα: «Αναπνευστική ανεπάρκεια- επίκαιρα θέματα» (Αθήνα, 2001)
8. Επιστημονική Ημερίδα του Νοσοκομείου Σωτηρία με θέμα: «Λοιμώξεις κατωτέρου Αναπνευστικού» (Αθήνα, 2001)
9. 11^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος (Θεσσαλονίκη, 2001)
10. 17^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής εταιρίας με θέμα: «Σύγχρονη επίλυση συχνών διαγνωστικών προβλημάτων» (Αθήνα, 2001)

11. 18^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας με θέμα: «Τι νεώτερο στην Πνευμονολογία 2000-2002» (Αθήνα, 2002)
12. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τις Διαταραχές Αναπνοής και Ύπνου (Αθήνα, 2002)
13. 8^ο Συνέδριο Παθολογίας (Αθήνα, 2002)
14. 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της ΕΛ.Ο.ΔΙ. με θέμα: «Σακχαρώδης Διαβήτης. Μπορούμε να ζήσουμε χωρίς επιπλοκές» (Αθήνα, 2002)
15. 28^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 2002)
16. 6^ο State of the Art (Αθήνα, 2002)
17. 7^ο Διατομεακό Μεταπτυχιακό Σεμινάριο με θέμα: «Αναπνευστική ανεπάρκεια: επίκαιρα θέματα» (Αθήνα, 2002)
18. 29^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 2003)
19. 11^ο Μετεκπεδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας με θέμα: «Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες» (Αθήνα, 2003)
20. 7^ο State of the Art (Αθήνα, 2003)
21. 8^ο State of the Art (Αθήνα, 2004)
22. Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά , Γ' παθολογικό τμήμα. (Αθήνα, 2003)
23. 19^ο Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας με θέμα: «Σύγχρονη εφαρμογή Διαγνωστικών Χειρισμών» (Αθήνα, 2003)
24. Διημερίδα για την Αναπνοή και τον Ύπνο (Πάτρα, 2003)
25. 3^ο Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο για την Έρευνα του Ύπνου (Αθήνα, 2003)
26. 12^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 2003 (Αθήνα, 2003)
27. 29^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 2003)
28. 3^η Διημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Δερματολογίας (Αθήνα, 2004)

29. 21^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας με θέμα: Θεραπευτική του Αναπνευστικού 2005 (Αθήνα, 2005)
30. 17^ο Μετεκπαιδευτικό Παιδιατρικό Διήμερο (Αθήνα, 2004)
31. 6^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα με θέμα: «Το Αλλεργικό Παιδί στην Κλινική Πράξη» (Αθήνα, 2005)
32. Παιδιατρικό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα: «Εξελιξείς στην Παιδιατρική: Από το πρόβλημα στην πράξη (Αθήνα, 2005)
33. 9^ο State of the Art (Αθήνα, 2005)
34. 8^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (Ιωάννινα, 2005)
35. 10^ο State of the Art (Αθήνα, 2006)
36. 19^ο Μετεκπαιδευτικό Παιδιατρικό διήμερο (Αθήνα, 2006)
37. 2^η Αλλεργιολογική Ημερίδα Μονάδας Ιατρικού Αθηνών (Αθήνα, 2006)
38. 26^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών (Αθήνα, 2006)
39. Ενημερωτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Παιδιατρικού Κέντρου Αθηνών (Αθήνα, 2006)
40. 5^η Ετήσια Εκπαιδευτική Γαστρεντερολογική Διημερίδα (Ηλεία, 2010)
41. 21^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2012)
42. Κλινικό φροντιστήριο με θέμα: Πρόληψη μέσω του εμβολιασμού και νεώτερα δεδομένα (Αργολίδα, 2013)
43. 20^ο Μετεκπαιδευτικό Συμπόσιο επιτροπής Νοτιοδυτικής Ελλάδος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας (Κυλλήνη, 2013)
44. Διημερίδα ομάδων εργασίας του Ελληνικού Κολλεγίου Γενικών Ιατρών (Βόλος, 2013)
45. 7^ο Εαρινό Κλινικό Φροντιστήριο «Πρόληψη και Αντιμετώπιση των Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου» (Δελφοί, 2014)

46. 22^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2013)
47. 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής (Κέρκυρα, 2014)
48. Up to date, Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (Αθήνα, 2015)
49. 24^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2015)
50. 9^η Επιστημονική εκδήλωση του ΕΚΟΓΙ (Αράχωβα, 2015)
51. Ομάδα εργασίας του Ελληνικού Κολλεγίου των Γενικών Ιατρών -Ε. ΚΟ. ΓΕΝ. ΙΑ. (Καλάβρυτα, 2015)
52. 1^ο Θερινό σχολείο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (Ναύπλιο, 2015)
53. 25^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2016)
54. 26^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2017)
55. 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2018)
56. 6^ο Πανελλήνιο Λεμφολογικό συνέδριο (Ναύπλιο, 2018)
57. 28^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 2019)

ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. European Respiratory Society (Vienna, 2003)
2. European Respiratory Society (Stockholm, 2002)
3. American Thoracic Society (Atlanta, 2002)
4. American Thoracic Society (Florida, 2004)
5. European Respiratory Society (Copenhagen, 2005)
6. 4th Annual update in Pulmonary Hypertension (Boston, 2006)
7. North East Sleep Society 21st Annual Meeting (Worcester, 2007)
8. 9th Annual Conference in Mechanical Ventilation (Boston, 2007)
9. Perspectives in Lung Cancer, 12th European Congress (Torino, 2011)

10. European School of Oncology (Viareggio, 2012)
11. British Thoracic Society – Winter meeting (London, 2012)
12. European Respiratory Society- Annual Congress (Barcelona, 2013)
13. Chest World Congress (Madrid, 2014)
14. European Respiratory Society (Munich, 2014)
15. European Respiratory Society (Amsterdam, 2015)
16. 7^ο Europediatrics (Florence, 2015)

ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ

Συμμετείχα στη διεθνή πρωτοβουλία ενημέρωσης κοινού στα πλαίσια Παγκόσμιας Ημέρας ΧΑΠ (Αθήνα, 2002)

Ως ειδικευόμενη πνευμονολογίας της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής κλινικής συμμετείχα στην εκπαίδευση των φοιτητών Ιατρικής και ως Επιμελήτρια Πνευμονολογίας των ειδικευόμενων Ιατρών της 3^{ης} και 4^{ης} Πνευμονολογικής κλινικής του Νοσοκομείου «Σωτηρία» αντίστοιχα

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΘΕΣΗ

18/4/2005 έως 18/4/2006: Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Πνευμονολογικού Τμήματος Γενικού Αντικαρκινικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας» με σύμβαση εργασίας ενός έτους

23/9/2009 έως 10/3/2015: Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, αρχικά της 3^{ης} και εν συνεχεία της 4^{ης} Πνευμονολογικής Κλινικής, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

10/3/2015 έως σήμερα: Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, 4^{ης} Πνευμονολογικής Κλινικής, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».
Είμαι υπεύθυνη για την αντιμετώπιση νοσηλευομένων και εξωτερικών ασθενών καθώς και ασθενών του τμήματος των επειγόντων περιστατικών, με ευρύ φάσμα πνευμονολογικών παθήσεων και για τη διενέργεια του Τακτικού εξωτερικού Ιατρείου, μία φορά εβδομαδιαίως