

**Η ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ
ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Αντώνιος Ι. Χριστόπουλος

**ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ Γ΄ ΠΠΚ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ MASTER:
ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ: «ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ & ΕΡΕΥΝΑ»**

ΤΡΙΜΕΛΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κων/νος Ν. Συρίγος – Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: Μπακάκος Πέτρος – Επίκουρος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: Κωλέτσης Ευστράτιος- Επίκουρος Καθηγητής, Ιατρικής Σχολής Π. Πατρών

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κων/νο Συρίγο για το αμέριστο ενδιαφέρον και τις ασίγαστες προσπάθειές που καταβάλλει για την άρτια διοργάνωση του μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος σπουδών. Επίσης, θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την γραμματεία και ιδιαιτέρως την κα. Ελένη Μελισσαροπούλου, που πάντα πρόθυμα συντόνιζε επιμελώς την συμμετοχή μας. Εύχομε σε όλους Υγεία, Δύναμη & Επιτυχία στο έργο τους

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περιεχόμενα	Σελίδα
Τίτλος μελέτης, επιβλέποντες.....	1
Πίνακας περιεχομένων.....	3
Περίληψη.....	5
Abstract.....	7

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1^ο Κεφάλαιο

Προ-εγχειρητική πνευμονολογική εκτίμηση ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Επιδημιολογικά στοιχεία.....	11
Προ-εγχειρητική εκτίμηση.....	11
Σπιρομέτρηση και Διαχυτική ικανότητα.....	14
Δοκιμασίες άσκησης.....	21
Άλλες δοκιμασίες βάδισης.....	23
Πυρηνικές και απεικονιστικές τεχνικές.....	24
Συμπεράσματα.....	25

2^ο Κεφάλαιο

Η παθοφυσιολογία της άσκησης

Η αναπνευστική λειτουργία στην άσκηση.....	26
Η προσαρμογή της αναπνοής στην άσκηση.....	27
Οι μερικές πιέσεις του O ₂ και CO ₂ κατά την άσκηση.....	28
Ο αναερόβιος ουδός.....	29
Οι μεταβολές των βρογχικών αντιστάσεων κατά την άσκηση.....	31
Η προσαρμογή της κυκλοφορίας στην άσκηση.....	34
Η μέγιστη πρόσληψη O ₂ , VO ₂ max.....	36
Όργανα που χρησιμοποιούνται στην εργομετρία.....	36
Διάρκεια και μέθοδοι ασκήσεως.....	37
Η άσκηση σε ασθενείς με ΧΑΠ.....	39

3^ο Κεφάλαιο

Διαγνωστικοί αλγόριθμοι των εργομετρικών παραμέτρων

Μέγιστη άσκηση.....	42
Αερόβια Ικανότητα.....	44
Αναερόβιος ουδός.....	44
Απόκριση αερισμού-Νεκρός χώρος.....	46
Ανταλλαγή αερίων αίματος.....	48
Απόκριση καρδιαγγειακού συστήματος.....	49
Αίτια διακοπής άσκησης.....	50
Περιορισμός της άσκησης.....	51
Συζήτηση περιστατικών.....	52

4^ο Κεφάλαιο

Η παθοφυσιολογία του αναπνευστικού μετεγχειρητικά

Το μετεγχειρητικό περιοριστικό σύνδρομο.....	55
Πνευμονικές επιπλοκές.....	56
Παράγοντες κινδύνου.....	59

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης στην προ-εγχειρητική εκτίμηση ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα**

Εισαγωγή.....	62
Υλικό, ασθενείς και μέθοδος	
Οι ασθενείς της μελέτης.....	68
Προ-εγχειρητικές παράμετροι.....	69
Η Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης.....	71
Η μετεγχειρητική έκβαση.....	74
Αξιολόγηση αποτελεσμάτων.....	74
Αποτελέσματα.....	76
Συζήτηση.....	88
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	92
ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	109

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εκτίμησης του περιεγχειρητικού κινδύνου, συστήνουν καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης (CPET) μόνο σε ασθενείς με υπολογιζόμενη μετεγχειρητική FEV1 ή/και DLCO<40%pred. Κατά πόσο η συστηματική εξέταση με CPET, μπορεί να βελτιώσει την εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Σκοπός. Στόχος της μελέτης ήταν η συσχέτιση προ-εγχειρητικών εργομετρικών παραμέτρων με την μετεγχειρητική έκβαση ασθενών, σε χειρουργήσιμο κλινικό στάδιο με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ).

Μέθοδος. Στην μελέτη εντάχθηκαν 50 ασθενείς με ΜΜΚΠ, σταδίου I-IIa. Στα πλαίσια της προ-εγχειρητικής εκτίμησης καταγράφονταν οι σπιρομετρικές παράμετροι, η διαχυτική ικανότητα (DLCO) και υπολογιζόταν η μετεγχειρητική FEV1 (ppoFEV1%pred). Επιπλέον όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε «μέγιστη» δοκιμασία άσκησης (CPET), με κυλιόμενο διάδρομο, σύμφωνα με το πρωτόκολλο Bruce. Οι ασθενείς κρίνονταν κατάλληλοι για λοβεκτομή-πνευμονεκτομή ή σφηνοειδή εκτομή σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

Κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες καταγράφονταν όλες οι καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές και η θνησιμότητα. Οι εργομετρικές παράμετροι, συσχετιζόνταν με την έκβαση των χωρισμένων σε υποομάδες ασθενών, ανάλογα με τις προ-εγχειρητικές σπιρομετρικές τους παραμέτρους.

Αποτελέσματα. Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO_{2max})<10ml/kg/min και $VO_{2\%pred}$ <40 σχετιζόνταν με σημαντικά υψηλότερες συχνότητα επιπλοκών (80% vs 2,5% και 77,7% vs 4,8%, $p<0,001$) και θνησιμότητα (20% vs 0%, $p<0,001$). VO_{2max} <10ml/kg/min, σχετιζόταν με τις επιπλοκές τόσο από το αναπνευστικό (50% vs 0% $p<0,001$) όσο και από το καρδιαγγειακό σύστημα (30% vs 2,5% $p<0,001$). Η συχνότητα επιπλοκών ήταν: 15,7% (όλοι με VO_{2max} <10ml/kg/min)

στους ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO>80%, 19,35% (5/6 με VO₂max<10ml/kg/min) στους ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO<80% και p_{ro}FEV1>40% και 33,3% (όλοι με VO₂max<10ml/kg/min) στους ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO<80% και p_{ro}FEV1<40%.

Συμπέρασμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν την πιο ελεύθερη χρήση της CPET στην προ-εγχειρητική εκτίμηση ασθενών με ΜΜΚΠ, σε σχέση με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η δοκιμασία αυτή μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην βελτίωση της εκτίμησης του περιεγχειρητικού κινδύνου ώστε να εντατικοποιείτε η περιεγχειρητική φροντίδα.

ABSTRACT

Introduction. Current guidelines recommend cardiopulmonary exercise testing (CPET) only in very select patients (postoperative FEV1 or DLCO <40%predicted). Whether systematic CPET can add to preoperative risk stratification has never been fully assessed.

Aim. Objective of this investigation was to assess the association of pre-operative ergometric parameters with postoperative outcome in a prospective cohort of patients with operable (stage I-IIa) non small cell lung cancer (NSCLC).

Methods. 50 patients with NSCLC were finally enrolled. During preoperative stratification of surgical risk, actual spirometric parameters diffusing capacity (DLCO) and post-operative FEV1%pred were assessed. A maximal (according to standard criteria) CPET by Bruce-protocol, was also performed in all patients, using an ergometric treadmill. Patients were stratified as appropriate for major or minor lung resection in accordance to current guidelines. The rate of cardio-pulmonary complications and mortality during the immediate 30 postoperative days, were associated with preoperative spirometric and ergometric parameters, in different groups of patients subdivided according to their cardiorespiratory status.

Results. Maximal oxygen consumption (VO_2max) <10ml/kg/min and $VO_2\%pred$ <40 were associated with significantly higher complications rate (80% vs 2,5% and 77,7% vs 4,8%, $p<0,001$) and mortality (20% vs 0%, $p<0,001$). VO_2max <10ml/kg/min, was associated with both respiratory (50% vs 0% $p<0,001$) and cardiac (30% vs 2,5% $p<0,001$) complications.

The complication rate was: 15,7% (all pts with $VO_2max<10$ ml/kg/min) in patients with preoperative FEV1 and DLCO>80%, 19,35% (5/6 pts with $VO_2max<10$ ml/kg/min) in patients with preoperative FEV1 and DLCO<80% and

ppoFEV1>40% and 33,3% (all pts with VO₂max<10ml/kg/min) in patients with preoperative FEV1 and DLCO<80% and ppoFEV1<40%.

Conclusions. The results of the current study support a more liberal use of CPET before lung resection compared with current guidelines, since this test improves the stratification of the surgical risk guiding the perioperative care.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Προ-εγχειρητική πνευμονολογική εκτίμηση ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ)- Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Η πλήρης, ανατομική εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου κατόπιν λοβεκτομής ή πνευμονεκτομής συνοδευόμενη από καθαρισμό των διηθημένων ενδοπνευμονικών, πυλαίων η/και μεσοθωρακικών λεμφαδένων παραμένει η θεραπεία επιλογής ασθενών σε αρχικό στάδιο καρκίνου πνεύμονα (1,2). Αυτή η προσέγγιση βασίζεται στα αποτελέσματα μίας μελέτης, κατά την οποία ασθενείς σε αρχικό στάδιο μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (ΜΜΚΠ) τυχεοποιήθηκαν να υποβληθούν είτε σε περιορισμένη μη ανατομική εκτομή (τμηματεκτομή, σφηνοειδή ή διευρυμένη σφηνοειδή εκτομή), είτε σε ανατομική εκτομή του όγκου (3). Στην περίπτωση των μη ανατομικών εξαιρέσεων, καταγράφηκε αυξημένος κίνδυνος τοπικών- περιοχικών αναζωπυρώσεων της νόσου, ενώ επηρεαζόταν, αν και μη στατιστικά σημαντικά, η ολική επιβίωση. Ως εκ τούτου παρότι οι μη ανατομικές εξαιρέσεις (sublobar) προκαλούν ασήμαντη απώλεια πνευμονικής λειτουργικότητας, η ανατομική εξαίρεση παραμένει η θεραπεία επιλογής για το ΜΜΚΠ, τουλάχιστον έως ότου θα είναι διαθέσιμα αποτελέσματα νέων τυχαιοποιημένων μελετών (3,4). Οι μη ανατομικές εξαιρέσεις θα πρέπει προς το παρόν να διαφυλάσσονται για τους ασθενείς με καρδιο-αναπνευστικά προβλήματα (5).

Στο κεφάλαιο αυτό θα σχολιάσουμε τις πρόσφατες, νέες δυνατότητες πρόβλεψης της μετεγχειρητικής αναπνευστικής λειτουργικότητας (6). Είναι γνωστόν ότι οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, συχνά πάσχουν και από Χρόνια Αποφρακτική

Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ενώ ο κίνδυνος εκδήλωσης καρκίνου είναι επίσης αυξημένος στους πάσχοντες από πνευμονοπάθειες που προκαλούν διάχυτες παρεγχυματικές βλάβες και εγκαταλείπουν ουλορικνωτικές αλλοιώσεις στους πνεύμονες όπως η πνευμονία, η φυματίωση, οι κολλαγονοπάθειες, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση αλλά και πολλά επαγγελματικά νοσήματα των πνευμόνων (7-12). Ενίοτε οι παθήσεις αυτές προκαλούν τοπικά, περιοχικές διαφορές στην αναπνευστική λειτουργικότητα λόγω της καταστροφής της αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος, οι οποίες θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη κατά την προ εγχειρητική εκτίμηση εξαίρεσης πνευμονικού παρεγχύματος στην ομάδα αυτών των ασθενών.

Οι ασθενείς με ΧΑΠ μετά από λοβεκτομή μπορεί να έχουν μόνο μια ελάχιστη απώλεια στον εκπνευστικό δυναμικό όγκο στο 1 δευτερόλεπτο (FEV 1) ή ακόμη και βελτίωση των παραμέτρων της αναπνευστικής τους λειτουργικότητας (6,13). Επιπλέον μακροπρόθεσμα τα αποτελέσματα των επεμβάσεων μείωσης πνευμονικού όγκου (LVRS) στους πάσχοντες από ΧΑΠ είναι πολλά υποσχόμενα (14-18). Το *American College of Chest Physician (ACCP)* στις κατευθυντήριες οδηγίες του, έχει ήδη υιοθετήσει την δυνατότητα ταυτόχρονης εξαίρεσης υπερδιατεταμένων περιοχών πνευμονικού παρεγχύματος και πνευμονικών όγκων (19). Σύμφωνα δε με στοιχεία από ασθενείς μετά από LVRS και λοβεκτομή η προβλεπόμενη μετεγχειρητική FEV1 είναι συχνά υποεκτιμημένη (20).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πλέον σημαντική αιτία θανάτου από νεοπλασία σε άνδρες και γυναίκες (21,22). Επιδημιολογικά στοιχεία δηλώνουν ότι ο καρκίνος πνεύμονα ευθύνεται για το 25% των θανάτων από νεοπλασία στις γυναίκες και πλέον του 30% των θανάτων στους άνδρες (23). Γενικά η μέση πενταετής επιβίωση της νόσου αναφέρεται < 15% διότι δυστυχώς συχνά διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο (21). Ο καρκίνος του πνεύμονα όπως και πολλοί άλλοι συμπαγείς όγκοι είναι τυπικά νόσος των ηλικιωμένων ασθενών. Πλέον του 50% του συνόλου των ασθενών με ΜΜΚΠ είναι ηλικίας άνω των 65 ετών και περίπου το 1/3 των ασθενών είναι ηλικίας άνω των 70 ετών κατά την διάγνωση της νόσου (23).

Τόσο η ΧΑΠ όσο και ο καρκίνος του πνεύμονα σχετίζονται με το κάπνισμα (19). Η επίπτωση του καρκίνου στους καπνιστές που πάσχουν από ΧΑΠ είναι 2-5-πλάσια σε σχέση με τους καπνιστές χωρίς ΧΑΠ (7,8). Σύμφωνα δε με τις θέσεις της Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD), το 90% των πασχόντων από καρκίνο του πνεύμονα είναι καπνιστές ενώ έως και 75% πάσχουν από ΧΑΠ (24,25).

Προ-εγχειρητική εκτίμηση

Τόσο η θνητότητα και η θνησιμότητα, όσο και ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιο-αναπνευστικών επιπλοκών, μετά από χειρουργείο εξαίρεσης πνευμονικού παρεγχύματος, διαφέρουν και πρέπει να εξατομικεύονται σε κάθε ασθενή. Ως αποδεκτή, αναφέρεται σε διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες, θνησιμότητα που κυμαίνεται από 4-7% για λοβεκτομή και 8-14% για πνευμονεκτομή (19,26,27). Αυτό εξηγεί, έστω και μερικώς, τις διαφορές που συναντούμε στις κατευθυντήριες οδηγίες που θα σχολιάσουμε παρακάτω.

Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς καθορίζουν εκάστοτε και τον κίνδυνο κατά την χειρουργική επέμβαση καρκίνου του πνεύμονα υπολογίζεται. Ο κίνδυνος αυτός υπολογίζεται σε κάθε ασθενή, σε σύγκριση με τον αντίστοιχο κίνδυνο σε ασθενείς με ικανές καρδιο-αναπνευστικές εφεδρείες (relative risk). Θα πρέπει κάθε ασθενής να ενημερώνεται τόσο για τα οφέλη ενός κλασικού χειρουργείου εξαίρεσης πνευμονικού καρκίνου, όσο και για τον βαθμό επικινδυνότητας του χειρουργείου στην περίπτωση του. Η ενημέρωση του ασθενούς θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τις δυνατότητες λιγότερο συμβατικών θεραπειών, όπως οι νεώτερες, ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές με μικρότερες τομές μυϊκού ιστού και βλάβες πλευρών (14,15, 28), τμηματεκτομές, αλλά και μη χειρουργικές επιλογές όπως radiotherapy και radiofrequency ablation (19).

Οι ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν επίσης επιπλοκές τόσο από το καρδιαγγειακό όσο και από το αναπνευστικό σύστημα μετεγχειρητικά. Συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών, εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικών επεισοδίων, πνευμονικής εμβολής, πνευμονίας, εμπυήματος και βρογχοπνευμονικού συριγγίου (βλέπε κεφάλαιο 2), (29). Καμία από τις προαναφερόμενες επιπλοκές δεν δύναται να προβλεφτεί μόνο από τις δοκιμασίες λειτουργικότητας κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο (30). Περιεγχειρητικά επιβάλλεται επίσης προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση των τυχών παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης επιπλοκών από το καρδιαγγειακό (31).

Οι *Brim et al.* (32) ήταν οι πρώτοι που πρότειναν ένα μοντέλο εκτίμησης του μετεγχειρητικού κινδύνου. Σύμφωνα με αυτό υπολογιζόταν η επιβίωση των ασθενών μετά από χειρουργείο για ΠΚ, μακροπρόθεσμα χρησιμοποιώντας προ- και μετεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο, η αναπνευστική λειτουργικότητα, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική νόσος, τυχών άλλες

νεοπλασίες, άλλα συνοδά νοσήματα, η διάρκεια της αναισθησίας, το είδος της επέμβασης, το σωματικό βάρος κ.α.(33).

Επιπλέον φαίνεται ότι ο κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών αυξάνει στις μικρές νοσοκομιακές μονάδες αλλά και ανάλογα με την εμπειρία του χειρουργού (30,34-36). Κάποιοι ερευνητές αναφέρουν αυξημένη μετεγχειρητική θνησιμότητα, έως και 11,8% για λοβεκτομή (37) και 16-20% στην περίπτωση πνευμονεκτομής, σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών. Η τάση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στην υψηλότερη επίπτωση αναπνευστικών και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (29,38). Ιδιαίτερα δε αυξημένη αναφέρεται η θνησιμότητα στην περίπτωση δεξιάς πνευμονεκτομής στον πληθυσμό αυτόν (30,39). Παραταύτα, άλλες μελέτες αναφέρουν πιο αποδεκτά ποσοστά θνησιμότητας, όπως <3% για λοβεκτομή και ακόμη και 0% στην περίπτωση πνευμονεκτομής (34,40,41). Λόγω αυτών των αντικρουόμενων αναφορών, οι περισσότερες των κατευθυντήριων οδηγιών συνιστούν οι πιο ηλικιωμένοι τω ασθενών να μην θεωρούνται απριόρι μη χειρουργήσιμοι (19,26,27,42).

Η βελτίωση της μετεγχειρητικής φροντίδας, έχει ως αποτέλεσμα κατά τις τελευταίες δεκαετίες, την παράλληλη μείωση της θνητότητας και της θνησιμότητας μετά από τις κλασικές επεμβάσεις ανοικτής εκτομής πνεύμονα (28,34). Επιπλέον, αυτού του είδους επεμβάσεων γίνονται όλο και λιγότερο επεμβατικές, με μικρότερες τομές που διατηρούν τους μύες και βλάπτουν λιγότερο τις πλευρές (14,15,28). Η αυξανόμενη χρήση ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών και υποβοηθούμενων από βίντεο θωρακοσκοπήσεων, συμβάλλουν σε επιπλέον μείωση της θνησιμότητας αλλά και της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο (4,5,19,26).

Η αναγνώριση των ασθενών αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης επιπλοκών μετεγχειρητικά και η διαχείρισή τους αποτελεί ακόμη μια πρόκληση. Λίγες στρατηγικές μείωσης του κινδύνου έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στην πρόληψη

των τυχών επιπλοκών. Η διακοπή του καπνίσματος και η εξάσκηση των αναπνευστικών μυών είναι σίγουρα αποτελεσματικές, ενώ η κατάλληλη αναισθησία και αναλγησία συμβάλουν στην πρόληψη της σύγκλεισης των αεραγωγών που ευθύνεται για ατελεκτασίες, αλλά και επηρεάζουν ελάχιστα τον τόνο των αναπνευστικών μυών. Τεχνικές έκπτυξης των πνευμόνων είναι επίσης ιδιαίτερα χρήσιμες, αφού λόγω της χειρουργικής επέμβασης επηρεάζεται η μηχανική του θωρακικού τοιχώματος, προδιαθέτοντας σε ατελεκτασίες και κατακράτηση εκκρίσεων κατά την μετεγχειρητική περίοδο (43).

Σπιρομέτρηση και διαχυτική ικανότητα

Ο δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) κυρίως, αλλά και ο παράγοντας μεταφοράς του μονοξειδίου του άνθρακα (TLC0), είναι οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται συνήθως για την καταλληλότητα των υποψηφίων ασθενών για εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος (19,26,27,42). Αξίζει να αναφέρουμε ότι υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση όσον αφορά τα κριτήρια επιλογής των ασθενών για πνευμονεκτομή (πίνακας 1) ή λοβεκτομή (πίνακας 2) ανάμεσα στις διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες. Η συντριπτική πλειοψηφία των δεδομένων στα οποία βασίζονται είναι απόλυτες τιμές, που αφορούν σχετικά νεότερους ηλικιακά, άρρηνες (44). Όλες οι οδηγίες παρέχουν βέβαια τη δυνατότητα χρήσης ποσοστών επί των προβλεπομένων τιμών, αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να στηρίζουν αυτήν την πρακτική. Ως εκ τούτου είναι εμφανής η ανάγκη εναρμονισμού των διαφόρων οδηγιών (πίνακες 1,2).

Για την περίπτωση πνευμονεκτομής η *British Thoracic Society* (BTS), συιστά μία απόλυτη τιμή της $FEV1 > 2,0$ L. ή μία μετεγχειρητική FEV1 και TLC0 $> 40\%$ των προβλεπομένων τιμών (26). Στην περίπτωση λοβεκτομής, θεωρείται απαραίτητη μία τιμή $FEV1 > 1,5$ L.(26). Η ACCP στις κατευθυντήριες οδηγίες της, χρησιμοποιεί τα ίδια κριτήρια για την FEV1, αλλά απαιτείται επιπλέον προεγχειρητική $FEV1 > 80\%$ της

προβλεπόμενης τιμής, αλλά και απουσία διάμεσης πνευμονοπάθειας ή/και προκαλούμενου από την άσκηση βρογχόσπασμου, για να θεωρηθεί ένας ασθενής κατάλληλος για πνευμονεκτομή χωρίς περαιτέρω αξιολόγηση (19) .

Πίνακας 1

Ανασκόπηση των διαφόρων κατευθυντήριων οδηγιών στην περίπτωση λοβεκτομής

Risk	Bolliger	British Thoracic Society	Colice	van Meerbeeck
Low	Post-op % pred FEV ₁ ≥40% and post-op % pred T _{L,CO} ≥40%	FEV ₁ >1.5 L, Post-op % pred FEV ₁ ≥40% and post-op % pred T _{L,CO} ≥40% and S _{a,O2} >90%, SWT >25 shuttles [#] and desaturation <4% and V _{O2peak} >15 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	FEV ₁ >1.5 L Post-op % pred FEV ₁ ≥40% and post-op % pred T _{L,CO} ≥40%	FEV ₁ >80% and T _{L,CO} >80% Post-op % pred FEV ₁ ≥40% and post-op % pred T _{L,CO} ≥40% Post-op % pred FEV ₁ <40% and post-op % pred T _{L,CO} <40% and V _{O2max} >15 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ Post-op % pred FEV ₁ <40% or post-op % pred T _{L,CO} <40% and post-op % pred V _{O2max} >10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ Post-op % pred V _{O2max} <10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
Inter-mediate	Not reported	Not reported	Not reported	
High	Post-op % pred V _{O2max} <40% or V _{O2max} <10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ Post-op % pred FEV ₁ <40% and post-op % pred T _{L,CO} <40% Post-op % pred V _{O2max} <35% or post-op % pred V _{O2max} <10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	FEV ₁ ≤1.5 L Post-op % pred FEV ₁ <40% and post-op % pred T _{L,CO} <40% or S _{a,O2} ≤90% and SWT <25 shuttles [#] or desaturation >4% SWT >25 shuttles [#] and desaturation <4% and V _{O2peak} <15 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	Post-op % pred FEV ₁ <30% whenever the product of post-op % pred FEV ₁ × post-op % pred T _{L,CO} <1.650 Post-op % pred FEV ₁ <40% or post-op % pred T _{L,CO} <40% and V _{O2max} <10 mL ⁻¹ ·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ Post-op % pred FEV ₁ <40% and post-op % pred T _{L,CO} <40% and V _{O2max} <15 mL ⁻¹ ·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ SWT <25 shuttles [#]	

Post-op: post-operative; % pred: % predicted; FEV₁: forced expiratory volume in one second; T_{L,CO}: transfer factor for carbon monoxide; V_{O2max}: maximal oxygen uptake; S_{a,O2}: arterial oxygen saturation; SWT: shuttle walk test; desaturation: peripheral desaturation during the SWT; V_{O2peak}: peak oxygen uptake. #: 25 shuttles equals 250 m.

Πίνακας 2

Ανασκόπηση των διαφόρων κατευθυντήριων οδηγιών στην περίπτωση πνευμονεκτομής

Risk	Bolliger	British Thoracic Society	Colice	van Meerbeeck
Average	FEV ₁ ≥80% and T _{L,CO} ≥80% FEV ₁ <80% or T _{L,CO} <80% and V _{O₂max} >75% or >20 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	FEV ₁ >2.0 L Post-op % pred FEV ₁ ≥40% and post-op % pred T _{L,CO} ≥40% and S _{a,O₂} >90% SWT >25 shuttles [#] and desaturation <4% and V _{O₂peak} >15 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	FEV ₁ >2.0 L or FEV ₁ >80% Post-op % pred FEV ₁ ≥40% and post-op % pred T _{L,CO} ≥40%	FEV ₁ >80% and T _{L,CO} >80% Post-op % pred FEV ₁ ≥40% and post-op % pred T _{L,CO} ≥40% Post-op % pred FEV ₁ <40% and post-op % pred T _{L,CO} <40% and V _{O₂max} >20 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
Intermediate	Not reported	Not reported	Not reported	Post-op % pred FEV ₁ <40% and post-op % pred T _{L,CO} <40% Post-op % pred FEV ₁ <40% or post-op % pred T _{L,CO} <40% and post-op % pred V _{O₂max} >10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ Post-op % pred V _{O₂max} <10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
High	V _{O₂max} <40% pred or V _{O₂max} <10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ Post-op % pred FEV ₁ <40% and post-op % pred T _{L,CO} <40% Post-op % pred V _{O₂max} <35% pred or post-op % pred V _{O₂max} <10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	FEV ₁ ≤2.0 L Post-op % pred FEV ₁ <40% and post-op % pred T _{L,CO} <40 or S _{a,O₂} ≤90% and SWT <25 shuttles [#] or desaturation >4% SWT >25 shuttles [#] and desaturation <4% and V _{O₂peak} <15 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	Post-operative % pred FEV ₁ <30% whenever the product of post-op % pred FEV ₁ × post-op % pred T _{L,CO} <1.650 Post-op % pred FEV ₁ <40% or post-op % pred T _{L,CO} <40% And V _{O₂max} <10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ Post-op % pred FEV ₁ <40% and post-op % pred T _{L,CO} <40% and V _{O₂max} <15 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ SWT <25 shuttles [#]	Post-op % pred V _{O₂max} <10 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹

FEV₁: forced expiratory volume in one second; T_{L,CO}: transfer factor for carbon monoxide; V_{O₂max}: maximal oxygen uptake; % pred: % predicted; S_{a,O₂}: arterial oxygen saturation; SWT: shuttle walk test; desaturation: peripheral desaturation during the SWT; V_{O₂peak}: peak oxygen uptake. [#]: 25 shuttles equals 250 m.

Οι Dutch National κατευθυντήριες οδηγίες αποδέχονται επίσης έναν ασθενή κατάλληλο για πνευμονεκτομή, χωρίς περαιτέρω αξιολόγηση, όταν έχει προεγχειρητικά FEV1>80% της προβλεπόμενης και η άσκηση δεν προκαλεί βρογχόσπασμο (27).

Οι προαναφερόμενες οδηγίες στηρίζονται στον αλγόριθμο των Bollinger and Perrucho (42) και Wyser et al. (45) σύμφωνα με τον οποίο, μια FEV1 και TLCO> 80% των προβλεπόμενων θεωρούνται ως ασφαλές όριο για πνευμονεκτομή, εάν δεν συνυπάρχει καρδιαγγειακή νόσος. Υπάρχουν πολλές αναφορές στην βιβλιογραφία που συνιστούν την χρήση ποσοστών επί των προβλεπόμενων τιμών FEV1 και TLCO αντί των απολύτων τιμών τους (44-47). Μία απλή μέθοδος υπολογισμού της τιμής της μετεγχειρητικής % προβλεπόμενης FEV1 (*post-operative % pred FEV1*) είναι η *segment method*. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην αναλογία αποφραγμένων *versus* λειτουργικών πνευμονικών τμημάτων που θα αφαιρεθούν (48).

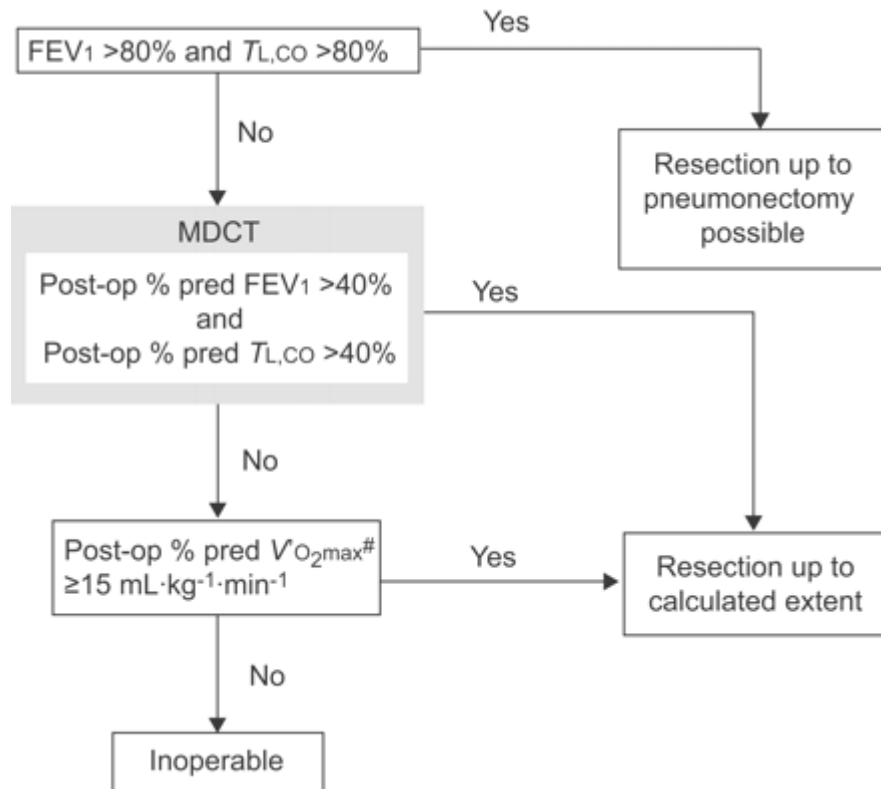
Post-operative % pred FEV1=pre-operative FEV1 x (1-number of segments resected/19)

Η φόρμουλα αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον υπολογισμό της μετεγχειρητικής % προβλεπόμενης TLCO, παρά το ότι δεν λαμβάνει υπόψη την λειτουργική συνεισφορά του κάθε τμήματος (49). Παρά την αδυναμία αυτή, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή, η υπολογισθείσα προ-εγχειρητικά μετεγχειρητική % προβλ. FEV1, έξη μήνες μετά το χειρουργείο σχετιζόταν σημαντικά με την μετρούμενη μετεγχειρητική FEV1 (υποεκτιμάτο κατά 250 ml). Αντίθετα η μετρούμενη 6 μήνες μετά το χειρουργείο FEV1 στην περίπτωση πνευμονεκτομής δεν συσχετιζόταν καλά με την υπολογισθείσα προ-εγχειρητικά % προβλ. FEV1, αφού υποεκτιμάτο, κατά μέσον όρο, 500 ml (52).

Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι άλλοι ερευνητές όπως οι Varela et al.(50) αναφέρουν πτωχή συσχέτιση της μετρού-μενης άμεσα μετεγχειρητικής FEV1 και της προ-εγχειρητικής % προβλ. FEV1 και στην περίπτωση λοβεκτομής, με την τελευταία να υπερεκτιμάται. Στην ίδια μελέτη οι πάσχοντες από COPD, είχαν βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργικότητα, λόγω της σύγχρονης αφαίρεσης του υπερδιατεταμένου μη-λειτουργικού παρεγχύματος (50). Επιπλέον, οι μετρήσεις της TLCO στους πάσχοντες από ΧΑΠ, επηρεάζονται και από την ανομοιογένεια του αερισμού, γεγονός που προβάλλει την ανάγκη χρήσης άλλων πιο αξιόπιστων δοκιμασιών (53).

Γενικώς είναι αποδεκτό, μετρήσεις των FEV1 και TLCO εκφραζόμενων σαν ποσοστό τοις εκατό (%) επί των προβλεπόμενων τιμών, να θεωρούνται ικανές για την αναγνώριση των ασθενών με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία (>80%) για τους οποίους δεν είναι απαραίτητος περαιτέρω έλεγχος. Ένα άλλο σημείο στο οποίο υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των διαφόρων οδηγιών είναι οι ασθενείς με οριακή αναπνευστική λειτουργικότητα και με postoperative % pred. FEV1 και TLCO<40%, εκτιμούμενες μετά από ποσοτικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης, να υποβάλλονται σε δοκιμασίες άσκησης (19,26,27,42) (σχήμα 1).

Παραταύτα, αν και οι postoperative %pred. FEV1 και TLCO<40% υπολογιζόμενες είτε δια της segment method είτε δια του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης των πνευμόνων είναι περισσότερο αξιόπιστες από τους απόλυτους υπολογισμούς σπιρομετρικών παραμέτρων, παραμένουν μη ικανοποιητικά αξιόπιστες στην πρόβλεψη της μετεγχειρητικής αναπνευστικής λειτουργικότητας (51, 54)



Σχήμα 1. Ο αλγόριθμος της προ-εγχειρητικής πνευμονολογικής εκτίμησης

FEV₁: forced expiratory volume in one second; T_{L,CO}: transfer factor for carbon monoxide; MDCT: multi-detector computer tomography; % pred: % predicted; V_{O₂max}: maximal oxygen uptake. V_{O₂max} or peak oxygen uptake is used interchangeably.

Δοκιμασίες άσκησης

Με την καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία άσκησης (CPET), ή απλά εργοσπιρομέτρηση, μετράται η απόδοση οξυγόνου (oxygen uptake) και εκτιμούνται οι καρδιο-αναπνευστικές εφεδρείες. Η δοκιμασία αυτή είναι αποδεδειγμένα περισσότερο αξιόπιστη στην πρόβλεψη μετεγχειρητικών επιπλοκών, σε σχέση με τις δοκιμασίες αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργικότητας στην ηρεμία (6,55). Η CPET είναι μία σύνθετη φυσιολογική δοκιμασία με την οποία υπολογίζεται η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (*maximum oxygen uptake- VO2max*) κατά την άσκηση. Αυξάνοντας σταδιακά το εξωτερικό έργο που εκτελεί ο εξεταζόμενος, αγγίζουμε τα όρια των δυνατοτήτων του (μέγιστη άσκηση) καταγράφοντας στο επίπεδο αυτό της άσκησης τη VO2max.

Η VO2max θεωρείται ο πλέον αξιόπιστος δείκτης της αεροβικής ικανότητας αλλά και της φυσικής κατάστασης. Η CPET προσφέρει μία αντικειμενική αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης τόσο των πνευμόνων όσο και της καρδιάς και είναι αποδεδειγμένα μία ασφαλής, μη επεμβατική δοκιμασία(56-58). Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν στην περίπτωση που καταγράφονται οριακές σπιρομετρικές τιμές και οι μετεγχειρητικές % προβλ. FEV1 και TLCO είναι <40%, να παραπέμπεται ο ασθενής για δοκιμασίες άσκησης ώστε να μετρηθεί η VO2max (19,26,27,42). Η αδυναμία εκτέλεσης μία προ-εγχειρητικής δοκιμασίας άσκησης είναι ενδεικτική περιορισμένης αεροβικής ικανότητας.

Μετά από λοβεκτομή και πνευμονεκτομή, έχει διαπιστωθεί μία μείωση του VO2max της τάξης του 0-20% και 20-28% αντίστοιχα (6,51,59). Η ευρεία αυτή διακύμανση θα μπορούσε να αποδοθεί στον διαφορετικό χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ του χειρουργείου και της σπιρομέτρησης στην εκάστοτε μελέτη.

Σήμερα, είναι γενικώς αποδεκτό ότι εάν ο VO_{2max} είναι $>20ml.kg^{-1}.min^{-1}$, η μετεγχειρητική θνητότητα θα είναι $<10\%$ και η θνησιμότητα σχεδόν 0% (60). Τουναντίον, όταν η προ-εγχειρητική VO_{2max} είναι $<10ml.kg^{-1}.min^{-1}$ ο κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι μεγάλος (26,60). Παρά την γενική αυτή παραδοχή, υπάρχει τουλάχιστον μία μελέτη η οποία αμφισβητεί κατά πόσον είναι δυνατή η πρόβλεψη των μετεγχειρητικών επιπλοκών δια του VO_{2max} (61).

Μία αδυναμία της CPET είναι και η έλλειψη προβλεπόμενων τιμών για ένα σημαντικό εύρος ηλικιών κατηγοριών και σωματικού βάρους. Συνεπώς, η χρήση απόλυτων απολύτων τιμών των μετρούμενων παραμέτρων της CPET, μπορεί να ευθύνεται για τον αποκλεισμό ασθενών, που θα ήταν ίσως ικανοί, από ένα θεραπευτικό χειρουργείο (56). Οι προβλεπόμενες τιμές της VO_{2max} , σύμφωνα με τους Hansen και Wasserman (62), έχουν σημαντικούς περιορισμούς. Τόσο για τους άνδρες όσο και τις γυναίκες η εξίσωση είναι εξαρτώμενη από το σωματικό βάρος. Όταν οι εξισώσεις αυτές εφαρμόζονται σε ασθενείς ίδιας ηλικίας και φύλου, ο ασθενής με το μικρότερο σωματικό βάρος θα έχει και την χαμηλότερη προβλεπόμενη τιμή VO_{2max} και άρα υψηλότερη επί της εκατό ποσοστιαία αναλογία (%) επί της προβλεπόμενης VO_{2max} . Αυτό σημαίνει ότι ασθενείς με μεγάλη απώλεια βάρους λόγω γενικών συμπτωμάτων, οι οποίοι έχουν συνήθως κακή πρόγνωση, γίνονται ευκολότερα αποδεκτοί για χειρουργική θεραπεία. Επιπλέον, σύμφωνα με τα ευρήματα κάποιων μελετών, υπήρχε καλύτερη συσχέτιση της VO_{2max} με το ελεύθερο λίπους σωματικό βάρος (lean body mass) σε σχέση με το ολικό σωματικό βάρος. Γιαυτό και συστήνεται η χρήση του πρώτου (62-64).

Στις ημέρες μας υπάρχουν σημαντικά δεδομένα που επιβεβαιώνουν ότι η τιμή της %προβλ. VO_{2max} συσχετίζεται καλύτερα με την μετεγχειρητική θνητότητα και θνησιμότητα σε σύγκριση με τις αντίστοιχες απόλυτες τιμές (42,56,65), αν και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν το αντίθετο (80). Οι Win et al (56)

υποστηρίζουν ότι πάνω από το κατώφλι του 50-60% προβλ.VO₂max δεν παρατηρήθηκε αύξηση της μετεγχειρητικής θνησιμότητας, αυτό όμως το όριο δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερες μελέτες. Σε μία άλλη μελέτη το όριο ετέθη στο 75% της προβλεπόμενης VO₂max και δεν καταγράφηκαν επιπλοκές στους 9 από τους 10 ασθενείς (65).

Ασθενείς με <50% προβλ.VO₂max θεωρούνται υψηλού κινδύνου εκδήλωσης επιπλοκών από το αναπνευστικό μετεγχειρητικά, σε αντίθεση με τους ασθενείς με >65%προβλ. VO₂max οι οποίοι έχουν σαφώς καλύτερη πρόγνωση (56,66).

Άλλες δοκιμασίες βάδισης

Στην περίπτωση έλλειψης τεχνικού εξοπλισμού για την διενέργεια μίας πλήρους καρδιο-αναπνευστικής δοκιμασίας άσκησης, ή όταν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί την δοκιμασία (π.χ. ΧΑΠ), έχουν κατά καιρούς προταθεί και δοκιμασθεί απλούστερες δοκιμασίες βάδισης για την αξιολόγηση των ασθενών. Τέτοιες δοκιμασίες είναι οι κάτωθι:

A) Δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών-**6min walk distance test**. Όταν ο εξεταζόμενος καλύψει μία απόσταση 500 μέτρων χωρίς να σταματήσει, θεωρείται ότι έχει VO₂max ~15ml/kg/min (67-72).

B) **Stair climbing test**. Μελέτη ανασκόπησης των αρχείων ασθενών που υποβλήθηκαν σε πνευμονεκτομή, των Van Nostrand et al (79) ανέδειξε ιδιαίτερα υψηλή θνησιμότητα (50%), σε εκείνους εκ των ασθενών που δεν μπορούσαν να ανέβουν τα σκαλιά δύο ορόφων. Ασθενείς που είναι ικανοί να εκτελέσουν την παραπάνω δοκιμασία, έχουν μετεγχειρητική θνησιμότητα 0-2% (77-81). Αναφέρεται επίσης ότι η ικανότητα ανάβασης τριών ορόφων συμβαδίζει με τιμές FEV₁>1,7 L (83). Η ανάβαση δύο ορόφων αναφέρεται επίσης ότι αντιστοιχεί σε VO₂~12

ml/kg/min, ενώ όσοι επιτυγχάνουν την ανάβαση πέντε ορόφων έχουν $VO_2 > 20 \text{ ml/kg/min}$ (78)

Γ) **Shuttle walk test.** Συνιστάται τόσο από την BTS, όσο και την ACCP, διότι είναι τυποποιημένη δοκιμασία, με επαναληψιμότητα που συσχετίζεται καλά με τον VO_2 , να διενεργείται στην περίπτωση έλλειψης CPET (19,26). Ασθενείς που δεν μπορούν να καλύψουν 25 shuttles, θα έχουν $VO_2 < 10 \text{ ml/kg/min}$ (89). Η ελαχίστη τιμή VO_2 που απαιτείται για χειρουργείο στον πνεύμονα είναι $> 15 \text{ ml/kg/min}$, που αντιστοιχεί σε απόσταση 450 μέτρων (90). Αποκορεσμός $> 4\%$ κατά την δοκιμασία θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη στην λήψη των αποφάσεων (74).

Πυρηνικές και άλλες απεικονιστικές τεχνικές

Δια του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης των πνευμόνων, εκτιμάται η μετεγχειρητική FEV1. Η ποσοτικοποίηση της διάχυσης των ραδιονουκλεοτιδίων δια του αίματος προσφέρει την δυνατότητα εκτίμησης της σχετικής λειτουργικότητας του κάθε πνεύμονα αλλά και των επιμέρους τμημάτων του (91), Συνήθως περιοχές που έχουν διηθηθεί από τον καρκίνο θα έχουν μειωμένη αιμάτωση. Υπάρχουν όμως και εξαιρέσεις με αναφορές αυξημένης περιοχικά αιμάτωσης με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση των μετεγχειρητικών σπιρομετρικών παραμέτρων (92,93). Μία σημαντική αδυναμία της μεθόδου είναι ότι δεν λαμβάνει υπόψη την αλληλοεπικάλυψη πνευμονικών περιοχών με διαφορετικές λειτουργίες.

Για την περεταίρω βελτίωση της προεγχειρητικής εκτίμησης των περιοχικών πνευμονικών λειτουργιών, χρησιμοποιείται η single-photon emission υπολογιστική τομογραφία (SPECT) (94,96). Η multi-detector υπολογιστική τομογραφία (MDCT) παρουσιάζει επίσης σημαντική ευαισθησία στην αναγνώριση περιοχικών διαφορών στην λειτουργικότητα των πνευμόνων και την προεγχειρητική εκτίμηση οριακών ασθενών (95-101). Ο συνδυασμός SPECT με δυναμικές MRI εικόνες ή/και MDCT θα

μπορούσαν να συμπληρώσουν τον προ-εγχειρητικό έλεγχο ασθενών με οριακές σπιρομετρικές παραμέτρους και $VO_2 < 15 \text{ ml/kg/min}$ (102).

Συμπεράσματα

Μεγάλη πρόοδος έχει συντελεστεί την τελευταία δεκαετία στην προ-εγχειρητική εκτίμηση των ασθενών με πνευμονικό καρκίνο. Η καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία άσκησης είναι η δοκιμασία τελικής επιλογής των χειρουργήσιμων ασθενών. Παρά την γενική αυτή αποδοχή, η δοκιμασία δεν έχει τυποποιηθεί, ενώ υπάρχει έλλειψη προοπτικών μελετών, για την καλύτερη αξιολόγηση της μεθόδου στην πρόγνωση τόσο της περιεγχειρητικής θνησιμότητας όσο και της εκδήλωσης μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ανοικτό παραμένει το ερώτημα της χρήσης απολύτων ή ποσοστιαίων τιμών όσον αφορά την VO_2 .

Πλήθος μελετών έχουν αναδείξει την προεγχειρητική VO_2 σαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, που δεν σχετίζεται με τις λοιπές μετρούμενες παραμέτρους αναπνευστικής λειτουργικότητας. Ως εκ τούτου, θα ήταν ιδιαίτερη χρήσιμη η αξιολόγηση της πιο ελεύθερης χρήσης της δοκιμασίας στην προ-εγχειρητική εκτίμηση ασθενών (π.χ. με φυσιολογικές σπιρομετρικές παραμέτρους), για την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την πρόγνωση.

2° Κεφάλαιο

Η παθοφυσιολογία της άσκησης

Η αναπνευστική λειτουργία στην άσκηση

Η τριφωσφορική αδενοσίδη (ATP) είναι η απαραίτητη ενδιάμεση ουσία για τη μετατροπή των θρεπτικών ουσιών (κυρίως υδατανθράκων και λιπών) σε μηχανική ενέργεια. Η υδρόλυση των φωσφορικών δεσμών παρέχει την ενέργεια που απαιτείται για τις δομικές μεταβολές της ακτίνης και της μυοσίνης που προκαλούν τη μυϊκή συστολή.

Η ποσότητα της ATP που υπάρχει στους μυς και αυτή που μπορεί γρήγορα να παραχθεί από την creatine phosphate είναι ελάχιστες. Επομένως, η αναπαραγωγή της ATP κατά την κόπωση εξαρτάται αποκλειστικά από τον καταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών.

Ο καταβολισμός των ουσιών αυτών γίνεται αερόβια, δηλαδή οξειδώνονται πλήρως σε CO₂ και H₂O: 1) όταν επαρκές O₂ μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια, 2) όταν υπάρχει επαρκής αριθμός μιτοχονδρίων και 3) όταν η ταχύτητα με την οποία γίνεται ένα έργο είναι τέτοια, ώστε να μπορεί να ανταποκριθεί σ' αυτή η ταχύτητα λειτουργίας των ενζύμων του κύκλου του Krebs.

Όταν οι παραπάνω συνθήκες δεν ισχύουν, η ATP μπορεί να παραχθεί, με μικρή σχετικά απόδοση, αναερόβια. Κατά τον αναερόβιο-μεταβολισμό χρησιμοποιείται μόνο γλυκόζη και παράγεται γαλακτικό οξύ. Για κάθε μόριο γλυκόζης παράγονται αναερόβια μόνο 2 μόρια ATP. Δηλαδή η ποσότητα ATP που παράγεται αναερόβια είναι 19 φορές λιγότερη από αυτήν που παράγεται αερόβια.

Το πηλίκο του παραγομένου CO₂ προς το O₂ που καταναλώνεται για την οξείδωση αποκλειστικά θρεπτικών ουσιών αναφέρεται ως *αναπνευστικό πηλίκο*, (*respiratory quotient, RQ*). Σε μικτή δίαιτα το RQ ισούται με 0,8. Όσο περισσότεροι υδατάνθρακες μεταβολίζονται, τόσο το RQ πλησιάζει το 1. Η κατανάλωση αποκλειστικά λίπους

ελαττώνει το RQ στο 0,7. Το RQ δεν είναι πάντα ίσο με *το συντελεστή της αναπνευστικής ανταλλαγής (respiratory exchange ratio, R)*. Π.χ. όταν ένα άτομο υπεραερίζει ή παρουσιάζει μεταβολική αλκάλωση, η VC02 προέρχεται από δύο πηγές: από το μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών και από τη διάσπαση των HCO2. Στις περιπτώσεις αυτές το R θα είναι μεγαλύτερο από το RQ.

Η προσαρμογή της αναπνοής στην άσκηση

Στην άσκηση ο αερισμός (VE) αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση του ΚΛΟΑ και την ελάττωση της CVO2. Υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση του VE με την πρόσληψη O2 και την παραγωγή του CO2. Όταν όμως εκτελείται έργο που απαιτεί πρόσληψη O2 μεγαλύτερη από το 60% της VO2max, τότε ο VE συσχετίζεται καλύτερα με την VC02, που αυξάνεται ταχύτερα, παρά με τη VO2.

Από τη συσχέτιση της VC02 (ή της V02) με τον VE μπορούμε να προσδιορίσουμε αν ο αερισμός αντιστοιχεί στις προβλεπόμενες μεταβολικές ανάγκες του έργου που εκτελείται ή αν είναι μεγαλύτερος ή μικρότερος. Ως αριθμητική έκφραση της γραμμικής σχέσεως αναφέρεται, για τους άνδρες, ο αερισμός που ανταποκρίνεται σε έργο που η εκτέλεση του απαιτεί κατανάλωση O2 ίση με $1,5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (VE 1.5) και για τις γυναίκες $1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (VE1.0). Αύξηση ή ελάττωση του VE, πάνω ή κάτω από την προβλεπόμενη για την κατανάλωση O2 τιμή χαρακτηρίζεται αντίστοιχα *υπέρ ή υποαερισμός*.

Για την εκτίμηση της επάρκειας της αναπνευστικής συσκευής στην εκτέλεση έργου, ο μεγαλύτερος αερισμός που αναπτύσσεται στην κόπωση (VE max) πρέπει να συγκρίνεται με τον MVV. Συνήθως, ο VE max τον οποίο παρουσιάζει ένα άτομο σε εξαντλητική άσκηση δεν ξεπερνά τα 70% του MVV. Ως *δυσπνοϊκός δείκτης (dyspnoic index, DI)* φέρεται το πηλίκο: $DI = VE_{max} / MVV \times 100$

Ο DI χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της επαγγελματικής ικανότητας. Όταν φυσιολογικά άτομα ασκούνται, ο VE αυξάνεται κυρίως γιατί αυξάνει ο VT. Η σχέση VE

προς VT είναι υπερβολική, επειδή, όταν ο VT φθάσει τα 60-70% της VC, η επιπλέον αύξηση του VE προέρχεται από την αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας. Η σχέση VE προς VT είναι σταθερή και ανεξάρτητη από τον τρόπο με τον οποίο προκαλείται η αύξηση του VE (π.χ. κόπωση, υπερκαπνία ή υποξυγοναιμία). Η σχέση εξαρτάται κυρίως από τις μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα. Αριθμητική έκφραση της σχέσεως αποτελεί ο VT30, δηλαδή ο αναπνεόμενος όγκος όταν ο αερισμός φθάσει τα 30 L x min⁻¹. Στη διάμεση πνευμονική ίνωση, όταν ο VT30 ελαττώνεται, λέμε ότι έχουμε *ταχύπνοια*. Ο VT30 είναι φυσιολογικός ή αυξημένος σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Οι μεταβολές του VE πρέπει να διακρίνονται σε μεταβολές του κυψελιδικού αερισμού (VA) και σε μεταβολές του νεκρού χώρου (VD). Η σχέση VD/VT ελαττώνεται προοδευτικά όσο αυξάνεται το εκτελούμενο έργο. Αυτό οφείλεται στην αύξηση του VT και πιθανότατα στην καλύτερη αιμάτωση των κυψελίδων που βρίσκονται στις κορυφές του πνεύμονα (ελάττωση του κυψελιδικού VD).

Σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση αλλά και σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η VD/VT αυξάνεται κυρίως επειδή ελαττώνεται ο VT, αλλά και επειδή αυξάνεται η σχέση V/Q μερικών πνευμονικών περιοχών. Πρέπει να τονιστεί ότι σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια ο αυξημένος αερισμός του νεκρού χώρου προκαλεί σημαντική ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού, παρόλο που ο VE φαίνεται φυσιολογικός

Οι μερικές πιέσεις του O₂ ΚΑΙ CO₂ στην άσκηση

Η P_aO₂ παραμένει αμετάβλητη στην κόπωση. Η PaCO₂ ελαττώνεται στην αρχή της κοπώσεως, επειδή αερίζονται καλύτερα περιοχές που είχαν χαμηλή σχέση V/Q. Όταν εκτελείται μεγαλύτερο έργο, η P(A-a)o^Λ αυξάνεται, επειδή η ροή του αίματος στα κυψελιδικά τριχοειδή επιταχύνεται και η C_{vo} ελαττώνεται. Η P_ao₂ και ιδιαίτερα η P(A-a)o^Λ επηρεάζονται στα αρχικά στάδια της διάμεσης πνευμονικής ινώσεως και σε

περιπτώσεις όπου υπάρχει απόφραξη των μικρών αεροφόρων οδών, πριν ακόμη παρουσιαστούν σπυρομετρικές διαταραχές. Παραδόξως, σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα, η $P(A-a)O$ ελαττώνεται με την κόπωση· φαίνεται ότι η αύξηση του V_T βελτιώνει τον αερισμό περιοχών με ελαττωμένη σχέση V/Q .

Η αύξηση της $P(A-a)O$ στην κόπωση δεν είναι πάντοτε αποτέλεσμα της ελαττώσεως της σχέσεως V/Q . Π.χ. μεταβολές της P_{aO_2} μπορούν να επηρεάσουν την P_{AO} και τη CCO_2 (εξίσωση 3.3) και μεταβολές του ΚΛΟΑ μπορεί να τροποποιήσουν τη C_{VO} (εξίσωση Fick). Επομένως, μια αύξηση της $P(A-a)O$ μπορεί να οφείλεται και σε υπεραερισμό ή και σε ελάττωση του ΚΛΟΑ.

Η P_{aCO_2} αρχικά στάδια της κοπώσεως παραμένει αμετάβλητη. Όταν ο αερισμός φθάσει τα 60% του $V_E \max$, η P_{aCO_2} ελαττώνεται, σημείο ότι ο αερισμός αυξάνεται περισσότερο από τη V_{CO_2} . Αυτό οφείλεται στην παραγωγή γαλακτικού οξέος (μεταβολική οξέωση).

Ελάττωση της P_{aO_2} στην κόπωση παρατηρείται σε διάμεση πνευμονική ίνωση και σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η αύξηση της P_{aCO_2} κατά την άσκηση μερικών ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αποδίδεται σε μεγάλη αύξηση του έργου της αναπνοής και κάματο των αναπνευστικών μυών ή σε ελάττωση της ευαισθησίας τους στην υπερκαπνία.

Ο αναερόβιος ουδός

Όταν ένα άτομο εκτελεί έργο που προοδευτικά, κάθε 1-2 min, αυξάνεται, τότε διαπιστώνουμε γραμμική συσχέτιση μεταξύ έργου και κατανάλωσης O_2 (V_{O_2}), μέχρι που η πρόσληψη O_2 να φθάσει στο επίπεδο της μέγιστης πρόσληψης ($V_{O_2\max}$). Το άτομο μπορεί να συνεχίσει να εκτελεί έργο χωρίς όμως η $V_{O_2\max}$ να αυξηθεί.

Η μέγιστη πρόσληψη O_2 είναι η μεγαλύτερη ποσότητα O_2 που το άτομο μπορεί να προσλάβει κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μηχανικού έργου και αποτελεί μέτρο όχι μόνο της παραγόμενης ενέργειας από τον οργανισμό, αλλά και της μέγιστης ικανότητας

μεταφοράς O_2 στους ιστούς κάτω από συνθήκες ακραίες λειτουργίας του καρδιοαναπνευστικού συστήματος. Η διαπίστωση φυσιολογικού VO_{2max} σημαίνει ότι η πνευμονική και η καρδιακή λειτουργία και ειδικότερα οι διαστάσεις και οι εφεδρείες των συστημάτων αυτών είναι επαρκείς. Απλά φυσιολογική VO_{2max} υποδηλώνει ότι η λειτουργία του αναπνευστικού και του κυκλοφορικού συστήματος είναι φυσιολογικές.

Κατά την εκτέλεση ελαφρού έργου οι ιστοί παράγουν μικρή ποσότητα γαλακτικού οξέος. Σε φυσιολογικά άτομα και σε κατάσταση ηρεμίας το γαλακτικό οξύ του φλεβικού αίματος είναι 7-8 mg/L.

Όταν εκτελείται μεγαλύτερο έργο και η παροχή O_2 δεν επαρκεί για να διατηρηθεί ο αερόβιος μεταβολισμός σαν κύρια πηγή ενέργειας, τότε ένα σημαντικό τμήμα της παραγόμενης ενέργειας παράγεται αναερόβια και το γαλακτικό αυξάνεται πάνω από 12 mg/L (4 mmol/l) (*αναερόβιος γαλακτικός ουδός*).

Ο αναερόβιος ουδός (ΑΟ) είναι δυνατόν να προσδιορισθεί αναίμακτα από τις μεταβολές που προκαλεί το γαλακτικό οξύ στην ανταλλαγή των αερίων του αίματος (*αναπνευστικός αναερόβιος ουδός*). Το γαλακτικό οξύ που παράγεται από τον αναερόβιο μεταβολισμό εξουδετερώνεται από τα HCO_3 και αποβάλλεται ως CO_2 . Η αύξηση του V_{CO_2} προκαλεί αύξηση του αερισμού, ενώ η $\dot{V}O_2$ δεν μεταβάλλεται ουσιαστικά. Έτσι το αναπνευστικό ισοδύναμο του CO_2 (V_E/CO_2) παραμένει σταθερό, ενώ η αύξηση του αερισμού προκαλεί αύξηση του V_E/O_2 (αναπνευστικού ισοδυνάμου του O_2).

Για τον αναίμακτο προσδιορισμό του αναερόβιου οδού ο Wasserman προτείνει πέντε κριτήρια: **Την δυσανάλογη αύξηση του V_{CO_2} , τη δυσανάλογη αύξηση του V_E σε σχέση με την VO_2 , τη δυσανάλογη αύξηση της σχέσης V_{CO_2}/VO_2 σχετικά με τη VO_2 , τη δυσανάλογη αύξηση της σχέσης V_E/VO_2 σχετικά με τη VO_2 , την αύξηση του τελοεκπνευστικού PO_2 σχετικά με το τελοεκπνευστικό PCO_2 .**

Ο αναερόβιος ουδός σε φυσιολογικά νέα άτομα φθάνει το 40% της προβλεπόμενης VO_{2max} , σε ηλικιωμένα άτομα φθάνει τα 56% της VO_{2max} . Η έγκαιρη γνώση του ΑΟ μας διευκολύνει να προσδιορίσουμε το επιπλέον έργο που μπορεί να εκτελέσει το άτομο για να φθάσει την VO_{2max} .

Προϋπόθεση για τον αναίμακτο προσδιορισμό του ΑΟ αποτελεί κατάλληλο σύστημα οργάνων που να μας επιτρέπει την ανάλυση του V_{O_2} και V_{CO_2} σε κάθε εκπνοή.

Οι βρογχικές αντιστάσεις στην άσκηση

Φυσιολογικά άτομα παρουσιάζουν ελαφρά βρογχοδιαστολή κατά την κόπωση που υποχωρεί με την ανάπαυση. Ασθενείς με βρογχικό άσθμα παρουσιάζουν βρογχοδιαστολή στην κόπωση, αλλά στην ανάπαυση παρουσιάζουν βρογχόσπασμο. Για να εκδηλωθεί το φαινόμενο, το εκτελούμενο έργο πρέπει να είναι αρκετά μεγάλο και η προσπάθεια να διαρκεί τουλάχιστον επτά λεπτά. Ο βρογχόσπασμος εμφανίζεται 5-15 λεπτά μετά από την κόπωση και μπορεί να μετρηθεί εύκολα από τις μεταβολές της PEFV ή του FEV₁. Αν η τιμή του FEV₁ ελαττωθεί περισσότερο από 10% του αντίστοιχου πριν από την άσκηση, η δοκιμασία θεωρείται παθολογική. Η μεταβλητότητα των βρογχικών αντιστάσεων κατά την άσκηση (exercise lability) μπορεί να υπολογιστεί με μετρήσεις της PEFV ή του FEV₁ κατά και μετά την άσκηση.

Η προσαρμογή της κυκλοφορίας στην άσκηση

Σε φυσιολογικά άτομα οι μεταβολές του ΚΛΟΑ κατά την άσκηση συσχετίζονται γραμμικά με τις μεταβολές της $\dot{V}O_2$. Η αύξηση του ΚΛΟΑ κατά την άσκηση οφείλεται κυρίως στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας, οι μεταβολές της οποίας επίσης συσχετίζονται πολύ καλά με τις μεταβολές της $\dot{V}O_2$. Η ικανότητα ενός ατόμου να αυξάνει την καρδιακή συχνότητα κατά την άσκηση περιορίζεται με την αύξηση της ηλικίας. Αυτό αποτελεί την κύρια αιτία της ελαττώσεως της μέγιστης προσλήψεως O_2 με την αύξηση της ηλικίας. Η μέγιστη προβλεπόμενη για την ηλικία καρδιακή συχνότητα (Cf_{max}) μπορεί να υπολογιστεί με τον τύπο:

$$Cf_{max} = 210 - (0,65 \times \text{ηλικία σε χρόνια})$$

Ο όγκος παλμού κυρίως αυξάνεται όταν η άσκηση γίνεται σε όρθια θέση. Αύξηση του όγκου παλμού παρατηρούμε κυρίως στην αρχή της ασκήσεως- κατόπιν σταθεροποιείται. Η αύξηση του όγκου παλμού πετυχαίνεται με την αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστεράς και την αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως της. Όταν η κόπωση γίνεται σε ύπτια θέση, ο όγκος παλμού αυξάνεται πολύ λιγότερο. Σε καρδιακή ανεπάρκεια, ο όγκος παλμού ελάχιστα μεταβάλλεται, και γιαυτό η διατήρηση του ΚΛΟΑ πετυχαίνεται σχεδόν αποκλειστικά με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Η καρδιακή συχνότητα σε καρδιακή ανεπάρκεια είναι δυσανάλογα αυξημένη για την προσλαμβανόμενη $\dot{V}O_2$. Παρόλα αυτά ο ΚΛΟΑ δεν μπορεί να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις του έργου και γιαυτό η $Q_{a-v}O_2$ αυξάνεται. Παραδόξως σε καρδιοπαθείς, η $C_{v}O_2$ δεν ελαττώνεται αρκετά και έτσι ο οργανισμός καταφεύγει αναγκαστικά στην αναερόβια γλυκόλυση με αύξηση του γαλακτικού οξέος. Σε φυσιολογικά άτομα, η $C_{(a-v)}O_2$ είναι $50 \text{ ml} \times \text{L}^{-1}$ περίπου. Άσκηση, η διαφορά αυτή τριπλασιάζεται, ενώ σε αθλητές μπορεί να αυξηθεί ακόμη περισσότερο μια και ο % S_{O_2} του κεντρικού φλεβικού αίματος κατέρχεται στα 20-30%. Στην άσκηση η συστολική αρτηριακή πίεση δεν ανεβαίνει πάνω από τα 200 mm Hg, ενώ η διαστολική δεν ξεπερνά τα 90 mm Hg, γεγονός που ενόψει του πολλαπλασιασμού

του ΚΛΟΑ σημαίνει σημαντική ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων. Η μέση πνευμονική πίεση επίσης, δεν υπερβαίνει τα 15 mm Hg.

Η καρδιακή συχνότητα παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με το έργο που εκτελείται σε watt ή με τη VO_2 . Επειδή η σχέση έργου-καρδιακής συχνότητας είναι γραμμική, μπορούμε να υπολογίσουμε το μέγιστο έργο (δηλαδή το έργο που προκαλεί καρδιακή συχνότητα 170 σφυγμών ανά λεπτό) με δύο καρδιακές συχνότητες που μετρήθηκαν όταν το άτομο εκτελούσε δύο ελαφρότερα έργα. Το μέγιστο αυτό έργο εκφράζεται σε Watt και ονομάζεται W_{170} . Επίσης γνωρίζουμε ότι σύμφωνα με την εξίσωση του Fick όπου: $Q = \text{ΚΛΟΑ}$, $SV = \text{όγκος παλμού}$. Το πηλίκο VO_2/C_f ονομάζεται *παλμός οξυγόνου (oxygen pulse)* και εκφράζει την ποσότητα του O_2 που μεταφέρεται με κάθε καρδιακό παλμό.

Για κάθε εκτελούμενο έργο, ο σφυγμός οξυγόνου μπορεί να υπολογιστεί με την κατασκευή ενός διαγράμματος που συσχετίζει την C_f με τη VO_2 . Όσο αυξάνεται το εκτελούμενο έργο, τόσο αυξάνεται και ο σφυγμός O_2 . Η γραμμική σχέση C_f προς $V_{c>2}$ μπορεί αριθμητικά να αποδοθεί από την $C_{f1.5}$ ή την $C_{f1.0}$ δηλαδή με την καρδιακή συχνότητα που αντιστοιχεί σε V_{O_2} 1,5 ή 1.0 L x min⁻¹.

Η μέγιστη πρόσληψη O₂ (VO₂MAX)

Η μέγιστη πρόσληψη O₂ αποτελεί ένα μέτρο των εφεδρειών που διαθέτει το κυκλοφορικό, το αναπνευστικό και το αιμοποιητικό σύστημα του ατόμου. Ένα άτομο ασκημένο μπορεί να αυξήσει πάρα πολύ τη VO₂ προκειμένου να εκτελέσει μια βαριά εργασία. Λόγου χάρη, ένας αθλητής χρησιμοποιεί ένα μικρό μέρος των κυκλοφορικών και αναπνευστικών εφεδρειών του για την εκτέλεση ενός έργου, σε σύγκριση με ένα άτομο συνηθισμένο σε καθιστική ζωή. Η Cf ή ο VE για κάθε έργο (ή VO₂) που εκτελεί ένα ασκημένο άτομο είναι μικρότερη από τη Cf ή τον VE ενός μη ασκημένου ατόμου. Η VO₂max ελαττώνεται με την ηλικία και μπορεί να προβλεφθεί με τις παρακάτω εξισώσεις:

$$\text{Ανδρες } VO_2\text{max} = 4,2 - 0,032 \times A, \text{ L/min } (\pm 0,4)$$

$$VO_2\text{max} = 60 - 0,55 \times A, \text{ ml /kgr / min } (\pm 7,5)$$

$$\text{Γυναίκες } VO_2\text{max} = 2,6 - 0,014 \times A, \text{ L/min } (\pm 0,4)$$

$$VO_2\text{max} = 48 - 0,37 \times A, \text{ ml/kgr/min-1 } (\pm 7,0)$$

όπου: A = ηλικία σε χρόνια· μέσα σε παρένθεση η σταθερή απόκλιση.

Αν ένα άτομο κατά την εκτέλεση ενός προοδευτικά αυξανόμενου έργου πετύχει μια VO₂max πολύ μικρότερη από την προβλεπόμενη φυσιολογική, αυτό σημαίνει ή ότι είναι εντελώς αγύμναστο ή ότι έχει κάποιο καρδιακό ή πνευμονικό νόσημα.

Η VO₂max μπορεί να μετρηθεί άμεσα κατά τη διάρκεια ασκήσεως με έργο το οποίο προοδευτικά αυξάνει· τότε διαπιστώνουμε ότι έπειτα από την εκτέλεση ενός μέγιστου έργου, επιπλέον αύξηση του φορτίου δεν προκαλεί αύξηση της VO₂. Η τιμή αυτή της VO₂ αποτελεί τη VO₂max.

Η άμεση μέθοδος απαιτεί άριστη φυσική κατάσταση του εξεταζομένου. Ασφαλέστερα η VO₂max υπολογίζεται έμμεσα από ένα διάγραμμα που συσχετίζει τις μεταβολές της Cf προς τις μεταβολές της Vc>2 κατά την εκτέλεση ελαφρών σχετικά ασκήσεων. Μια και η σχέση ανάμεσα στην Cf και τη Vo? είναι γραμμική, η VO₂max μπορεί να

υπολογιστεί από την προέκταση της γραμμής συσχέτισεως μέχρι την προβλεπόμενη για την ηλικία του εξεταζομένου μέγιστη καρδιακή συχνότητα.

Η V_{O_2} που αντιστοιχεί στη μέγιστη καρδιακή συχνότητα είναι η VO_{2max} . Το βάδισμα αποτελεί μια απλή μέθοδο για την εκτίμηση της καρδιακής και πνευμονικής λειτουργίας. Η απόσταση που μπορεί να βαδίσει σε 12 λεπτά ένας ασθενής με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αποτελεί ακριβή μέθοδο για την εκτίμηση της βαρύτητας της παθήσεως του. Βρέθηκε ότι η απόσταση που μπορούν να περπατήσουν οι ασθενείς αυτοί σε οριζόντιο επίπεδο σχετίζεται πολύ καλά με τον FEV1. Επίσης οι αλλοιώσεις του ηλεκτροκαρδιογραφήματος που προκαλούνται από το ανέβασμα σε σκαλοπάτια, όπως περιγράφηκε από τον Master, αποτελεί μια μέθοδο εξωτερικού ιατρού για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Το έργο όμως που παράγει το άτομο με τις παραπάνω μεθόδους είναι δύσκολο να εκτιμηθεί και να αποδοθεί αριθμητικά, εφόσον εξαρτάται από το βάρος του ατόμου, την ταχύτητα της ασκήσεως και άλλους αστάθμητους παράγοντες. Επιπλέον είναι τεχνικά δύσκολη η συλλογή δειγμάτων αίματος και εκπνεομένων αερίων.

Γιαυτό για την καλύτερη αξιολόγηση της ασκήσεως συνήθως χρησιμοποιούνται δυο όργανα, ο ποδόμυλος και το ποδήλατο εργόμετρο. Με τον ποδόμυλο (treadmill) αναπαράγουμε μια καθημερινή δραστηριότητα, το βάδισμα, στην οποία όλοι είναι συνηθισμένοι. Τα βασικά μειονεκτήματα του ποδόμυλου είναι η διακύμανση του παραγομένου έργου ανάλογα με το βάρος του ατόμου και ο κίνδυνος να πέσει το άτομο από τον κινούμενο διάδρομο.

Στο ποδήλατο εργόμετρο το παραγόμενο έργο δεν εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς και γιαυτό μπορεί να βαθμολογηθεί ακριβέστερα. Έργο όμως παράγουν μόνο τα πόδια και έτσι, για την εκτέλεση του ίδιου έργου σε watt, η V_{O_2} είναι κάπως μικρότερη από ό,τι κατά την άσκηση με ποδόμυλο.

Διάρκεια και μέθοδοι άσκησης

Βασικά υπάρχουν δύο μέθοδοι ασκήσεως. Κατά την πρώτη, το έργο αυξάνεται κάθε πρώτο λεπτό, χωρίς να περιμένουμε να πετύχουμε σταθερές τιμές προσλήψεως O₂ και παραγωγής CO₂. Κατά τη δεύτερη μέθοδο το έργο αυξάνεται κάθε 4-5 λεπτά, ώστε η πρόσληψη O₂ και η παραγωγή CO₂ να είναι σταθερές. Η δεύτερη μέθοδος απαιτεί μεγαλύτερο χρόνο μια και παρεμβάλλονται και διαλείμματα αναπαύσεως τουλάχιστον τριάντα λεπτών.

Το πρώτο έργο που επιλέγεται για να το παράγει ο ασθενής είναι μικρό. Τα επόμενα αυξάνονται σταδιακά, για να έχουμε τουλάχιστο τέσσερις σειρές μετρήσεων προτού το άτομο εξαντληθεί.

Το παραγόμενο έργο εκφράζεται σε Watt ή καλύτερα, ως απαιτούμενη κατανάλωση O₂. Με τον τελευταίο τρόπο αποφεύγονται τα λάθη που προέρχονται από τις εξατομικευμένες διακυμάνσεις της αποδόσεως. Π.χ. ένα άτομο που γνωρίζει ποδήλατο για την εκτέλεση έργου 100 Watt καταναλώνει λιγότερο O₂, από αυτό που καταναλώνει ένας που δεν γνωρίζει ποδήλατο και εκτελεί το ίδιο έργο.

Κανόνες ασφάλειας. Οι κίνδυνοι σε μια δοκιμασία κοπώσεως είναι μικροί. Σοβαρές επιπλοκές συμβαίνουν συνήθως με συχνότητα 1/10.000.

Ασθενείς με πιθανότητες να παρουσιάσουν επιπλοκές πρέπει να αναζητηθούν μεταξύ αυτών που πάσχουν από στεφανιαία νόσο, καρδιο-μυοπάθειες, στένωση αορτής, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες. Σε περιπτώσεις με στεφανιαία νόσο οι κίνδυνοι είναι ιδιαίτερα αυξημένοι σε ασθενείς με πρόσφατο έμφρακτο του μυοκαρδίου και σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη.

Πριν από κάθε δοκιμασία κοπώσεως πρέπει απαραίτητα να εξετάζεται ο ασθενής κλινικά, να γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα και να προσδιορίζεται ο FEV₁.

Η άσκηση πρέπει να διακόπτεται όταν ο ασθενής παρουσιάζει οπισθο-στερνικό πόνο, έντονη εξάντληση, δύσπνοια ωχρότητα ή ζάλη. Η δοκιμασία διακόπτεται όταν στο ηλεκτροκαρδιογράφημα παρουσιαστούν σοβαρές αρρυθμίες, κολποκοιλιακός

αποκλεισμός, πτώση ST > 0.2 mV με οριζόντια ή κατωφερή κλίση, άνοδος του ST > 0.2 mV ή ακόμη μόλις εμφανιστούν συμμετρικά ανεστραμμένα T > 0.3 mV.

Διάταξη οργάνων στην εργομετρία

Η διάταξη των οργάνων για την εκτέλεση μιας δοκιμασίας κοπώσεως παρουσιάζεται στο σχήμα 8.8. Το αρχικό έργο και ο τρόπος με τον οποίο το αυξάνουμε εξαρτάται από την κατάσταση του ασθενούς. Για το ΗΚΓ, τα ηλεκτρόδια λήψεως τοποθετούνται στη θέση της απαγωγής V4 και στο μέτωπο. Αν χρησιμοποιούμε σύστημα XYZ, τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται αμφοτερόπλευρα στη μέση μασχαλιαία, στο κατώτερο στέρνο, χαμηλά στη σπονδυλική στήλη και στο μέτωπο.

Ο ασθενής αναπνέει από μια βαλβίδα τριπλής κατευθύνσεως που έχει μικρή αντίσταση (Ottis - McKerrow) με μικρό νεκρό χώρο. Ο VE και ο VT μπορούν να μετρηθούν αν προσαρμόσουμε στην εκπνευστική θυρίδα μια κατάλληλη κεφαλή πνευμοταχογράφου.

Μετά την επεξεργασία του σήματος από ολοκληρωτή (integrator), ο VE καταγράφεται σε καταγραφέα συγχρόνως με τη ροή. Ένα αερόμετρο (dry gas meter), ιδίως όταν είναι εφοδιασμένο με ποτενσιόμετρο και μας δίνει ηλεκτρικό σήμα, μπορεί να αντικαταστήσει τον πνευμοταχογράφο. Με τους τρόπους αυτούς μπορούμε να καταγράψουμε κατά τη διάρκεια της ασκήσεως τον VE, τον VT και να υπολογίσουμε την αναπνευστική συχνότητα (fr).

Ο εκπνεόμενος αέρας συλλέγεται από την εκπνευστική θυρίδα της βαλβίδας σε ένα πλαστικό σάκκο χωρητικότητας 100-200 L (Douglas bag), για ανάλυση της περιεκτικότητας του σε O₂ και CO₂. Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε κατάλληλο δοχείο αναμίξεως εκπνεομένου αέρα χωρητικότητας 5-10 L, όπου ο εκπνεόμενος αέρας, ομοιογενοποιείται, περνώντας μέσα από κατάλληλα διαφράγματα ή με τη βοήθεια μικρής περιστρεφόμενης έλικας. Έτσι μπορούμε, χρησιμοποιώντας

κατάλληλους αναλυτές, να μετρούμε συνέχεια (πρακτικά κάθε 1') την περιεκτικότητα του εκπνεομένου αέρα σε CO₂ και O₂.

Η ανάλυση του εκπνεομένου αέρα για τον προσδιορισμό της περιεκτικότητας του σε CO₂(F_{ECO2}) και O₂(F_{EO2}) γίνεται με κατάλληλους αναλυτές. Η V_{CO2} και η V_{O2} προσδιορίζονται σε ml χ min⁻¹ από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$V_{CO_2} = F_{EA} \times V_E \times 1.000$$

$$V_{O_2} = 1.000 (V_i \times 0.2093) - (V_E \times F_{EO_2})$$

όπου: οι όγκοι μετατρέπονται σε STPD και V_E και V_i είναι αντίστοιχα ο όγκος του εισπνεόμενου και εκπνεόμενου αέρα ανά 1'. Ο V_E και V_i δεν είναι ίδιοι. Γνωρίζοντας την V_{CO2} και την V_{O2} μπορούμε να προχωρήσουμε στην κατασκευή διαγραμμάτων όπου συσχετίζονται ο V_E με την V_{O2}, η C_f με την V_{cb}, η V_{O2} με την V_{CO2} και ο V_E με τον V_i.

Για τη μέτρηση των P_{aO2}, P_{aCO2}, P^H και HCU3 κατά τη διάρκεια της ασκήσεως, απαιτείται καθετηριασμός της βραχιόνιας αρτηρίας. Συνήθως εισάγεται ένας καθετήρας στην κερκιδική ή βραχιόνια αρτηρία με τη μέθοδο του Sheldinger. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να πάρουμε πολλά δείγματα αίματος και να υπολογίσουμε τη σχέση V_D/V_T και την P(A-a)O₂

Σήμερα, ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας γίνεται εύκολα με καθετήρα Swan Ganz και χωρίς να απαιτείται ακτινολογικός έλεγχος. Με τον καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας μπορούμε να συλλέγουμε κεντρικό φλεβικό αίμα και να μετρήσουμε την P_{vO2} και την C_{vO2}.

Ακόμη μπορούμε να μετρήσουμε τις μεταβολές της πνευμονικής πίεσεως και της πίεσεως ενσφηνώσεως κατά τη διάρκεια της ασκήσεως και να διαγνώσουμε αρχόμενη πνευμονική υπέρταση ή αρχόμενη κάμψη της αριστεράς. Τέλος μας δίνεται η δυνατότητα να μετρήσουμε εύκολα τον ΚΛΟΑ με τη μέθοδο του Fick ή με άλλες μεθόδους.

Η ΑΣΚΗΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Ο ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

Η διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας που περιορίζει την ικανότητα για άσκηση ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι η ελάττωση του MVV. Η ελάττωση του MVV συσχετίζεται με την αύξηση των βρογχικών αντιστάσεων, όπως αυτές εκφράζονται με τον FEV1 ($MVV = 35 \cdot FEV1$).

Πρέπει όμως να τονισθεί, ότι στους ασθενείς αυτούς, ο αερισμός κατά τη διάρκεια της άσκησης παραμένει στα προβλεπόμενα όρια (ή είναι ελαφρά αυξημένος) σε σχέση με το εκτελούμενο έργο (V_{cb}).

Επειδή η ικανότητα των ασθενών με ΧΑΠ να αυξάνουν τον VE είναι περιορισμένη, κάθε αιτία που αυξάνει τον αερισμό κατά τη διάρκεια εκτέλεσης δεδομένου έργου, προκαλεί και ελάττωση της ικανότητας για εκτέλεση μηχανικού έργου. Για παράδειγμα, η V_{O2} για την εκτέλεση συγκεκριμένου έργου είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ κατά 200 ml/min πάνω απ' αυτή ενός φυσιολογικού ατόμου που εκτελεί το ίδιο έργο. Η αύξηση οφείλεται στην αύξηση της κατανάλωσης O_2 από τους αναπνευστικούς μυς.

Το γεγονός αυτό περιορίζει την ικανότητα εκτέλεσης έργου μια και η αύξηση της V_{O2} απαιτεί και ανάλογη αύξηση του αερισμού και ταχύτερη προσέγγιση στην αναπνευστική οροφή (MVV) του ασθενούς. Το ίδιο μπορεί να συμβεί όταν η αύξηση του αερισμού προκαλείται από την αύξηση της V_{CO2} (γεύμα ή ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης) ή την ελάττωση της P_{aO_2} κατά τη διάρκεια της άσκησης (ερεθισμός περιφερικών χημειούποδοχέων). Κατά την άσκηση ασθενών με ΧΑΠ ο νεκρός χώρος αυξάνεται σημαντικά.

ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Σε φυσιολογικά άτομα οι αναπνευστικές ροές κατά τη διάρκεια της ήρεμης εκπνοής είναι πολύ μικρότερες απ' αυτές που το άτομο επιτυγχάνει κατά τη μέγιστη

εκπνευστική προσπάθεια. Έτσι, τα φυσιολογικά άτομα είναι σε θέση να ελαττώσουν κατά τη διάρκεια της άσκησης τον τελοεκπνευστικό όγκο του πνεύμονα (TEO), κάτω από το επίπεδο της FRC που έχουν κατά τη διάρκεια της ηρεμίας.

Η ελάττωση αυτή του πνευμονικού όγκου και η αρνητική πίεση που αναπτύσσεται στις κυψελίδες, υποβοηθεί την είσοδο του αέρα στους πνεύμονες μόλις χαλαρώσουν οι εκπνευστικοί μύες, δηλαδή στην αρχή της εισπνοής. Με τον τρόπο αυτό οι εκπνευστικοί μύες υποβοηθούν την εισπνοή.

Στους ασθενείς που παρουσιάζουν βρογχική απόφραξη, οι ροές κατά την ήρεμη εκπνοή πλησιάζουν αυτές που το άτομο μπορεί ν' αναπτύξει κατά τη διάρκεια μιας μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας. Αν λοιπόν κατά τη διάρκεια της άσκησης ελαττώσουν τον TEO, πρέπει να μετακινηθούν προς την περιοχή της καμπύλης ροής-όγκου όπου επικρατούν μικρές εκπνευστικές ροές και θ' αναγκασθούν ν' αυξήσουν σημαντικά τον εκπνευστικό χρόνο.

Το γεγονός θα προκαλέσει τελικά ελάττωση του VE. Για να διατηρηθεί ο αερισμός πρέπει οι ασθενείς ν' αυξήσουν τον TEO, ώστε να επωφεληθεί ο ασθενής με ΧΑΠ απ' τις αυξημένες ροές, που είναι δυνατόν ν' αναπτυχθούν σε μεγαλύτερους πνευμονικούς όγκους. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται δυναμική πνευμονική υπερδιάταση σε αντιδιαστολή με τη στατική υπερδιάταση που οφείλεται σε ελαττωμένη ελαστικότητα του πνεύμονα.

Η δυναμική υπερδιάταση έχει σημαντικές επιπτώσεις στους ασθενείς αυτούς. Καταργεί τη συμβολή των εκπνευστικών μυών στη διευκόλυνση της εισπνοής, ενώ οι εκπνευστικοί μύες λόγω της αύξησης του θωρακικού όγκου λειτουργούν κάτω από δυσμενείς συνθήκες.

Επίσης στο τέλος της εκπνοής οι δυνάμεις μέσα στις πνευμονικές κυψελίδες παραμένουν θετικές (ενδογενής θετική τελοεκπνευστική πίεση PEEP₁) γεγονός που

επιβαρύνει τους εισπνευστικούς μυς, που πρέπει πρώτα να εξουδετερώσουν το PEEP_i για να επιτύχουν μετακίνηση του αέρα από το στόμα στις κυψελίδες.

Τέλος, η μετακίνηση του αναπνεομένου όγκου κατά τη διάρκεια της άσκησης σε όγκους πλησιέστερα στην TLC, όπου η ενδοτικότητα του πνεύμονα είναι μικρότερη, έχει σαν αποτέλεσμα την μετακίνηση μικρότερου όγκου αέρα για δεδομένη εισπνευστική πίεση.

Στους ασθενείς με ΧΑΠ ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής οδηγεί σε παράταση του εκπνευστικού χρόνου, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του χρόνου της εισπνοής. Για να διατηρηθεί ένας δεδομένος αναπνεόμενος όγκος είναι ανάγκη ν' αυξηθεί σημαντικά η εισπνευστική ροή. Το πηλίκο του χρόνου εισπνοής προς την διάρκεια της αναπνοής (T_i/T_{tot}) συχνά ελαττώνεται κάτω από 0.2 και η διατήρηση της αναπνοής εξαρτάται από την λειτουργική επάρκεια των εισπνευστικών μυών και από τις εισπνευστικές αντιστάσεις.

Έτσι, η ελάττωση του (T_i/T_{tot}) είναι δυνατή σε ασθενείς με εμφύσημα που έχουν φυσιολογικές εισπνευστικές πνευμονικές αντιστάσεις, όχι όμως σε ασθενείς με βρογχίτιδα όπου οι εισπνευστικές αντιστάσεις είναι αυξημένες. Στους ασθενείς αυτούς ο αερισμός κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι σχετικά ελαττωμένος.

Κεφάλαιο 3.

Διαγνωστικοί αλγόριθμοι των εργομετρικών παραμέτρων

Μέγιστη άσκηση

Στο πρώτο ερώτημα που καλείται να απαντήσει ο γνωματεύων είναι εάν η δοκιμασία της άσκησης ολοκληρώθηκε με μέγιστη ή υπομέγιστη προσπάθεια του εξεταζόμενου. Τα κριτήρια μέγιστης προσπάθειας είναι τα παρακάτω:

- Εξάντληση του εξεταζόμενου
- Όχι παραπέρα αύξηση (plateau) της $\dot{V}O_2\max$
- $HR\max$ ή $V_E\max$ κοντά στις προβλεπόμενες μέγιστες τιμές
- Γαλακτικά $> 4 \text{ mM}$
- $RER > 1,20$

Εάν πληρούνται ένα από αυτά τα κριτήρια, η δοκιμασία θεωρείται μέγιστη.

Εκτίμηση αερόβιας ικανότητας για άσκηση

Το επόμενο ερώτημα είναι εάν η αερόβια ικανότητα του εξεταζόμενου είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη, κάτι το οποίο δείχνει η $\dot{V}O_2\max$. Η $\dot{V}O_2$ αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση του φορτίου έργου και μάλιστα, με σταθερό ρυθμό (8-10 ml/min/Watt). Προς το τέλος της δοκιμασίας, σε ανθρώπους που πραγματικά υπερβάλλουν εαυτόν, μπορεί να μην αυξάνεται πλέον (plateau). Εάν η $\dot{V}O_2\max > 84\%$ προβλ., τότε η αερόβια ικανότητα θεωρείται φυσιολογική.

Πολλοί προτιμούν να διορθώνουν την τιμή της $\dot{V}O_2\max$ διαιρώντας τη με το σωματικό βάρος και να την εκφράζουν σε $\dot{V}O_2\max/BW$, ενώ άλλοι σε METS, δηλαδή η $\dot{V}O_2\max/BW$ διαιρεμένη δια του 3,5 ($=\dot{V}O_2/BW$ σε ηρεμία). Εάν η $\dot{V}O_2\max$ είναι ελαττωμένη στη μέγιστη άσκηση του εξεταζόμενου, τότε πρέπει να βρεθεί ο παράγοντας που ευθύνεται για την ελαττωμένη αερόβια ικανότητα.

Πίνακας 3. Όρια φυσιολογικών τιμών των αποκρίσεων στην άσκηση

<u>Ανοχή στην άσκηση και αναερόβια ικανότητα</u>	
WRmax	> 80% προβλ.
VO ₂ max	> 84% προβλ.
AT	> 40% ηροβίϊ.
DVO ₂ /DWR	> 8.29 ml/min/Watt
<u>Απόκριση αναπνευστικού συστήματος</u>	
V _E max/MW	< 75%
Εφεδρείες αερισμού (BR=MVV-v _E max)	> 1 l
V _T /V _C (plateau V _T)	< 55%
V _T /I _C (plateau V _T)	< 80%
FR	< 60 αναπνοές/min
<u>Απόκριση ανταλλαγής αερίων</u>	
V _E /VCO ₂ @ AT	< 34
V _D /V _T	< 0.28
P _{a-ET} CO ₂	< 0
P _a O ₂	> 80 mmHg
AaDO ₂	< 35 mmHg
S _p O ₂	> 90%
AS _p O ₂	< 4%
<u>Απόκριση καρδιαγγειακού συστήματος</u>	
HRmax	> 90% προβλ. (220-ηλικία)
Εφεδρείες καρδιακής συχνότητας (HRR)	< 15 σφύξεις/min
VO ₂ /HR (plateau O ₂ -pulse)	> 80% προβπ.
ΑΠ	< 220/90 mmHg
ΗΚΓφημα	Φλεβ. ταχυκαρδία

0 αναερόβιος ουδός (AT)

Είναι η $\dot{V}O_2$, από το επίπεδο της οποίας και μετά συμβάλλει και ο αναερόβιος μεταβολισμός στον ανεπαρκή πλέον αερόβιο για να συνεχισθεί η άσκηση. Ο AT βρίσκεται κλασικά από το διάγραμμα $\dot{V}O_2$ - $\dot{V}CO_2$ (V-slope method) και αντιστοιχεί στο σημείο όπου η αποβολή του CO_2 αυξάνεται με ταχύτερο ρυθμό από ότι η πρόσληψη του O_2 , παράγονται γαλακτικά, παρατηρείται μεταβολική οξέωση και ο αερισμός αυξάνει με πιο ταχύ ρυθμό από ότι προηγουμένως, διότι εκτός από την ταχέως αυξανόμενη παραγωγή CO_2 πρέπει να αντισταθμίσει και τη μεταβολική οξέωση.

Η gold standard μέτρηση του AT είναι επεμβατική (μέτρηση γαλακτικών και διττανθρακικών του αίματος), αλλά στην πράξη ο υπολογισμός γίνεται με την V-slope μέθοδο. Σε υγιείς ο AT είναι > 40% της προβλεπόμενης $\dot{V}O_{2max}$ αλλά σε αθλητές με υψηλή αερόβια ικανότητα βρίσκεται σε πολύ υψηλότερα επίπεδα. Ο AT αντανακλά κυρίως την επάρκεια της καρδιαγγειακής προσφοράς σε O_2 , αλλά και δευτερευόντως την εξαγωγή και τη χρήση του O_2 στους περιφερικούς μύες. Ο ελαττωμένος AT (<40%) σημαίνει καρδιαγγειακή διαταραχή (καρδιά, πνευμονική κυκλοφορία, περιφερική συστηματική κυκλοφορία).

Εκτίμηση απόκρισης αερισμού, τύπου αναπνοής και νεκρού χώρου

Η αύξηση του ολικού πνευμονικού αερισμού (\dot{V}_E) κατά τη διάρκεια της άσκησης επιτυγχάνεται αρχικά με την αύξηση του αναπνεόμενου όγκου (που φθάνει σε μία μέγιστη τιμή plateau, φυσιολογική τιμή < 55% VC ή < 80% 10 πέραν της οποίας δεν αυξάνει, γιατί δεν το επιτρέπουν οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού. Αργότερα, σχεδόν αποκλειστικά, αυξάνεται η αναπνευστική συχνότητα (φυσιολογική τιμή < 60 αναπνοές/λεπτό).

Η αύξηση του αερισμού είναι αρχικά γραμμική και ακολουθεί το ρυθμό αύξησης της $\dot{V}O_2$ και της $\dot{V}CO_2$. Προς το τέλος όμως της άσκησης και μετά τον AT η αύξηση του \dot{V}_E γίνεται πιο απότομη και ακολουθεί την αύξηση της $\dot{V}CO_2$. Σε φυσιολογικούς εξεταζόμενους, ο μέγιστος αερισμός στο τέλος της άσκησης ($\dot{V}E_{max}$) δεν υπερβαίνει

το 75% του μέγιστου εκούσιου αερισμού ($MW=35 \times FEV_1$), που σημαίνει ότι το υπόλοιπο ποσοστό του MVV, δηλαδή οι εφεδρείες αερισμού (breathing reserve, $BR = MVV - VE_{max}$), είναι επαρκές ($BR > 25\% MVV$, $BR > 11 L/min$). Επομένως, το αναπνευστικό σύστημα δεν αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την άσκηση των υγιών ατόμων.

Όταν ο VE_{max} είναι σε επίπεδα μεγαλύτερα από τα προαναφερθέντα και συνεπώς, υπάρχουν μικρές ή καθόλου εφεδρείες αερισμού στο τέλος της άσκησης, τότε θεωρείται ότι το αναπνευστικό σύστημα πάσχει και είναι υπεύθυνο για τη μειωμένη αερόβια ικανότητα του ασθενούς (π.χ. ΧΑΠ, ίνωση κ.λπ.).

Εάν είναι αυξημένη η κλίση αύξησης του αερισμού (σχέση $V_E - VO_2$), τότε υποδηλώνεται η ανάγκη για υπερβολικό αερισμό στο δεδομένο επίπεδο άσκησης. Παρατηρείται σχεδόν σε όλες τις καρδιο-αναπνευστικές παθήσεις, άρα δεν έχει διαγνωστική αξία. Σχετικός υπεραερισμός, δηλαδή αυξημένες απαιτήσεις αερισμού για το δεδομένο επίπεδο άσκησης, παρατηρούνται και στην ΧΑΠ, αλλά και σε καρδιακή νόσο (π.χ. μιτροειδοπάθεια), όπως και σε μεταβολικές καταστάσεις (υπερθυρεοειδισμός, μεταβολική οξέωση).

Αυτή η αύξηση του ολικού αερισμού αντανακλά κυρίως, την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού, με στόχο, όπως προαναφέρθηκε, την ομοιοστάση της ανταλλαγής των αερίων, παρά τις διογκωμένες μεταβολικές απαιτήσεις της άσκησης (μεγάλες αυξήσεις της κατανάλωσης O_2 και της παραγωγής CO_2). Προς αυτή την κατεύθυνση η φυσιολογική απάντηση του νεκρού χώρου είναι η ελάττωση της σχέσης VD/VT σε επίπεδα $< 0,28$, η οποία σε μέγιστη άσκηση φθάνει και σε επίπεδα 0,10-0,15.

Η παθολογική απάντηση του νεκρού χώρου (όχι μεγάλη ελάττωση ή ακόμα και αύξηση) μπορεί να σημαίνει είτε σοβαρή ανομοιογένεια του αερισμού με πολλές λειτουργικές μονάδες, με υψηλή σχέση V/Q (π.χ. ΧΑΠ) είτε τύπο αναπνοής με μικρό όγκο και μεγάλη συχνότητα (π.χ. ίνωση) είτε τέλος, πνευμονική αγγειακή νόσο με

απόφραξη ή καταστροφή μεγάλου τμήματος του πνευμονικού τριχοειδικού δικτύου.

Η σχέση T_i/T_{tot} φυσιολογικά παραμένει σταθερή (0,40-0,50) κατά τη διάρκεια της άσκησης, ανεξάρτητα από την αναπνευστική συχνότητα. Εάν αυξάνεται σταδιακά, σημαίνει ότι απαιτείται περισσότερος χρόνος για εισπνοή (π.χ. αυξημένη ελαστικότητα σε ίνωση, πνευμονικό οίδημα κ.λπ.). Εάν ελαττώνεται σταδιακά, τότε απαιτείται περισσότερος χρόνος για εκπνοή (αυξημένες αντιστάσεις ή δυναμική σύγκλιση των αεραγωγών λόγω της χαμηλής ελαστικότητας, π.χ. άσθμα, ΧΑΠ).

Εκτίμηση ανταλλαγής αερίων

Τα αέρια του αίματος (P_aO_2 , P_aCO_2) οφείλουν να μη μεταβάλλονται στη διάρκεια της άσκησης και εξαρτώνται από την ισορροπία αφενός μεταξύ της αύξησης του κυψελιδικού αερισμού και της πνευμονικής αιμάτωσης και αφετέρου της αύξησης των μεταβολικών αναγκών. Μόνο στο τέλος της εξαντλητικής άσκησης μπορεί να παρουσιαστεί υποκαπνία και αναπνευστική αλκάλωση, με σκοπό την αντιρρόπηση της μεταβολικής οξέωσης λόγω της συσσώρευσης γαλακτικών.

Φυσιολογικά, η σχέση V/Q στις διάφορες περιοχές των πνευμόνων ομοιογενοποιείται και η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά (A_aDO_2) αυξάνεται, αλλά όχι πάνω από την τιμή των 35 mmHg. Σε ασθενείς με εμφύσημα, ίνωση ή πνευμονική αγγειακή νόσο, η P_aO_2 ελαττώνεται και η A_aDO_2 αυξάνεται παθολογικά στην άσκηση. Αυτό οφείλεται στην ανομοιογένεια V/Q , στη διαταραχή της διάχυσης και στη χαμηλή PO_2 του μικτού φλεβικού αίματος.

Επίσης, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλή καρδιακή παροχή μπορεί να παρουσιαστεί υποξαιμία στην άσκηση, κυρίως λόγω του ελαττωμένου P_vO_2 και του πιθανού πνευμονικού οιδήματος. Σε αθλητές επίσης, έχει περιγραφεί υποξαιμία στο τέλος κοπιώδους άσκησης, η οποία έχει αποδοθεί σε αρχόμενο διάμεσο οίδημα ή και σε υποκλινική κυψελιδική αιμορραγία λόγω της ρήξεως των τριχοειδών της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Συνήθως όμως, αυτές τις μεταβολές της οξυγόνωσης δεν τις ανιχνεύουμε με

την εξέταση των αερίων του αίματος, αλλά με την απλή οξυμετρία. Για να θεωρηθεί σημαντικός ο οξυαιμοσφαιρινικός αποκορεσμός και να μην αποδοθεί σε απλή μετατόπιση της καμπύλης διάστασης της HbO₂ προς τα δεξιά λόγω οξέωσης και αυξημένης θερμοκρασίας, πρέπει ο S_pO₂ < 90% ή η ελάττωση του S_pO₂ σε σχέση με την τιμή πριν την άσκηση να είναι > 4%.

Η P_{a-ET}CO₂ είναι μία άλλη μέτρηση που δείχνει V/Q διαταραχή και φυσιολογικά πρέπει να είναι ελαφρώς αρνητική στην άσκηση (-3 ή -4 mmHg). Εάν είναι θετική (> 0), τότε υποδηλώνει αυξημένο αερισμό του νεκρού χώρου και συνήθως συνυπάρχει με παθολογική απάντηση V_D/V_T. Το αναπνευστικό ισοδύναμο του CO₂ (V_E/VCO₂) αποτελεί έναν καλό δείκτη της ομοιογένειας και της επάρκειας του αερισμού. Φυσιολογικά, το V_E/VCO₂ στην αρχή της άσκησης ελαττώνεται, φθάνει στη χαμηλότερη τιμή του (ναδίρ) περίπου στο επίπεδο του αναερόβιου ουδού (AT) και κατόπιν, αυξάνει προς το πέρας της άσκησης, γιατί αρχίζει η αναπνευστική αντιρρόπηση για την αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης.

Η τιμή αυτή του V_E/VCO₂ @ AT χρησιμοποιείται ως δείκτης επάρκειας του αερισμού και η φυσιολογική τιμή της είναι < 34. Υψηλότερες τιμές από αυτήν μπορεί να οφείλονται είτε σε αυξημένο νεκρό χώρο λόγω της διαταραχής V/Q (και συνοδεύεται από παθολογική απάντηση του V_D/V_T, αυξημένη P_{a-ET}CO₂ και κ.φ. ή αυξημένη τιμή P_aCO₂ είτε σε κυψελιδικό υπεραερισμό λόγω της αυξημένης ώσης του αναπνευστικού κέντρου, της αυξημένης δραστηριότητας των μηχανοϋποδοχέων και της υποξαιμίας και συνοδεύεται από ελαττωμένη P_aO₂

Εκτίμηση της απόκρισης του καρδιαγγειακού συστήματος

Κατά την άσκηση, οι ανάγκες για πολύ αυξημένη μεταφορά O_2 από τους πνεύμονες προς την περιφέρεια και για πολύ αυξημένη αποβολή CO_2 από την περιφέρεια προς τους πνεύμονες εξυπηρετούνται από την αύξηση της καρδιακής παροχής. Η φυσιολογική αύξηση της καρδιακής παροχής στην άσκηση επιτυγχάνεται με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας (HR) και την αύξηση του όγκου παλμού (SV).

Η φυσιολογική χρονότροπη απάντηση στην άσκηση (αύξηση HR) είναι η γραμμική αύξηση της καρδιακής συχνότητας έως μία μέγιστη προβλεπόμενη τιμή, η οποία αδρά υπολογίζεται ως 220-ηλικία. Η φυσιολογική απάντηση της καρδιακής συχνότητας είναι να αυξηθεί γραμμικά έως $> 90\%$ της προβλεπόμενης HR_{max} , έτσι ώστε στο τέλος της άσκησης οι εφεδρείες της καρδιακής συχνότητας (Heart rate reserve, $HRR = \text{προβλ. } HR_{max} - HR_{max}$) να είναι < 15 bpm.

Εάν στο τέλος της άσκησης οι εφεδρείες της καρδιακής συχνότητας είναι μεγάλες, τότε πρόκειται για υπο-μέγιστη προσπάθεια, πνευμονοπάθεια που περιορίζει την άσκηση, φάρμακα (β -blockers), σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, διακοπή της άσκησης λόγω στηθάγχης και χωλότητα.

Η κλίση της αύξησης της HR (σχέση $HR-VO_2$) έχει επίσης σημασία, καθώς η απότομη αύξηση της καρδιακής συχνότητας είναι παθολογικό εύρημα που μπορεί να σημαίνει κακή φυσική κατάσταση, έως και καρδιαγγειακή νόσο, με αδυναμία αύξησης του όγκου παλμού, μιτροειδοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική αγγειακή νόσο, καθώς και άλλες καταστάσεις που συνδυάζονται με κακή οξυγόνωση του αίματος (υποξαιμία, αναιμία κ.λπ.).

Ο όγκος παλμού, όπως φαίνεται στην Εικόνα 11, αυξάνεται γραμμικά στην αρχική φάση της άσκησης, αλλά αργότερα φθάνει μία μέγιστη tr^1 (plateau), μετά την οποία η αύξηση της καρδιακής παροχής επιτυγχάνεται αποκλειστικά με την αύξηση της HR. Εάν η εργοσπιρομετρία δεν έχει επεμβατικές μετρήσεις, όπως συνήθως συμ-

βαίνει, την απάντηση του SV την αντιλαμβανόμαστε από τον παλμό οξυγόνου (oxygen pulse = V_{O_2}/HR), ο οποίος αντανakλά τη μεταφορά του O_2 με κάθε καρδιακή σφύξη. Εάν εφαρμόσουμε την εξίσωση του Fick: $V_{O_2} = (C_aO_2 - C_vO_2) \times Q = (C_aO_2 - C_vO_2) \times HR \times SV$ και επομένως, $V_{O_2}/HR = (C_aO_2 - C_vO_2) \times SV$.

Επομένως, ο παλμός O_2 είναι ένας δείκτης του όγκου παλμού και της χρησιμοποίησης οξυγόνου στην περιφέρεια (oxygen extraction). Φυσιολογικά, στο τέλος της μέγιστης άσκησης πρέπει ο παλμός O_2 να έχει φθάσει σε τιμή plateau > 80% της προβλεπόμενης τιμής.

Η αύξηση της καρδιακής παροχής, εκτός από την αύξηση του SV και της HR, εξυπηρετείται και από τη βαθμιαία αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στη διάρκεια της ερ-γασπιρομετρίας (ινότροπη απάντηση της καρδιάς στην άσκηση), η οποία αντανakλά την αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, ώστε να είναι αυτό ικανό να αντλήσει μεγαλύτερο όγκο αίματος (αυξημένος SV) σε μικρότερο χρόνο (αύξηση HR). Η διαστολική ΑΠ φυσιολογικά πρέπει είτε να ελαττωθεί λίγο (λόγω της περιφερικής αγγειοδιαστολής) είτε να παραμείνει σταθερή. Τα όρια της ΑΠ στο τέλος της άσκησης πρέπει να είναι < 220/90 mmHg.

Η μόνη φυσιολογική απάντηση του ΗΚΓφήματος είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία. Οποιαδήποτε εμφάνιση αρρυθμίας ή διαταραχής του διαστήματος ST και του κύματος T είναι παθολογική και η άσκηση πρέπει να διακοπεί.

Αίτια διακοπής της άσκησης

Οι περισσότερες μέγιστες δοκιμασίες άσκησης τερματίζονται λόγω κάποιου συμπτώματος που αναφέρει ο ασθενής. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η δύσπνοια, η κόπωση των κάτω άκρων και το προκάρδιο άλγος στηθαγχικού τύπου. Το υποκειμενικό αίσθημα της δύσπνοιας ποσοτικοποιείται στο τέλος της άσκησης, συνήθως με την τροποποιημένη κλίμακα Borg (Πίνακας 11), που είναι η πλέον δημοφιλής, καθώς και με οπτικές αναλογικές κλίμακες (visual-analog scales, VAS).

Πίνακας 4. Ποσοτικοποίηση της δύσπνοιας με την τροποποιημένη κλίμακα Borg

0.....	Καθόλου δύσπνοια
1.....	Πολύ ήπια
2.....	Ήπια
3.....	Μέτρια
4.....	Κάπως σοβαρή
5.	Σοβαρή
6,	
7.	Πολύ σοβαρή
8.	
9.	Πάρα πολύ μεγάλη
10.	Μέγιστη

Περιορισμός της άσκησης

Η εξάντληση των ορίων του καρδιαγγειακού συστήματος περιορίζει την άσκηση σε υγιείς εξεταζόμενους, δεδομένου ότι εξαντλούνται όλες οι δυνατότητες αύξησης της προσφοράς και της χρήσης O_2 στην περιφέρεια. Αντίθετα, οι εφεδρείες **αερισμού** είναι επαρκείς και δεν υφίστανται διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων, δηλαδή το αναπνευστικό σύστημα δεν προσεγγίζει τα όρια του και δεν περιορίζει την άσκηση σε υγιείς ανθρώπους.

Σε ασθενείς με ελαττωμένη VO_{2max} οι περιοριστικοί παράγοντες της άσκησης είναι τρεις:

- **Καρδιαγγειακό σύστημα (καρδιά, πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία, αίμα π.χ. αναιμία)**
- **Αναπνευστικό σύστημα (μηχανικός περιορισμός, ανταλλαγή αερίων)**
- **Περιφερικό μυϊκό σύστημα.**

Στους περισσότερους ασθενείς, όμως, η δυσλειτουργία περισσότερων του ενός, συστημάτων ενδέχεται να περιορίζει την άσκηση, π.χ. σε ασθενή με ΧΑΠ και χρόνια πνευμονική καρδιά. Στο τέλος της άσκησης μπορεί να συνυπάρχουν περιορισμός από το αναπνευστικό σύστημα (μειωμένος V_{Emax} , αυξημένη σχέση V_{Emax}/MVV , οξυαιμοσφαιρινικός αποκορεσμός), από το καρδιαγγειακό σύστημα (αύξηση κλίσης $HR-VO_{2max}$, ελαττωμένος παλμός O_2) αλλά και από το περιφερικό μυϊκό σύστημα λόγω της κακής φυσικής κατάστασης (deconditioning).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Ακολούθως θα παρουσιαστούν 2 χαρακτηριστικές περιπτώσεις ασθενών που υποβλήθηκαν σε εργοσπιρομετρία στο Εργαστήριο Λειτουργίας Αναπνοής καθώς και η γνωμάτευση αυτών.

Περίπτωση ασθενούς 1.

Πρόκειται για άνδρα ασθενή ηλικίας 37 ετών, πρώην καπνιστή, δημοσιογράφο, με ύψος 1.84 μ. και βάρος 76 κιλά, ο οποίος πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπεία για γνωστή νόσο και προσέρχεται για λειτουργική εκτίμηση *on* πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για συμπτώματά του είναι προοδευτικά αυξανόμενη δύσπνοια προσπαθείας και συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού. Υποβάλλεται σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας και καρδιολογικό έλεγχο και τέλος, σε εργοσπιρομετρία.

Η εργοσπιρομετρία έγινε σε κυλιόμενο τάπητα και το πρωτόκολλο άσκησης ήταν το τροποποιημένο Bruce. Η διάρκεια της δοκιμασίας ήταν 9:20 min και ο ασθενής σταμάτησε λόγω δύσπνοιας (Borg 7) στο στάδιο 4 του τροποποιημένου πρωτοκόλλου (ταχύτητα 4,0 km/h, κλίση 12%).

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε μέγιστη δοκιμασία άσκησης (εξάντληση + κριτήρια αερισμού & καρδιακής συχνότητας). Παρουσίασε σοβαρή ελάττωση της αερόβιας ικανότητας ($\dot{V}O_2\max$ 31% προβλ.), με απροσδιόριστο AT λόγω πρώιμου τερματισμού της άσκησης από σοβαρή δύσπνοια.

Η απόκριση του αναπνευστικού συστήματος ήταν παθολογική. Ο $\dot{V}_{E\max}$ έφθασε σε υψηλά επίπεδα (104% του MVV), με αυξημένη κλίση $\dot{V}_E-\dot{V}O_2$ και χωρίς καθόλου εφεδρείες αερισμού. Η ελάττωση της χρονικής σχέσης η T_{tot} κατά τη διάρκεια της άσκησης δείχνει την προσπάθεια παράτασης του χρόνου εκπνοής. Από τις διαδοχικές καμπύλες ροής - όγκου φαίνεται ότι υφίσταται περιορισμός της εκπνευστικής ροής, ενώ παρατηρήθηκε σοβαρός οξυαιμοσφαιρινικός αποκορεσμός

(86%), ο οποίος μαζί με την παθολογική απάντηση του νεκρού χώρου υποδηλώνει διαταραχή αερισμού/αιμάτωσης.

Η ινότροπη απάντηση της ΑΠ στην άσκηση ήταν φυσιολογική, ενώ και η χρονότροπη απάντηση κυμάνθηκε εντός των προβλεπόμενων ορίων (HRmax 90% προβλ.), με αυξημένη όμως κλίση ανόδου. Το ΗΚΓφημα δεν παρουσίασε σημεία ισχαιμίας ή αρρυθμίας. Ο παλμός οξυγόνου ήταν σοβαρά ελαττωμένος (35% προβλ.), αλλά, δεδομένου ότι η υπόλοιπη απόκριση του καρδιαγγειακού συστήματος κρίνεται φυσιολογική, μπορεί να αποδοθεί στην ελαττωμένη χρήση O_2 στην περιφέρεια λόγω της κακής λειτουργικής κατάστασης των περιφερικών μυών.

Συμπερασματικά, η εργοσπιρομετρία είναι δηλωτική σοβαρότατης αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και δευτερευόντως κακής φυσικής κατάστασης (deconditioning) Ο ασθενής πραγματικά έπασχε από εμφύσημα λόγω συγγενούς έλλειψης α_1 -αντιθρυψίνης και επρόκειτο να αρχίσει θεραπεία με Prolastin.

Περίπτωση ασθενούς 2

Πρόκειται για άνδρα ασθενή ηλικίας 69 ετών, πρώην καπνιστή, έμπορο, με ύψος 1.73 μ. και βάρος 80 κιλά, ο οποίος πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για γνωστή νόσο και προσέρχεται για προεγχειρητική λειτουργική εκτίμηση. Τα συμπτώματά του είναι προοδευτικά αυξανόμενη δύσπνοια προσπάθειας, συχνά επεισόδια στηθάγχης και ζάλη στην κόπωση.

Η εργοσπιρομετρία έγινε σε εργομετρικό ποδήλατο με μηχανική πέδηση και το πρωτόκολλο άσκησης ήταν βαθμιαία αυξανόμενο φορτίο έργου (10 Watts/min). Η διάρκεια της δοκιμασίας ήταν 5:49 min και ο ασθενής σταμάτησε λόγω δύσπνοιας (Borg 8) και προκάρδιου άλγους στα 50 Watts.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε μέγιστη δοκιμασία άσκησης (κριτήριο RER), που διεκόπη λόγω ΗΚΓφικών ευρημάτων και εμφάνισης προκάρδιου άλγους.

Παρουσίασε σοβαρή ελάττωση της αερόβιας ικανότητας (V_{O_2max} 30% προβλ.) με ελαττωμένο AT (27% προβλ. V_{O_2max}). Η απόκριση του αερισμού ήταν μάλλον φυσιολογική. Ο V_{Emax} έφθασε σε κ.φ. επίπεδα (63% του MVV) με καταλειπόμενες εφεδρείες αερισμού 22.8 lt.

Από τις διαδοχικές καμπύλες ροής - όγκου δε φαίνεται να υφίσταται περιορισμός της εκπνευστικής ροής, ενώ δεν παρατηρήθηκε οξυαιμοσφαιρινικός αποκορεσμός και η απάντηση του νεκρού χώρου ήταν μάλλον φυσιολογική. Ο δείκτης V_E/V_{CO_2} @ AT κυμάνθηκε σε κ.φ. επίπεδα, δείχνοντας επάρκεια αερισμού

Ο τύπος της αναπνοής, όμως, ήταν παθολογικός (rapid shallow breathing) και σε συνδυασμό με την αύξηση της σχέσης T , T_{tot} μπορεί να υποδηλώνει αύξηση της ελαστικότητας του πνεύμονα κατά τη διάρκεια της άσκησης (αύξηση stiffness ?).

Η ινότροπη απάντηση της ΑΠ στην άσκηση ήταν παθολογική (230/110), ενώ και η χρονότροπη απάντηση ήταν υποτονική (62%), υποδηλώνοντας χρονότροπη δυσλειτουργία και αδυναμία αύξησης της καρδιακής συχνότητας.

Ο παλμός οξυγόνου ήταν σοβαρά ελαττωμένος (49% προβλ.) και, δεδομένου ότι η υπόλοιπη απόκριση του καρδιαγγειακού συστήματος κρίνεται παθολογική, μπορεί να αποδοθεί στην αδυναμία αύξησης του όγκου παλμού. Το ΗΚΓφημα παρουσίασε σημεία ισχαιμίας του κατώτερου τοιχώματος.

Συμπερασματικά, η εργοσπιρομετρία είναι δηλωτική καρδιαγγειακής νόσου, με πιθανή εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Ο ασθενής πραγματικά έπασχε από ανεπάρκεια αορτής και στεφανιαία νόσο 2 αγγείων και επρόκειτο να υποβληθεί σε αντικατάσταση βαλβίδας και bypass.

4ο Κεφάλαιο

Η παθοφυσιολογία του αναπνευστικού μετεγχειρητικά

Οι επιπλοκές από το αναπνευστικό αποτελούν μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας μετά από σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις και το συχνότερο αίτιο μετεγχειρητικών θανάτων σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Το 6 έως 10% των υγιών ατόμων που χειρουργούνται προγραμματισμένα (μη επείγοντα χειρουργεία) θα εμφανίσουν επιπλοκές από το αναπνευστικό.

Μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος στις επεμβάσεις θώρακος και άνω κοιλίας. Η επίπτωση των επιπλοκών είναι μικρότερη στις επεμβάσεις ελάσσονος πυέλου και σχεδόν ανύπαρκτη για άλλες επεμβάσεις. Όπως θα δούμε πιο κάτω, οι επιπλοκές είναι συχνότερες σε πάσχοντες από ΧΑΠ, στους ηλικιωμένους, σε καπνιστές και σε παχύσαρκους ασθενείς.

Από τη χειρουργική επέμβαση και την αναισθησία επηρεάζεται η μηχανική του αναπνευστικού συστήματος και η ανταλλαγή των αερίων. Επίσης έχουμε καταστολή του κέντρου της αναπνοής και μεταβολές στους μηχανισμούς άμυνας του πνεύμονα (βήχας, βλενο-κροσσωτή κάθαρση).

Οι κυριότερες μεταβολές στην πνευμονική λειτουργία είναι οι κάτωθι:

- 1. Μείωση πνευμονικών όγκων**
- 2. Διαφραγματική δυσλειτουργία**
- 3. Διαταραχές ανταλλαγής αερίων**
- 4. Καταστολή του αναπνευστικού κέντρου**
- 5. Ανεπαρκής βήχας**

Όσον αφορά τη μηχανική του αναπνευστικού, οι παθοφυσιολογικές μεταβολές προκαλούν κυρίως περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια, με μείωση της ζωτικής

χωρητικότητας (VC), κυρίως άμεσα μετεγχειρητικά (μέσα στις 4 πρώτες ώρες). Αυτή η μείωση διαρκεί 3 έως 5 ημέρες και επανέρχεται εντός 10 ημερών. Επίσης, προκαλείται μείωση του FEV1, μείωση της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC) και της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC), ενώ ο υπολειπόμενος όγκος (RV) δε μεταβάλλεται.

Ἡ μείωση της FRC ακολουθεί την πτώση της VC, η δε χαμηλότερη τιμή της παρατηρείται στο πρώτο 24ωρο και συνοδεύεται από σημαντικού βαθμού υποξυγοναιμία. Στους περισσότερους ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο, οι μεταβολές της VC και της FRC δεν αποτελούν αίτιο κλινικά σημαντικών προβλημάτων. Σε ασθενείς όμως με προϋπάρχουσα παθολογία εκ των πνευμόνων, οι μεταβολές αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια.

Μετεγχειρητικό περιοριστικό σύνδρομο

Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση του μετεγχειρητικού περιοριστικού συνδρόμου είναι:

- η μυϊκή αδυναμία και ο μειωμένος μυϊκός τόνος μετά την αναισθησία
- οι μεταβολές στην μορφολογία και την κίνηση του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος (κεφαλική μετατόπιση του διαφράγματος).
- η ελάττωση της διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου,
- η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης που οφείλεται στην πάρεση του εντέρου και τη συσσώρευση αίματος στην κοιλιά,
- ο μετεγχειρητικός πόνος (από την τομή) που προκαλεί ελάττωση της ικανότητας για βήχα και αποβολή των εκκρίσεων και οδηγεί σε αύξηση του όγκου σύγκλεισης των αεραγωγών και μείωση της FRC. Όταν η τιμή της FRC πέσει κάτω από την τιμή της χωρητικότητας σύγκλεισης (CC), μεγαλώνει η κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά οξυγόνου, ιδίως σε καπνιστές,
- η διαταραχή του surfactant και η επακόλουθη μείωση της διατασιμότητας του

πνεύμονα,

- η αύξηση του εξωαγγειακού υγρού των πνευμόνων, με αποτέλεσμα μείωση της διατασιμότητας,
- ο λαρυγγόσπασμος, που μπορεί να συμβεί κατά την αποσωλήνωση, και προκαλεί αύξηση των αντιστάσεων και
- η μείωση των διαστάσεων των αεραγωγών με συνακόλουθη αύξηση των αντιστάσεων.

Όσον αφορά την ανταλλαγή των αερίων, υπάρχει μετεγχειρητική υποξαιμία, τα αίτια και οι μηχανισμοί της οποίας είναι η διαταραχή της σχέσης αερισμού -αιμάτωσης (V/Q) και η ανάπτυξη ενδο-πνευμονικής παράκαμψης (shunt).

Οι μεγαλύτερες τιμές της CC, της FRC και του TV σημαίνει ότι έχουμε περιοχές των πνευμόνων που αιματώνονται, αλλά δεν αερίζονται (ατελεκτασία). Η σχέση μεταξύ FRC, CC και TV διαταράσσεται ακόμη περισσότερο σε διάφορες καταστάσεις όπως η ύπτια θέση επί παχυσαρκίας, η κύηση, το άλγος και η γενική αναισθησία, είτε λόγω μείωσης της FRC ή λόγω αύξησης της CC.

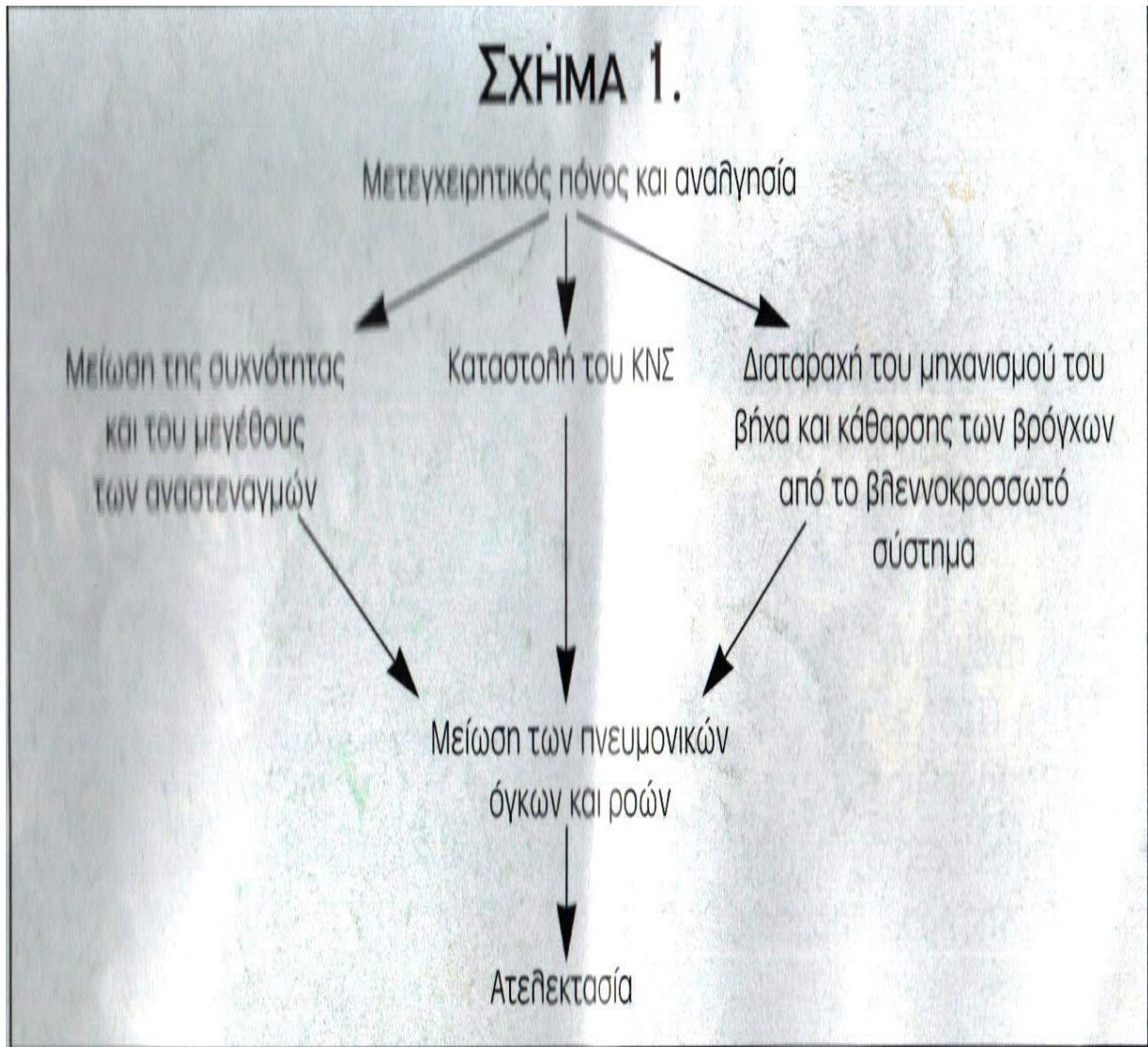
Οι καταστάσεις με αλληλεπίδραση FRC και CC είναι οι κάτωθι:

Μείωση FRC

1. Ύπτια θέση
2. Παχυσαρκία
3. Κύηση
4. Γενική αναισθησία
5. Κοιλιακό άλγος

Αύξηση CC

1. Μεγάλη ηλικία
2. Κάπνισμα
3. ΧΑΠ
4. Πνευμονικό οίδημα



Σχήμα 2. Ο κλασικός μηχανισμός της ατελεκτασίας μετεγχειρητικά

Οι πνευμονικές επιπλοκές

Άλλες αιτίες που προκαλούν μετεγχειρητική υποξαιμία είναι το πνευμονικό οίδημα (καρδιογενές και μη), η πνευμονική εμβολή, ο βρογχόσπασμος και ο μετεγχειρητικός πόνος. Το περιοριστικό σύνδρομο και η υποξαιμία ευθύνονται για τη δημιουργία του κατάλληλου υποστρώματος που οδηγεί στην εμφάνιση πνευμονικών επιπλοκών.

Οι συνηθέστερες πνευμονικές επιπλοκές είναι

- 1. η ατελεκτασία,**
- 2. οι λοιμώξεις (πνευμονία),**
- 3. η παρόξυνση χρόνιας υποκείμενης νόσου,**
- 4. η παρατεταμένη μηχανική αναπνοή και η πνευμονική εμβολή.**

Οι επιπλοκές αφορούν όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις. Στη χειρουργική θώρακος έχουμε επιπλέον

- 1. βλάβες του φρενικού,**
- 2. βρογχοπλευρικά συρίγγια,**
- 3. λοιμώξεις στέρνου, μεσοθωρακίου και**
- 4. αιμορραγία αναστομώνσεων.**

Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση πνευμονικών μετεγχειρητικών επιπλοκών περιλαμβάνουν

1. Προεγχειρητικούς παράγοντες όπως: χρόνια πνευμονική νόσος (ΧΑΠ), περιοριστική νόσος (όπως σαρκοείδωση, ιδιοπαθή ίνωση, κυφοσχολίωση, μυασθένεια), το κάπνισμα, η κακή γενική κατάσταση του ασθενούς με υποθρεψία, η ηλικία, η παχυσαρκία και το ιστορικό λοίμωξης του αναπνευστικού.
2. Διεγχειρητικούς παράγοντες, όπως το είδος της αναισθησίας, το χειρουργικό πεδίο και η τομή.
3. Μετεγχειρητικούς παράγοντες, όπως η παρατεταμένη ακινητοποίηση και η μη κατάλληλη αναλγησία.

Όσον αφορά τις μετεγχειρητικές ατελεκτασίες, αυτές εμφανίζονται κυρίως στην ακτινογραφία θώρακος στις βάσεις των πνευμόνων (υπομηματικές, δισκοειδείς, τμηματικές, λοβώδεις). Η χρήση της CT έχει δείξει ύπαρξη ατελεκτασικών περιοχών σε ποσοστό 90% των χειρουργικών ασθενών χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο και μάλιστα, άμεσα κατά την εισαγωγή της αναισθησίας.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ατελεκτασίας προέρχονται από τη μείωση των πνευμονικών όγκων και ροών (Σχήμα 2). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η μετεγχειρητική πνευμονία αφορά περίπου το 15% των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και ότι η πνευμονική θρομβοεμβολική νόσος το 15% των θανάτων στη μετεγχειρητική περίοδο.

Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται στη θρομβοεμβολική νόσο είναι

1. η μεταβολή στην πήκτικότητα του αίματος λόγω της επέμβασης αλλά και
2. της νεοπλασίας,
3. η βλάβη του αγγειακού τοιχώματος και

4. η παρατεταμένη ακινησία των χειρουργημένων ασθενών .

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες της πνευμονίας περιλαμβάνουν την

1. ηλικία,
2. το επίπεδο συνείδησης,
3. τη λήψη φαρμάκων κ λ π .

Όλα αυτά δείχνουν πόσο απαραίτητος είναι ο σχεδιασμός της μετεγχειρητικής φροντίδας και παρακολούθησης των ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργείο και πόσο επίσης απαραίτητος είναι ο προεγχειρητικός έλεγχος και η θεραπεία για να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης επιπλοκών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Εισαγωγή

Την τελευταία δεκαετία, η καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία άσκησης (Cardiopulmonary exercise testing -CPET), έχει καθιερωθεί σαν ένα αναπόσπαστο μέρος της προ-εγχειρητικής εκτίμησης των υποψηφίων ασθενών για θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις όπως η εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος στους πάσχοντες από μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ).

Πρόκειται για υψηλής τεχνολογίας δοκιμασία άσκησης, με ενσωματωμένο αναλυτή οξυγόνου (βλέπε γενικό μέρος). Μετρώντας την κατανάλωση O₂ στην μέγιστη άσκηση και στο αναερόβιο κατώφλι, αναδεικνύονται διαταραχές στην μεταφορά και απόδοσή του οξυγόνου στους ιστούς. Οι διαταραχές αυτές έχουν συσχετισθεί με την μετεγχειρητική θνητότητα και θνησιμότητα αλλά και με την εκδήλωση μετεγχειρητικών επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό.

Όλες οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν, στην περίπτωση που καταγράφονται οριακές τιμές προ-εγχειρητικών σπιρομετρικών παραμέτρων (forced expiratory volume in the 1st sec-FEV₁) και διαχυτικής ικανότητας ως προς το μονοξειδίο του άνθρακα (DLCO), ή/και αναφέρεται δύσπνοια στην άσκηση με ή χωρίς διάχυτη παρεγχυματική πνευμονική νόσο, να υπολογίζονται οι τιμές των μετεγχειρητικών %προβλεπόμενων FEV₁ και DLCO (FEV₁ and DLCO % predictive postoperative-PPO). Στην περίπτωση που και αυτές υπολογίζονται μειωμένες, να παραπέμπεται ο ασθενής για δοκιμασίες άσκησης ώστε να μετράται η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου-VO₂max (1-4).

Πιο συγκεκριμένα, στους ασθενείς με FEV₁ ή/και DLCO <80% pred., ή με FEV₁ <2 και <1,5 L/min (στην περίπτωση επικείμενης πνευμονεκτομής και λοβεκτομής αντίστοιχα), συστήνεται υπολογισμός της μετεγχειρητικής αναπνευστικής λειτουργίας (FEV₁ και DLCO %PPO). Ο υπολογισμός των τελευταίων είναι εφικτός είτε με την μέθοδο Juhl and Frost (FEV₁=preoperative FEV₁X(1-0,0526XS, όπου 1/19=0,0526 και S είναι ο αριθμός των πνευμονικών τμημάτων που θα πρέπει να εξαιρεθούν), είτε με σπινθηρογράφημα αιμάτωσης των πνευμόνων (lung perfusion scintigraphy performed by planar acquisition) , ενώ στις ημέρες μας συνεχώς κερδίζει έδαφος και η αξονική τομογραφία (single-photon emission computed tomography –SPECT, ή multi-detector computed tomography-MDCT) (5,6).

Στους ασθενείς με MMΚΠ, τιμές FEV₁ <40%PPO και DLCO <40%PPO έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικού θανάτου και επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό με τις κλασικές θωρακοχειρουργικές τεχνικές (πνευμονεκτομή, λοβεκτομή). Για την ομάδα αυτών των ασθενών συστήνεται περαιτέρω έλεγχος με δοκιμασίες άσκησης. Ανάμεσα σε αυτές, η καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία άσκησης (CPET), έχει αποδειχθεί η πλέον καλά μελετημένη, τυποποιημένη και με επαναλαμβανόμενα αποτελέσματα δοκιμασία (1-4).

Ήδη από το 1992 οι Morice et al (7), υπέδειξαν ότι από τους ασθενείς με MMΚΠ, με αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικού θανάτου και επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό, βάσει των προ-εγχειρητικών σπιρομετρικών τους παραμέτρων, ουσιαστικά αυξημένο κίνδυνο είχαν μόνο οι ασθενείς, με προ-εγχειρητική VO₂max of <10 mL/kg/min. Ο κίνδυνος αυτός μειωνόταν σημαντικά στους ασθενείς με VO₂max >15 mL/kg/min ενώ εξαλειφόταν στους ασθενείς με VO₂max >20 mL/kg/min.

Τα ευρήματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί από πολλές μετέπειτα μελέτες. Γι αυτό και όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες ομοφωνούν ότι ασθενείς με προ-εγχειρητικό

$VO_2\text{max} < 10\text{mL/kg/min}$ είναι ακατάλληλοι για πνευμονεκτομή ή/και λοβεκτομή και θα πρέπει να παραπέμπονται για μη χειρουργική αντιμετώπιση ή έστω να χειρουργούνται με νεώτερες λιγότερο επεμβατικές τεχνικές (1-4).

Σύμφωνα με την δεύτερη έκδοση των θέσεων ομοφωνίας του American College of Chest Physicians (ACCP), οι ασθενείς με MMKP με $VO_2\text{max}$ of $< 15\text{mL/kg/min}$ θα πρέπει να θεωρούνται επίσης αυξημένου κινδύνου περιεγχειρητικού θανάτου και μετεγχειρητικών επιπλοκών, όταν έχουν FEV_1 και $DLCO < 40\%PPO$. Σύμφωνα επίσης με τις ανωτέρω οδηγίες υποψήφιοι για χειρουργείο ασθενείς με MMKP με FEV_1 of $< 30\% PPO$ όταν το γινόμενο $\%PPO FEV_1 \times \%Predicted Postoperative (PPO) DLCO < 1650$, έχουν αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικού θανάτου και επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό και θα πρέπει να εκτιμάται η δυνατότητα να χειρουργηθούν με νεώτερες λιγότερο επεμβατικές τεχνικές ή να παραπέμπονται για μη χειρουργική αντιμετώπιση.

Παρατηρούμε λοιπόν ότι παρότι πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ασθενείς που εκδηλώνουν επιπλοκές μετεγχειρητικά έχουν προ-εγχειρητικά μειωμένη αεροβική ικανότητα, η χρήση του CPET συστήνεται για ένα στενό εύρος επιλεγμένων ασθενών υψηλού κινδύνου, με μειωμένη πνευμονική λειτουργικότητα και συγκεκριμένα αυτούς με υπολογιζόμενη μετεγχειρητική FEV_1 ή/και $DLCO 40-30\%PPO$ (1,8,9).

Παραταύτα επιπλοκές από το αναπνευστικό καταγράφονται και σε ασθενείς με φυσιολογικές προ-εγχειρητικές στατικές δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργικότητας, με βάση τις οποίες είχαν κριθεί ικανοί για πνευμονεκτομή ή λοβεκτομή (7,10). Επιπλέον καμία μελέτη δεν έχει δείξει ότι οι προ-εγχειρητικές $VO_2\text{max}$ και FEV_1 ή/και $DLCO$ συσχετίζονται (7-11). Ο προϋπολογισμός δε της μετεγχειρητικής $VO_2\text{max}$ δια της segmental technique, η οποία χρησιμοποιεί την προεγχειρητική FEV_1 για τον υπολογισμό της μετεγχειρητικής FEV_1 , απεδείχθη ανακριβής (11).

Κατά πόσον η συστηματική μέτρηση της $VO_2\max$, σε όλους τους υποψήφιους για θεραπευτική χειρουργική επέμβαση ασθενείς με ΜΜΚΠ, θα μπορούσε να ενισχύσει την εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου δεν έχει ακόμη πλήρως μελετηθεί.

Σε πρόσφατη μελέτη οι Brunelli et al (12), πρώτοι μελέτησαν αυτήν την θέση, μετρώντας το $peakVO_2$, σε όλους τους υποψήφιους για εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος ασθενείς με ΜΜΚΠ, ανεξάρτητα από την προ-εγχειρητική και την υπολογιζόμενη μετεγχειρητική πνευμονική τους λειτουργικότητα. Η προ-εγχειρητική $peakVO_2$ των ασθενών σχετιζόταν καλά με την περιεγχειρητική θνησιμότητα και την εκδήλωση μετεγχειρητικών επιπλοκών. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η πιο ελεύθερη χρήση του CPET σε σχέση με τις συστάσεις των θέσεων ομοφωνίας, θα μπορούσε να βελτιώσει ουσιαστικά στην εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου, ώστε να μεγιστοποιηθεί και η περιεγχειρητική φροντίδα.

Έκπληξη προκαλούσε βέβαια στην ανωτέρω μελέτη, ότι η ευαισθησία της μεθόδου εξαντλείτο στις επιπλοκές από το αναπνευστικό. Αντιθέτως η προ-εγχειρητική $peakVO_2$ δεν μπορούσε να συσχετισθεί με την εκδήλωση καρδιακών επιπλοκών. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε από τους συγγραφείς στην φύση των καρδιαγγειακών επιπλοκών (κύρια αρρυθμίες) που καταγράφηκαν (12).

Είναι γνωστόν ότι η διαγνωστική αξιοπιστία του CPET, μειώνεται όταν η ένταση της άσκησης στην οποία υποβάλλεται ο εξεταζόμενος δεν είναι μέγιστη. Στην περίπτωση αυτή δεν είναι δυνατόν να μετρηθούν άμεσα ο αναερόβιος ουδός (AT), ούτε ο παλμός οξυγόνου (VO_2/HR), που είναι οι απαραίτητες παράμετροι για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού.

Η κυριότερη αδυναμία της CPET, είναι ότι η ένταση της άσκησης στην οποία δοκιμάζεται ο ασθενής, εξαρτάται όχι μόνο από την προσπάθεια που μπορεί, αλλά

και θέλει να καταβάλλει. Στην περίπτωση δε των υποψήφιων για χειρουργείο καρκινοπαθών τόσο η ηλικία, η συνύπαρξη ΧΑΠ, όσο ενίοτε και η σωματική καταπόνηση από τη νόσο αλλά κυρίως η ψυχική διάθεση, δεν εξασφαλίζουν την καλύτερη δυνατόν συνεργασία για την επίτευξη έντασης άσκησης που να πληροί τα κριτήρια της «μέγιστης».

Στις περισσότερες μελέτες αξιολόγησης της προ-εγχειρητικής VO₂ σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, χρησιμοποιούνται τροποποιημένα πρωτόκολλα άσκησης, η δε δοκιμασία συνήθως σταματά όταν ο ασθενής δηλώνει εξαντλημένος, ακόμη και όταν δεν καταγράφονται άλλα αντικειμενικά ευρήματα «μέγιστης» άσκησης. Αναγνωρίζοντας την αδυναμία αυτή, οι περισσότεροι συγγραφείς χρησιμοποιούν τον όρο peakVO₂ αντί VO₂max. Οι υπομέγιστες όμως δοκιμασίες άσκησης (submaximal exercise testing) δεν είναι πάντα ικανές να διαπιστώσουν την συμβολή του καρδιαγγειακού στον περιορισμό της άσκησης.

Μελετώντας τις προ-εγχειρητικές εργομετρικές παραμέτρους των ασθενών της μελέτης των Brunelli et al (12), παρατηρούμε ότι οι εξεταζόμενοι κατέλειπαν την δοκιμασία με υψηλές εφεδρείες καρδιακής συχνότητας (φυσιολογικές τιμές στην μέγιστη άσκηση Heart Rate Reserve <15/min) αλλά και αερισμού (φυσιολογικές τιμές Breathing Reserve >11L). Παράλληλα στην μεθοδολογία της μελέτης αναφέρεται ότι η δοκιμασία διακοπτόταν όταν οι εξεταζόμενοι εκδήλωναν συμπτώματα (symptom-limited), ενώ δεν χρησιμοποιούταν κανένα από τα αντικειμενικά κριτήρια «μέγιστης» άσκησης.

Η μεθοδολογία αυτή, θα μπορούσε να εξηγήσει την αδυναμία συσχέτισης της προ-εγχειρητικής VO₂ με την εκδήλωση και των καρδιακών επιπλοκών μετεγχειρητικά. Παρόμοια μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε στην πλοιονότητα των μελετών που ανατρέξαμε στην βιβλιογραφία. Τοιουτοτρόπως ερμηνεύεται και η

ετερογένεια των αναφορών σχετικά με την αξιοπιστία της συσχέτισης του περιεγχειρητικού κινδύνου με το ποσοστό % επί της προβλεπόμενης VO₂.

Ως εκ τούτου είναι εμφανής η ανάγκη περαιτέρω αξιολόγησης της CPET μέσα από προοπτικές μελέτες με μεθοδολογία που εξασφαλίζει αντικειμενικά κριτήρια «μέγιστης» άσκησης. Μέσω των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών θα μπορέσουν να καταγραφούν αξιόπιστες τιμές προ-εγχειρητικής VO₂max που θα συσχετισθούν ακολούθως με την περιεγχειρητική θνησιμότητα και την εκδήλωση μετεγχειρητικών επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό.

Σκοπός της μελέτης

Για τον σκοπό αυτό σχεδιάσαμε την παρούσα προοπτική μελέτη, κατά τη οποία όλοι οι υποψήφιοι για εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος ασθενείς με ΜΜΚΠ δοκιμάστηκαν προ-εγχειρητικά με CPET, ανεξάρτητα από τις σπιρομετρικές τους παραμέτρους, ώστε να καταγράψουμε την προ-εγχειρητική VO₂max.

Στόχος της μελέτης ήταν ως ακολούθως: 1) Να αξιολογηθεί εάν και σε τι βαθμό η VO₂max σχετίζεται με την μετεγχειρητική θνησιμότητα και την εκδήλωση επιπλοκών τόσο από το αναπνευστικό όσο και το καρδιαγγειακό, και 2) να διαπιστωθεί σε ποιες ομάδες εκ των ασθενών (κατανεμημένων σύμφωνα με την τις προεγχειρητικές σπιρομετρικές δοκιμασίες) η μέτρηση της VO₂max μπορεί αλλάξει την συνήθη κλινική πρακτική βελτιώνοντας την πρόγνωση της έκβασης και τα ποσοστά των κατάλληλων για χειρουργείο ασθενών.

Υλικό-Ασθενείς & Μέθοδος

Οι ασθενείς της μελέτης

Για τον σκοπό που προαναφέραμε σχεδιάστηκε μία προοπτική μελέτη παρακολούθησης και καταγραφής δεδομένων από ασθενείς, πάσχοντες από ΜΜΚΠ, σε κλινικό στάδιο κατάλληλο για θεραπευτική χειρουργική επέμβαση (σταδίου I-II), οι οποίοι χειρουργήθηκαν από τον Ιανουάριο 2010 έως τον Ιούλιο 2012. Οι ασθενείς ενημερώνονταν για τον σκοπό της μελέτης και εφόσον συμφωνούσαν υπέγραφαν το έντυπο συγκατάθεσης.

Για τον σκοπό της μελέτης τροποποιήσαμε το κλασικό πρωτόκολλο της προ-εγχειρητικής εκτίμησης και όλοι οι υποψήφιοι για χειρουργείο ασθενείς, παραπέμπονταν για καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία άσκησης-CPET και μέτρηση της προ-εγχειρητικής VO_{2max} και άλλων σημαντικών εργομετρικών παραμέτρων, ανεξάρτητα από τις στατικές δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργικότητας (σπιρομέτρηση, διάχυση κλπ).

Στην περίπτωση ασθενών με FEV_1 ή/και $DLCO < 80\%$ pred., υπολογιζόταν η μετεγχειρητική FEV_1 ($FEV_1PPO\%$) σύμφωνα με τις θέσεις των διεθνών ομοφωνιών (1-4). Στην περίπτωση FEV_1 ή/και $DLCO PPO < 40\%$ pred., εάν η V_{O2} ήταν < 10 mL/kg/min, οι ασθενείς θεωρούνταν υψηλού, μη αποδεκτού κινδύνου για μείζονα χειρουργική επέμβαση (πνευμονεκτομή ή/και λοβεκτομή) και παραπέμπονταν για μη χειρουργική αντιμετώπιση ή χειρουργούνταν με νεώτερες λιγότερο επεμβατικές τεχνικές (Π.Χ. VATS, wedge resection ή segmentectomy).

Συνολικά 50 ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη (πίνακας 5). Δώδεκα (24%) υποβλήθηκαν σε σφηνοειδή εκτομή (wedge resection). Πέντε από αυτούς είχαν $V_{O2} < 10$ mL/kg/min, δύο είχαν κλάσμα εξώθησης $EF < 30\%$, ένας με πρόσφατο έμφραγμα,

ένας με κίρρωση ήπατος ενώ τρεις ήταν σε πρώιμο ογκολογικό στάδιο. Εικοσιοκτώ ασθενείς (56%) υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή και δέκα (20%) σε πνευμονεκτομή. Η μέση ηλικία ήταν 63.8 ± 6.5 έτη, 45 άνδρες και πέντε γυναίκες. Μόνο 3 από αυτούς ήταν μη καπνιστές, ενώ 35 από αυτούς ανέφεραν κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με ΧΑΠ.

Κατά κανόνα όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιούνταν δια «muscle-sparing» πλαγίας θωρακοτομής από την ίδια ομάδα ειδικών θωρακοχειρουργών. Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύονταν στην θωρακοχειρουργική κλινική από εξειδικευμένο προσωπικό και μεταφέρονταν στην μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) μόνο στην περίπτωση καρδιο-αναπνευστικών επιπλοκών που απαιτούσαν μηχανική υποστήριξη της ζωής τους.

Η μετεγχειρητική περίοδος ήταν τυποποιημένη. Ιδιαίτερη έμφαση αποδινόταν στην αναπνευστική φυσικοθεραπεία, την γρήγορη κινητοποίηση, την φυσική αποκατάσταση και βέβαια την ικανοποιητική επισκληρίδιο ή IV αναλγησία, έτσι ρυθμιζόμενη ώστε να διατηρείται το οπτικό ανάλογο του πόνου σε βαθμό <4 (σε μία κλίμακα από 0 έως 10) κατά τις πρώτες 48 με 72 ώρες.

Προ-εγχειρητικές παράμετροι

Εκτός των εργομετρικών παραμέτρων καταγράφονταν και οι ακόλουθες παράμετροι για να μελετηθεί τυχών συσχετισμός τους με την έκβαση των ασθενών: ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος (BMI in kilograms per square meter), σπιρομετρικές παράμετροι (FEV₁, MVV), DLCO, FEV₁PPO, DLCO PPO, συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου (CAD), είδος της επέμβασης (π.χ. lobectomy vs pneumonectomy) και εισαγωγική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης καταγράφονταν μετά βρογχοδιαστολής (σαλβουταμόλη και ιπατρόπιο). Η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC), ο δυναμικά εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁), ο λόγος FEV₁/FVC και ο μέγιστος εθελοντικός αερισμός (MVV) καταγράφονταν με ένα κλασικό σπιρόμετρο (KoKo spirometer, PDS instrumentation, Louisville, USA), που ρυθμιζόταν καθημερινά. Το software που εσωκλειόταν εξασφάλιζε ότι οι μετρήσεις ήταν αποδεκτές σύμφωνα με τα κριτήρια της American Thoracic Society (13).

Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) η ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) μετριόντουσαν με σωματικό πληθυσμογράφο. Για την μέτρηση της DLCO χρησιμοποιείτο η single-breath method. Όλες οι τιμές εκφραζόντουσαν σαν ποσοστό επί της προβλεπόμενης χρησιμοποιώντας τυποποιημένες εξισώσεις προβλεπόμενων τιμών (14)

Οι p_{ro}FEV₁ και p_{ro}DLCO υπολογίζονταν με την μέθοδο του αριθμού των αποφραγμένων/λειτουργικών πνευμονικών τμημάτων που επρόκειτο να εξαιρεθούν, όπως εκτιμώντο από τα ευρήματα της βρογχοσκόπησης και της αξονικής τομογραφίας με βάση την εξίσωση $FEV_1 = preoperative FEV_1 \times (1 - 0,0526 \times S)$. Κάθε πνευμονικό τμήμα αποδεχόμαστε ότι αντιπροσωπεύει το 1/19 της πνευμονικής λειτουργίας ($1/19 = 0,0526$). Οι κάτω λοβοί θεωρήθηκε ότι έχουν από πέντε βρογχοπνευμονικά τμήματα, ο δεξιός άνω λοβός τρία τμήματα, ο μέσος λοβός δύο και ο αριστερός άνω λοβός τέσσερα. Ένα ποσοτικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης των πνευμόνων διενεργείτο σε όλους τους υποψήφιους για πνευμονεκτομή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (2).

Η καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία άσκησης-CPET

Σημαντικό στόχος της μελέτης μας ήταν η επίτευξη των κριτηρίων «μέγιστης» άσκησης κατά την δοκιμασία. Για τον σκοπό αυτό για να θεωρηθεί ότι καταγράφηκε η VO_{2max} θα έπρεπε πέραν της υποκειμενικής αίσθησης εξάντλησης του εξεταζόμενου, να καταγραφόταν και ένα από τα κάτωθι: 1) όχι περεταίρω αύξηση της VO_2 με την αύξηση του έργου (plateau), 2) καρδιακή συχνότητα (HRmax) $>90\%$ pred. (220-ηλικία), και 3) Αναπνευστικό πηλίκιο (respiratory exchange ratio-RER) $>1,2$.

Της δοκιμασίας προηγείτο πάντα καρδιολογική εκτίμηση, και εφόσον ο θεράπων καρδιολόγος συμφωνούσε, συστηνόταν διακοπή τυχών λήψης B-blockers για 12 τουλάχιστον ώρες προ της άσκησης. Ακολουθούσε μία πρώτη ενημερωτική επίσκεψη, κατά την οποία εξοικειωνόταν ο εξεταζόμενος με την δοκιμασία και κυρίως με την βάδιση στον κυλιόμενο διάδρομο.

Η δοκιμασία εκτελείτο συνήθως πρωινές ώρες, τουλάχιστον τρεις ώρες από την λήψη ελαφρού γεύματος. Για την καλύτερή τους άνεση συστηνόταν οι εξεταζόμενοι να φορούν κατάλληλα άνετα ρούχα και υποδήματα (φόρμα γυμναστικής και αθλητικά υποδήματα). Η θερμοκρασία του χώρου της εξέτασης ήταν σταθερά ρυθμισμένη στους 21-14 βαθμούς Κελσίου.

Για την καλύτερη αξιολόγηση της άσκησης χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικά ελεγχόμενος ποδόμυλος (κυλιόμενος διάδρομος-COSMOS) η ταχύτητα και η κλίση του οποίου αυξάνονταν σταδιακά κάθε 3 λεπτά σύμφωνα με το πρωτόκολο Bruce (15,16). Στην περίπτωση που ο εξεταζόμενος δεν πληρούσε τα κριτήρια της «μέγιστης άσκησης, η εξέταση επαναλαμβανόταν με το πρωτόκολλο Light-Bruce (πίνακας 4). Στόχος μία δοκιμασία μέσης διάρκειας 8-12 λεπτά.

Τα εκπνεόμενα αέρια (O_2 , CO_2) αναλύονταν με κάθε αναπνοή (METALYZER® -CORTEX Biophysik GmbH). Καταγραφή του καρδιακού ρυθμού κάθε λεπτό ήταν εφικτή μέσω ταυτόχρονης καταγραφής 12-κάναλου ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Custo Med-GmbH). Ειδικό software (MetaSoft®-CORTEX Biophysik GmbH) Εξασφάλιζε την

συνεργασία των συστημάτων και διευκόλυνε την εξαγωγή των διαγνωστικών αποτελεσμάτων. Η αρτηριακή πίεση μετριόταν κάθε 3 λεπτά κατά την αύξηση επιπέδου έντασης άσκησης (πίνακας 4).

Το Αναερόβιο κατώφλι υπολογιζόταν από το διάγραμμα VO_2-VCO_2 (V-slope method) και αντιστοιχούσε στο σημείο που η αποβολή του CO_2 αυξανόταν με ταχύτερο ρυθμό από ότι η πρόσληψη του O_2 και ο αερισμός αυξανόταν με πιο ταχύ ρυθμό, διότι εκτός από την ταχέως αυξανόμενη παραγωγή CO_2 , έπρεπε να αντισταθμίσει και την μεταβολική οξέωση.

Η εξέταση διεκόπτετο όταν συνέβαινε ένα από τα κάτωθι: εξάντληση, δύσπνοια, ζάλη, στηθάγχη, εκσεσημασμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης $\geq 220/130$ mm Hg), και κατάσπαση ≥ 2 -mm ST διαστήματος σε δύο τουλάχιστον απαγωγές. Η VO_{2max} ήταν η μεγαλύτερη τιμή που καταγραφόταν κατά την διάρκεια της άσκησης και εκφραζόταν σαν milligrams per kilogram per minute καθώς επίσης και σαν ποσοστό επί της προβλεπόμενης βάσει των κάτωθι εξισώσεων:

$$\text{Άνδρες } VO_{2max} = 4,2 - 0,032 \chi A, \text{ L/min } (\pm 0,4)$$

$$VO_{2max} = 60 - 0,55 \chi A, \text{ ml/kg/min } (\pm 7,5)$$

$$\text{Γυναίκες } VO_{2max} = 2,6 - 0,014 \chi A, \text{ L/min } (\pm 0,4)$$

$$VO_{2max} = 48 - 0,37 \chi A, \text{ ml/kg/min-1 } (\pm 7,0)$$

όπου: A = ηλικία σε χρόνια, μέσα σε παρένθεση η σταθερή απόκλιση.

Πίνακας 5. Το πρωτόκολλο -Bruce

<u>ΣΤΑΔΙΟ</u>	<u>ΛΕΠΤΑ</u>	<u>%ΚΛΙΣΗ</u>	<u>km/h</u>	<u>ΜΡΗ</u>	<u>METS</u>
1	3	10	2.7	1.7	4
2	6	12	4.0	2.5	6.6
3	9	14	5.4	3.4	9.1
4	12	16	6.7	4.2	12.9
5	15	18	8.0	5.0	15.0
6	18	20	8.8	5.5	16.9
7	21	22	9.6	6.0	19.1

Μετεγχειρητική έκβαση

Καθόλη την διάρκεια των πρώτων 30 μετεγχειρητικών ημερών (ή και περισσότερο εφόσον ο ασθενής συνέχιζε να αναρρώνει στο νοσοκομείο) καταγράφονταν όλες οι επιπλοκές από το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό καθώς και η θνησιμότητα. Ο τρόπος που ορίζονταν τα ανωτέρω περιγράφεται στον πίνακα 6, ακολουθώντας την μεθοδολογία προηγούμενων σχετικών μελετών (7,12).

Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

Όλα τα δεδομένα αναφέρονταν σαν mean± standard deviation(SD). Η σύγκριση των τιμών των σπυρομετρικών και εργομετρικών παραμέτρων πραγματοποιούταν Student's *t* test, *t* δίπλευρης κατανομής και άνισης διακύμανσης. Για την συσχέτιση των μετρούμενων παραμέτρων υπολογίζαμε τον συντελεστή συσχέτισης Pearson (*r*), ως αδιάστατο δείκτη με τιμή από -1 έως 1, των τιμών αυτών συμπεριλαμβανομένων. Σε όλη την στατιστική ανάλυση ετέθη επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$.

Πίνακας 6. Τύπος και Ορισμός των παραμέτρων τελικής έκβασης της μελέτης

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	ΟΡΙΣΜΟΣ
Αναπνευστικές	
Αναπνευστική Ανεπάρκεια	Υποβοηθούμενος μηχανικός αερισμός για > 48 h
Πνευμονία	Διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακα, λευκοκυττάρωση, πυρετός
Ατελεκτασία	Που χρειαζόταν βρογχοσκόπηση
ARDS	Αμφοτερόπλευρα διηθήματα ακτινολογικά, PaO ₂ /FiO ₂ ratio < 200 mm Hg (ανεξάρτητα της PEEP)
Πνευμονικό Οίδημα	Ακτινολογικά και κλινικά ευρήματα
Πνευμονική εμβολή	Επιβεβαιωμένη με perfusion scan/CT scan
Καρδιαγγειακές	
Έμφραγμα Μυοκαρδίου	Συμβατές ECG αλλοιώσεις και αυξημένα μυοκαρδιακά ένζυμα
Αρρυθμία	Αιμοδυναμική αστάθεια που απαιτούσε ανασχεδιασμό της φαρμακευτικής αγωγής
Καρδιακή κάμψη	Συμβατά ακτινολογικά ευρήματα, σημεία και συμπτώματα
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Αύξηση της κρεατινίνης στο ορό > 2 mg/ dL σε σχέση με τη προεγχειρητική τιμή
Εγκεφαλικό επεισόδιο	Κλινικά ευρήματα/CT scan or MRI

FiO₂ = fraction of inspired oxygen; PEEP = positive end-expiratory pressure.

Αποτελέσματα της μελέτης

Οι 50 ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη, διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με την εκδήλωση ή όχι επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες. Όπως παρατηρούμε στον πίνακα 7, δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών όσον αφορά την ηλικία και τις προεγχειρητικές τιμές της αναπνευστικής τους λειτουργικότητας. Παραταύτα, οι ασθενείς που εκδήλωσαν επιπλοκές, είχαν σημαντικά μικρότερη προβλεπόμενη μετεγχειρητική FEV1, ενδεικτικό περισσότερο εκτεταμένης νόσου ($p=0,005$).

Σε δεκαπέντε από τους ασθενείς η CPET χρειάστηκε να επαναληφθεί με το light πρωτόκολλό Bruce, διότι εξαντλήθηκαν πριν εκπληρώσουν τα κριτήρια «μέγιστης» άσκησης. Όλοι οι εξεταζόμενοι τελικά πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης ως προς την ένταση της άσκησης και σε όλους υπολογίσθηκε ο αναερόβιος ουδός (πίνακας 7).

Στον πίνακα 8, παρουσιάζονται οι βασικές εργομετρικές παράμετροι των ασθενών σε συνδυασμό με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και τις επιπλοκές από το καρδιο-αναπνευστικό που καταγράφηκαν. Εννέα από τους ασθενείς (9/50) εκδήλωσαν καρδιο-αναπνευστικές επιπλοκές όπως: αρρυθμία 3 περιπτώσεις, πνευμονικό οίδημα και καρδιακή κάμψη 1 περίπτωση, πνευμονική εμβολή 1 περίπτωση, πνευμονία 2 περιπτώσεις, ατελεκτασία 1 περίπτωση και αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτούσε παρατεταμένη διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη 1 περίπτωση.

Πίνακας 7. Σύγκριση των ομάδων ασθενών με ή χωρίς μετεγχειρητικές επιπλοκές ανάλογα με την ηλικία και τις προ-εγχειρητικές μετρούμενες και προβλεπόμενες σπυρομετρικές παραμέτρους.

ΟΜΑΔΑ	AGE/yr	FEV1%pred	ppo FEV1%pred	DLCO%	ppoDLCO%pred
Επιπλοκές					
ΝΑΙ	65,6 (6,6)	70,5(13,4)	47,5(12)	74,2(18,1)	59,5(14,5)
ΟΧΙ	63,7(7)	76,9(7,3)	62,9(15,1)	79,1(20,2)	61,5(17,2)
P value	0,450	0,199	0,005	0,323	0,563

FEV1-forced expiratory volume in 1 sec, ppo-προβλεπόμενη μετεγχειρητική, DLCO-διαχυτική ικανότητα ως προς το μονοξείδιο του άνθρακα, P value <0,05 για στατιστική σημαντικότητα

Πίνακας 8. Οι εργομετρικές παράμετροι των ασθενών της μελέτης, ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης και οι επιπλοκές που καταγράφηκαν

VO2 max	VO2%pred	BR	AT	HR	HR%	RER	resection	complication
8,9	35,6	0	43,4	124	78,9	1,1	We	Arrhythmia
6,3	27,2	4,65	40,3	75	49,01	1,2	We	Pr. Int.
11,2	39,85	4,7	39,2	135	83,3	0,9	We	Arrhythmia
9,5	35,84	9,2	40,5	112	70,4	1,2	Pn	Atelectasis
5,3	20	56,5	30,3	134	84,2	0,9	Pn	Died-PE
9,1	33,7	6,15	45,3	126	78,75	1,0	Lo	Pneumonia
9,3	49,6	11,5	47,4	118	81,3	1,1	Pn	Pneumonia
6,9	37,9	67,1	32,1	128	88,8	1,2	Pn	Died-HF
9,1	42,32	8,5	45,2	120	80	1,0	W	Arrhythmia
16,1	62,16	18,6	42,7	147	93,03	1,2	W	
7,3	30	27,75	29,2	149	96,1	1,2	W	
18,5	65,83	0	53,1	174	107,4	1,2	W	
14,3	72	30,5	43,6	98	66,6	0,92	Lo	
19,4	85,84	35,1	40,2	130	85,5	1,1	Lo	
25,3	86,6	11,2	40,1	155	94,5	1,2	W	
24,7	97,45	0,2	45,6	140	89,1	1,1	Lo	
21,5	86,69	55,35	50,3	111	70,7	1,2	Lo	
13,4	60,77	36,1	44,2	120	79,4	1,0	Lo	
16,5	78,75	7,3	41,9	140	93,9	1,2	Lo	
15,2	57,46	3,05	47,8	148	94,8	1,0	Lo	
20	67,22	1,75	40,01	139	84,2	0,93	Lo	
16,7	64,47	31,75	39,2	140	88,6	0,98	Lo	
13,4	54	28,3	41,8	140	89,74	1,2	Lo	
20,3	92	20,95	40,6	125	82,78	0,94	Lo	
17,5	73,8	21,9	42,1	147	95,4	1,1	Lo	
16,7	89	32,95	38,7	125	86,2	0,97	Lo	
17,7	69,82	40,85	37,3	147	94,26	1,2	Lo	
16,8	80	38,1	41,6	128	85,9	1,0	Lo	
15,1	57,08	21	43,2	138	86,7	0,99	Lo	
17,7	62,98	0	39,7	135	83,3	1,0	Lo	
21,5	72,26	49,35	37,8	155	93,9	1,2	Lo	
16,6	86	45,8	39,5	125	85,6	0,96	Lo	
26,5	81,53	16,2	34,3	169	99,9	1,2	Lo	
12,2	58,23	34,9	37,8	130	87,2	1,1	Lo	
13,6	45,71	0	43,1	140	84,8	0,99	Lo	
16,5	53,48	41,4	44,7	150	89,8	1,0	Lo	
22,2	89,51	24,2	43,2	134	85,89	1,2	Lo	
22	75,34	27,7	40,1	112	86,5	0,97	Lo	
17,2	89,11	2,6	38,7	120	82,1	1,2	Lo	
12,5	53,99	25,1	37,4	137	89,5	1,1	Pn	

21,3	87,83	23,75	39,8	150	96,77	1,2	Pn	
23	104,3	2,3	43,9	130	86,09	1,1	Pn	
19,7	74,48	41,4	47,3	146	90,5	1,0	W	
14,4	79,12	31,1	36,4	115	79,8	0,98	W	
20,3	59,44	9,4	40,6	168	97,1	1,2	Pn	
13,1	47,58	14,95	38,7	136	84,4	1,1	Pn	
13	51,28	36,65	37,9	133	84,7	1,0	Pn	
20,7	76,66	32	42,1	157	98,1	1,2	Pn	
14,8	67,12	35,3	45,7	140	92,7	0,99	W	
7,9	37,7	16,7	50,2	123	87,2	1,2	W	

VO₂max-μέγιστη κατανάλωση O₂, AT-αναερόβιος ουδός, BR-breathing reserve, HR-heart rate. WE-σφηνοειδής εκτομή, LO-λοβεκτομή,Pn- πνευμονεκτομή

Η προ-εγχειρητική FEV1 και η ppoFEV1\%pred δεν συσχετίζονταν με την VO2max των ασθενών ακόμη και όταν η τελευταία εκφραζόταν σαν ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής για το φύλο, την ηλικία, το ύψος και το σωματικό βάρος του εξεταζόμενου (correlation coefficient FEV1/VO2 0,23, FEV1%pred/ VO2%pred 0,22 και $\text{ppoFEV1\%pred/ VO2\%pred}$ 0,38).

Εργομετρικές παράμετροι και μετεγχειρητικές επιπλοκές

Μία σημαντική διαφορά ($p < 0.001$), ανάμεσα στην ομάδα ασθενών που δεν εκδήλωσαν επιπλοκές και την ομάδα με επιπλοκές, καταγράφηκε όσον αφορά τις VO2max και VO2%pred. Μόνο το 2,5 % των ασθενών με VO2max μεγαλύτερο από 10 αλλά μικρότερο από 20 ml/kg/min εκδήλωσαν επιπλοκές και κανείς με VO2max > 20 ml/kg/min. Αντίθετα οι ασθενείς με VO2max < 10 ml/kg/min είχαν συχνότητα επιπλοκών 80% (8/10). Δύο δε από αυτούς κατέληξαν κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες (θνησιμότητα 20%). Οι VO2max και VO2%pred σχετιζόντουσαν εξίσου καλά με την εκδήλωση επιπλοκών τόσο από το αναπνευστικό ($p < 0,001$ και $p = 0,001$), όσο και από το καρδιαγγειακό ($p < 0,001$) σύστημα (πίνακες 9,10).

Η τιμή της VO2%pred συσχετιζόταν επίσης ικανοποιητικά με την εκδήλωση επιπλοκών και την μετεγχειρητική θνησιμότητα ($p < 0,001$). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με VO2%pred < 50 παρουσίαζαν αυξημένη συχνότητα επιπλοκών 69,2% (9/13), ενώ η συχνότητα επιπλοκών αυξανόταν στο 77,7% (7/9) στους ασθενείς με VO2%pred < 40.

Σημαντική αυξημένη, καταγραφόταν επίσης η μέγιστη καρδιακή συχνότητα (HRmax), καθώς και το ποσοστό της σε σχέση με την προβλεπόμενη μέγιστη για την ηλικία του εξεταζόμενου καρδιακή συχνότητα (HR%pred), στους ασθενείς που εκδήλωσαν επιπλοκές ($p = 0,01$ και $p = 0,02$ αντίστοιχα). Ενώ μη στατιστικά σημαντικά

ήταν η διαφορά όσον αφορά τον αναερόβιο ουδό ανάμεσα στις δύο ομάδες (πίνακας 9).

Αυξημένη ήταν επίσης η συχνότητα εκδήλωσης επιπλοκών από το αναπνευστικό (28,5%, 4/14) στους ασθενείς με εφεδρείες αερισμού BR <10L (πίνακας 9)

Πίνακας 9. Σύγκριση των εργομετρικών παραμέτρων των ομάδων ασθενών με ή χωρίς καρδιο-αναπνευστικές μετεγχειρητικές επιπλοκές

ΟΜΑΔΑ	VO2max ml/kg/min	VO2%pred	AT ml/kg/min	BR L	HRmax bits/min	HR%pred
Επιπλοκές						
ΝΑΙ	8,4(1,8)	35,7(8,5)	40,4(5,8)	18,7(24,7)	119,1(18,1)	77,1(11,6)
ΟΧΙ	17,3(4,2)	70,3(16,6)	41,5(4,4)	23,7(15,2)	137,7(15,9)	88,5(7,4)
P value	<0,001	<0,001	0,6	0,5	0,01	0,02

VO2max-μέγιστη κατανάλωση O2, AT-αναερόβιος ουδός, BR-breathing reserve, HR-heart rate.

Πίνακας 10. Σύγκριση των εργομετρικών παραμέτρων των ομάδων ασθενών με ή χωρίς μετεγχειρητικές επιπλοκές από το αναπνευστικό

ΟΜΑΔΑ	VO2max ml/kg/min	VO2%pred	AT ml/kg/min	BR L	HRmax bits/min	HR%pred
Επιπλοκές						
ΝΑΙ	8,5(1,5)	36,5(9,4)	43,3(3,5)	7,8(3,0)	107,7(22,5)	69,8(14,6)
ΟΧΙ	17,3(4,2)	70,3(16,6)	41,5(4,4)	23,7(15,2)	137,7(15,9)	88,5(7,4)
P value	<0,001	0,001	0,3	<0,001	0,07	0,08

VO2max-μέγιστη κατανάλωση O₂, AT-αναιρόβιος ουδός, BR-breathing reserve, HR-heart rate.

Πίνακας 11. Σύγκριση των εργομετρικών παραμέτρων των ομάδων ασθενών με ή χωρίς μετεγχειρητικές επιπλοκές από το καρδιαγγειακό

ΟΜΑΔΑ	VO2max ml/kg/min	VO2%pred	AT ml/kg/min	BR L	HRmax bits/min	HR%pred
Επιπλοκές						
ΝΑΙ	8,2(2,2)	35,1(8,8)	38(6,4)	27,3(31,8)	128,2(6,4)	83(3,9)
ΟΧΙ	17,3(4,2)	70,3(16,6)	41,5(4,4)	23,7(15,2)	137,7(15,9)	88,5(7,4)
P value	<0,001	<0,001	0,1	0,68	0,1	0,1

VO2max-μέγιστη κατανάλωση O2, AT-αναερόβιος ουδός, BR-breathing reserve, HR-heart rate.

FEV1 και DLCO > 80%pred

Δεκαεννέα από τους ασθενείς είχαν προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO >80%pred. Στην ομάδα αυτών των ασθενών το 15,7% (3/19) εκδήλωσε επιπλοκές από το καρδιο-αναπνευστικό κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες. Η VO2max των ασθενών που εκδήλωσαν επιπλοκές, ήταν σημαντικά μειωμένη σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή στους ασθενείς χωρίς επιπλοκές (17,5(3,5) vs 6,5(1,0) ml/kg/min, $p < 0,001$). Δύο στους τρεις ασθενείς με επιπλοκές είχαν VO2 max <10 ml/kg/min (συχνότητα 66,6% vs 5,2%).

FEV1 και DLCO < 80%pred

Τριανταένας από τους ασθενείς είχαν προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO < 80%pred. Ανάμεσα στους ασθενείς αυτούς, 22 είχαν ppoFEV1 >40%. Το 19,35% (6/31) από αυτούς εκδήλωσαν επιπλοκές από το καρδιο-αναπνευστικό σύστημα. Η πλειονότητα των ασθενών που εκδήλωσαν επιπλοκές (5/6), είχαν VO2max<10ml/kg/min (συχνότητα 83,3% vs 6,2%).

Εννέα από την ομάδα αυτών των ασθενών είχαν ppoFEV1 <40%. Το 33.3% (3/9) εκδήλωσαν επιπλοκές από το καρδιο-αναπνευστικό. Όλοι με VO2max < 10ml/kg/min (συχνότητα 60%).

Πίνακας 12. Οι σπιρομετρικές παράμετροι των ασθενών της μελέτης, ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και την εκδήλωση επιπλοκών

FEV1	FEV1%	ppoFEV1	Resection	Complications
1,88	65,2	36,2	W	Arrhythmias
1,23	43,4	35,3	W	Prol.Int.
2,08	76,7	55,2	W	Arrhythmias
1,8	65,2	45,2	PN	Atelectasis
2,9	85,2	46,8	PN	Died-PE
2,21	79,4	69,9	LO	Pneumonia
2,01	68,2	47,2	PN	Pneumonia
2,86	87,3	43,2	PN	Died-HF
1,98	75,6	35,4	W	Arrhythmias
1,94	64,3	28,7	W	
2,89	82,5	37,2	W	
1,65	82,3	80,4	W	
2,19	77,1	67,3	LO	
2,42	83,5	75,4	LO	
2,8	75,3	59,3	W	
2,94	80,3	64,1	LO	
3,17	85,4	75,6	LO	
2,62	83,9	78,5	LO	
1,94	74,2	66,7	LO	
1,69	71,2	55,1	LO	
2,1	69,1	47,2	LO	
2,41	80,4	65,4	LO	
1,95	77,8	68,3	LO	
1,69	75,6	55,4	LO	
2,34	84,7	76,5	LO	
2,33	79,8	74,7	LO	
1,93	80,7	72,1	LO	
2,2	75,8	77,2	LO	
1,78	83,7	78,5	LO	
1,45	64,2	56,4	LO	
2,19	76,4	68,3	LO	
2,52	83,4	74,1	LO	
2,78	79,3	75,4	LO	
2,14	80,1	76,4	LO	
1,4	56,7	54,2	LO	
2,98	87,4	80,1	LO	

2,37	85,8	82,9	LO	
2,76	79,7	76,8	LO	
1,4	65,4	63,1	LO	
1,76	78,2	40,8	PN	
2,09	84,9	40,6	PN	
1,81	67,5	40,4	PN	
3,23	77,6	35,5	W	
1,72	80,1	38,2	W	
2,44	74,4	43,1	PN	
2,27	75,8	42,8	PN	
2,89	80,6	45,2	PN	
2,34	75,9	42,7	PN	
2,54	55,4	39,2	W	
1,52	67,3	35,1	W	

WE-σφρηνοειδής εκτομή, LO-λοβεκτομή, Pn- πνευμονεκτομή, HF-heart failure, PE-pulmonary embolism

Συζήτηση

Για πρώτη φορά μελετήθηκε συστηματικά η διενέργεια CPET με το πρωτόκολλο Bruce, για την προ-εγχειρητική εκτίμηση ασθενών με ΜΜΚΠ. Σε προηγούμενες μελέτες οι ασθενείς δοκιμάζονταν με τροποποιημένα πρωτόκολλα ramp-pattern. Κατά την δοκιμασία άσκησης με αυτά, το επίπεδο έντασης αυξάνεται συνήθως ανά λεπτό, γεγονός που προκαλεί ενίοτε δυσανεξία σε ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση.

Η CPET με το πρωτόκολλο Bruce, αποδείχθηκε μία ασφαλής δοκιμασία, άριστα ανεκτή από τους εξεταζόμενους. Η σταδιακή αύξηση του επιπέδου έντασης της άσκησης ανά 3 λεπτά, επέτρεπε την ανταπόκριση του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος στις νέες απαιτήσεις και την σταθεροποίηση του ασθενούς (steady state) πριν την επόμενη αύξηση της έντασης (κλίση και ταχύτητα ποδόμυλου).

Τοιουτοτρόπως η δοκιμασία γινόταν καλύτερα ανεκτή, δεν διακοπτόταν πρόωρα και επιτυγχάνονταν τα κριτήρια «μέγιστης» άσκησης. Στην μελέτη μας, οι ασθενείς διέκοπταν την άσκηση όταν ανέφεραν ότι εξαντλήθηκαν, ενώ ταυτόχρονα πληρούσαν και ένα τουλάχιστον από τα κριτήρια «μέγιστης» άσκησης όπως αναφέρθηκε στην μεθοδολογία μας.

Μία ακόμη πρωτοτυπία της μελέτης ήταν η επιλογή ποδόμυλου και όχι εργομετρικού ποδήλατου για την δοκιμασία των ασθενών. Με τον ποδόμυλο (treadmill) αναπαράγουμε μια καθημερινή δραστηριότητα, το βάδισμα, στην οποία όλοι είναι συνηθισμένοι. Τα βασικά μειονεκτήματα του ποδόμυλου είναι η διακύμανση του παραγομένου έργου ανάλογα με το βάρος του ατόμου και ο κίνδυνος να πέσει το άτομο από τον κυλιόμενο διάδρομο. Στο εργομετρικό ποδήλατο όμως έργο

παράγουν μόνο τα πόδια και έτσι, για την εκτέλεση του ίδιου έργου σε watt, η VO_2 είναι συνήθως μικρότερη από ότι κατά την άσκηση με ποδόμυλο.

Η μεθοδολογία αυτή μας επέτρεψε να καταγράψουμε την πραγματική VO_{2max} των ασθενών και όχι την $reakVO_2$ που συνήθως αναφέρεται, επιτρέποντας την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων.

Τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης, επιβεβαιώνουν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, σύμφωνα με τα οποία μία $VO_2 > 20 \text{ ml/kg/min}$, είναι ένα ασφαλές όριο για την εκτέλεση λοβεκτομής ή και πνευμονεκτομής (1,2,8-9,18). Πάνω από το όριο αυτό στην μελέτη μας, η συχνότητα εκδήλωσης επιπλοκών και η θνησιμότητα μηδενίζονταν. Αντίθετα στην ομάδα των ασθενών με $VO_{2max} < 10 \text{ ml/kg/min}$ η συχνότητα εκδήλωσης επιπλοκών και η θνησιμότητα ήταν ιδιαίτερα υψηλές (80% και 20% αντίστοιχα).

Σε αντίθεση με την μελέτη των Brunelli et al (12) η VO_{2max} μετρήθηκε σημαντικά μειωμένη όχι μόνο στους ασθενείς με επιπλοκές από το αναπνευστικό, αλλά και στους ασθενείς με καρδιαγγειακές επιπλοκές. Είναι εμφανές ότι υπομέγιστες δοκιμασίες άσκησης είναι μη επαρκείς για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών επιπλοκών και μειώνουν την ευαισθησία της μεθόδου.

Η μη αυστηρή των κριτηρίων μέγιστης άσκησης εξηγεί και την ετερογένεια των αποτελεσμάτων προηγούμενων μελετών όσον αφορά την συσχέτιση της $VO_2\%pred$ με την μετεγχειρητική θνησιμότητα και την εκδήλωση επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό σύστημα (7,12,17). Η τελευταία δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου αν η δοκιμασία άσκησης δεν πληροί τα κριτήρια «μέγιστης» δοκιμασίας. Στην αντίθετη περίπτωση θα μπορούσαν να αποκλειστούν από ένα θεραπευτικό χειρουργείο κατάλληλοι για αυτό ασθενείς.

Τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες σύμφωνα με τις οποίες ασθενείς με $VO_{2max} < 50\%pred$ θα πρέπει να θεωρούνται αυξημένου περιεγχειρητικού κινδύνου, ενώ όταν η VO_{2max} είναι $< 40\%pred$ ο κίνδυνος είναι μη αποδεκτός και θα πρέπει οι ασθενείς να προωθούνται για μη χειρουργική αντιμετώπιση (1,4,18,19).

Ένας από τους στόχους επίσης της παρούσας μελέτης ήταν να μελετήσουμε κατά πόσον η πιο ελεύθερη χρήση του CPET θα μπορούσε να βελτιώσει την εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου των ασθενών μας. Για το σκοπό αυτό δοκιμάστηκαν με CPET όλοι οι υποψήφιοι για χειρουργείο ασθενείς, ανεξάρτητα από την προ-εγχειρητική τους αναπνευστική λειτουργικότητα.

Κατατάσσοντας του ασθενείς σε υποομάδες ανάλογα με τις τιμές των σπιρομετρικών τους παραμέτρων εξαγάγαμε χρήσιμα συμπεράσματα τα οποία συνοψίζονται ως εξής:

1. Οι ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV_1 και $DLCO > 80\%$ έχουν τον μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό μετεγχειρητικά (15,7%). Παραταύτα η προ-εγχειρητική CPET μπορεί και στην ομάδα αυτή να συνεισφέρει στην εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου, αφού όλοι οι ασθενείς με επιπλοκές είχαν $VO_{2max} < 10 \text{ ml/kg/min}$.
2. Οι ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV_1 και $DLCO < 80\%$ αλλά $ppoFEV_1 > 40\%$ έχουν επίσης μικρό σχετικά κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό μετεγχειρητικά (19,35%). Η προ-εγχειρητική όμως CPET μπορεί και στην περίπτωση αυτή, να συνεισφέρει στην εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου αφού η πλειονότητα των ασθενών με επιπλοκές (5/6) είχαν $VO_{2max} < 10 \text{ ml/kg/min}$.

3. Οι ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO <80% και ppoFEV1<40% έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό μετεγχειρητικά (33,3%). Η προ-εγχειρητική CPET συνέβαλε σημαντικά στην εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου στην ομάδα αυτών των ασθενών, αφού όλοι οι ασθενείς με επιπλοκές είχαν VO2max<10ml/kg/min.
4. Οι ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO <80% και ppoFEV1<40% που έχουν VO2max >10ml/kg/min δεν θα πρέπει να θεωρούνται ακατάλληλοι για λοβεκτομή ή ακόμη και πνευμονεκτομή εάν το απαιτεί η έκταση της πνευμονικής νόσου.

Τα αποτελέσματα αυτά ενθαρρύνουν περαιτέρω αξιολόγηση της VO2max και στην ομάδα των ασθενών με ppoFEV1<30%. Η έλλειψη συσχέτισης της VO2max με τις σπιρομετρικές παραμέτρους, ενισχύει την υπόθεση ότι οι ασθενείς και αυτής της υποομάδας, με VO2max>10ml/kg/min έχουν ίσως αποδεκτό περιεγχειρητικό κίνδυνο, και δεν θα πρέπει να αποκλείονται ενός θεραπευτικού χειρουργείου.

Αξίζει επίσης να επισημάνουμε, ότι τόσο τα δεδομένα της παρούσης όσο και των προηγούμενων σχετικών μελετών που προαναφέρθηκαν, δεν επαρκούν για να θεωρηθεί ότι η τιμή της VO2max<10ml/kg/min είναι απόλυτη αντένδειξη για λοβεκτομή ή πνευμονεκτομή.

Συμπέρασμα

Η VO2max σχετίζεται λοιπόν πραγματικά με την εκδήλωση επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό, αλλά και με την περιεγχειρητική θνησιμότητα. Τα ευρήματα της παρούσης μελέτης υποστηρίζουν μία πιο ευρεία χρήση της CPET κατά την προ-εγχειρητική εκτίμηση ασθενών με ΜΜΚΠ, σε σχέση με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η αξιολόγηση των ευρημάτων της CPET θα ενισχύσει ουσιαστικά την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας βελτιώνοντας την πρόγνωση των ασθενών με ΜΜΚΠ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 1) Zeiher BG, Gross T, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. *Chest* 1995; 108: 68-72.
- 2) Sdliler H: Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2001; 61: Suppl 1, 3-13.
- 3) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized, trial of lobectomy *versus* limited resection for T1 NO non small cell lung TMncer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; *0*. 615-622.
- 4) El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, ef. *al.* Outcomes of sublobar resection *versus* lobectomy for stage 1 non-small ^{cel1 lun}S cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg* 2006; 408-416.
- 5) Siene1 W, Stremmel C, Kirschbaum A, *el al.* Frequency of local recurrence of stage 1A non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins: implications for patient selection for segmentectomy. *Eur} Cardiothorac Surg* 2007; 31: 522-528.
- 6) Bobbio A, Chetta A, Carbognani P, *et al.* Changes in pulmonary function test and cardio-pulmonary exercise capacity in COPD patients after lobar pulmonary resection. *Hon. Eur J Cardiothorac Surg*, 2005: 754-758.
- 7) Van de Schans SAM, Janssen-Heijnen MLG, Biesma B, *et al.* COPD in cancer patients: Higher prevalence in the elderly: a different treatment strategy in case of primary tumours above the diaphragm, and a worse overall survival in the elderly patient. *Eur / Cancer* 2007; 43:2194-2202.
- 8) Papi A, Casoni G, Caramori G, *et al.* COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004; 59:679–681.

- 9) Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest*, 2006;1305–1312.
- 10) Petty TL. Are COPD and lung cancer two manifestations of the same disease? *Chest* 2005; 128: 1895–1897.
- 11) Brody JS, Spira A. State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 535–538.
- 12) Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–1257.
- 13) Baldi S, Ruffini E, Harari S, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1616–1622.
- 14) Nwogu CE, Glinianski M, Demmy TL. Minimally invasive pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: e3–4.
- 15) Shigemura N, Akashi A, Funaki S, et al. Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132: 507–512.
- 16) Yusen RD, Lefrak SS, Gierada DS, et al. A prospective evaluation of lung volume reduction surgery in 200 consecutive patients. *Chest* 2003; 123: 1026–1037.
- 17) Strand T-E, Rostad B, Møller B, Norstein J. Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients. *Thorax*, 2006: 710–715.
- 18) McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 421–426.
- 19) Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being

considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: Suppl.3, 161S–177S.

20) Linden PA, Bueno R, Colson YL, et al. Lung resection in patients with preoperative FEV1 ,35% predicted. *Chest* 2005; 127: 1984–1990.

21) Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch– Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2006; 120: 868–874.

22) Kunitoh H, Suzuk K. How to evaluate the risk/benefit of trimodality therapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1498–1503.

23) Weinmann M, Jeremic B, Toomes H, Friedel G, Bamberg M. Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 233–253.

24) Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: Suppl. 3, 29S–55S.

25) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276.

26) British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*, 2001: 89–108.

27) van Meerbeeck JP, Koning CC, Tjan-Heijnen VC, Boekema AG, Kaandorp CJ, Burgers JS. [Guideline on “non-small cell lung carcinoma; staging and treatment”.] *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005; 149: 72–77.

- 28) Garzon JC, Ng CSH, Sihoe ADL, et al. Video-assisted thoracic surgery pulmonary resection for lung cancer in patients with poor lung function. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1996–2003.
- 29) Melloul E, Egger B, Krueger T, et al. Mortality, complications and loss of pulmonary function after pneumonectomy versus sleeve lobectomy in patients younger and older than 70 years. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 986–989.
- 30) Birim O` , Kappetein AP, Klaveren van RJ, Bogers AJJC Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 12–23.
- 31) Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* 2002; 105: 1257–1267.
- 32) Birim O` , Kappetein AP, Waleboer M, et al. Long-term survival after non-small cell lung cancer surgery: development and validation of a prognostic model with a preoperative and postoperative mode. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132: 491–498.
- 33) CardioThoracicResearch, Dept of Cardio-Thoracic Surgery. Erasmus MC University Medical Center Rotterdam. www.cardiothoracicresearch.nl Date last accessed: March 13, 2009.
- 34) Nagai K, Yoshida J, Nishimura M. Postoperative mortality in lung cancer patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 373–377.
- 35) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Feinglass JM, et al. Directing surgical quality improvement initiatives: comparison of perioperative mortality and long-term survival for cancer surgery. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4626–4633.

- 36) Weiser T, Regenbogen S, Thompson K, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modeling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372: 139–144.
- 37) Thomas P, Piraux M, Jacques LF, Grégoire J, Bédard P, Deslauriers J. Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 266–274.
- 38) Dominguez-Ventura A, Cassivi SD, Allen MS, et al. Lung cancer in octogenarians: factors affecting long-term survival following resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 370–374.
- 39) Van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur Respir J* 2002; 19: 141–145.
- 40) Birim Ö, Zuydendorp HM, Maat APWM, Kappetein AP, Eijkemans MJC, Bogers AJJC. Lung resection for nonsmall cell lung cancer in patients older than 70: mortality, morbidity and late survival compared with the general population. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1796–1801.
- 41) Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 424–429.
- 42) Bolliger C, Perruchoud A. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198–212.
- 43) Bapojé SR, Whitaker JF, Schulz T, Chu ES, Albert RK. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. *Chest* 2007; 132: 1637–1647.
- 44) Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Relationship between pulmonary function and lung cancer surgical outcome. *Eur Respir J* 2005; 25: 594–599.

- 45) Wyser C, Stulz P, Sole`r M, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1450–1456.
- 46) Carretta A, Zannini P, Puglisi A, et al. Improvement of pulmonary function after lobectomy for non-small cell lung cancer in emphysematous patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 602–607.
- 47) Bolliger CT, Gu` ckel C, Engel H, et al. Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy. *Respiration* 2002; 69: 482–489.
- 48) Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, Barter CE. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 947–955.
- 49) Mineo TC, Schillaci O, Pompeo E, Mineo D, Simonetti G. Usefulness of lung perfusion scintigraphy before lung cancer resection in patients with ventilatory obstruction. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1828–1834.
- 50) Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30: 644–648.
- 51) Wang J-S, Abboud RT, Wang L-M. Effect of lung resection on exercise capacity and on carbon monoxide diffusing capacity during exercise. *Chest* 2006; 129: 863–872.
- 52) Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, et al. Lung cancer resection. The prediction of postsurgical outcomes should include long-term functional results. *Chest* 2001; 120: 37–42.
- 53) Horstman MJ, Mertens FW, Schotborg D, Hoogsteden HC, Stam H. Comparison of total-breath and single-breath diffusing capacity in healthy volunteers and COPD patients. *Chest* 2007; 131: 237–244.

- 54) Foroulis CN, Kotoulas C, Konstantinou M, Lioulias A. Is the reduction of forced expiratory lung volumes proportional to the lung parenchyma resection, 6 months after pneumonectomy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 901–905.
- 55) ERS Task Force, Palange P, Ward SA, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185–209.
- 56) Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005; 127: 1159–1165.
- 57) American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:211–277.
- 58) Jones LW, Eves ND, Mackey JR, et al. Safety and feasibility of cardiopulmonary exercise testing in patients with advanced cancer. *Lung Cancer* 2007; 55: 225–232.
- 59) Bolliger CT, Jordan P, Sole`r M, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 1996; 9: 415–421.
- 60) Burke JR, Duarte IG, Thourani VH, Miller JI Jr. Preoperative risk assessment for marginal patients requiring pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1767–1773.
- 61) Ribas J, Di`az O, Barbera` JA, et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J* 1998; 12: 1429–1435.
- 62) Hansen J, Sue D, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: S49–S55.
- 63) Buskirk E, Taylor HL. Maximal oxygen intake and its relation to body composition, with special reference to chronic physical activity and obesity. *J Appl Physiol* 1957; 11: 72–78.

- 64) Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen uptake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85:546–562.
- 65) Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1472–1480.
- 66) Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT, Licker M, Frey JG, Tschopp JM. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000; 15: 828–832.
- 67) Cooper K. A means of assessing maximal oxygen intake: correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968; 203: 201–204.
- 68) Guyatt G, Sullivan M, Thompson P. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919–923.
- 69) McGavin C, Gupta S, McHardy G. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1971; 1: 822–823.
- 70) Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: Suppl. 3, 161S–177S.
- 71) Win T, Jackson A, Groves AM, et al. Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004: 1216–1219.
- 72) Turner SE, Eastwood PR, Cecins NM, Hillman DR, Jenkins SC. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest* 2004; 126: 766–773.

- 73) Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest* 2003;132: 1408–1415.
- 74) Win T, Jackson A, Groves AM, Sharples LD, Charman SC, Laroche CM. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax* 2006; 61: 57–60.
- 75) Brown CD, Wise RA. Field tests of exercise in COPD: the six minute walk test and the shuttle walk test. *COPD* 2007; 4: 217–223.
- 76) ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
- 77) Girish M, Trayner E Jr, Dammann O, Pinto-Plata V, Celli B. Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications after high risk surgery. *Chest* 2001; 120: 1147–1151.
- 78) Pollock M, Roa J, Benditt J, Celli B. Estimation of ventilator reserve by stair climbing: a study in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1993; 104: 1378–1383.
- 79) Van Nostrand D, Kjelsberg M, Humphrey E. Preresectional evaluation of risk from pneumonectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127: 306–312.
- 80) Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005: 367–372.
- 81) Olsen GN, Bolton JW, Weiman DS, Hornung CA. Stairclimbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection: two years' experience. *Chest* 1991; 99: 587–590.

- 82) Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2185–2192.
- 83) Bolton JW, Weiman DS, Haynes JL, Hornung CA, Olsen GN, Almond CH. Stair climbing as an indicator of pulmonary function. *Chest* 1987; 92: 783–788.
- 84) Brunelli A, Monteverde M, Al Refai M, Fianchini A. Stair climbing test as a predictor of cardiopulmonary complications after pulmonary lobectomy in the elderly. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 266–270.
- 85) Biccard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the preoperative assessment of functional capacity. *Anaesthesia* 2005; 60: 588–593.
- 86) Koegelenberg CFN, Diacon AH, Irani S, Bolliger CT. Stair climbing in the functional assessment of lung resection candidates. *Respiration* 2008; 75: 374–379.
- 87) Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastridge CE, Weiman DS. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1494–1500.
- 88) Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47: 1019–1024.
- 89) Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 213–222.
- 90) Lewis ME, Newall C, Townend JN, Hill SL, Bonser RS. Incremental shuttle walk test in the assessment of patients for heart transplantation. *Heart* 2000; 86: 183–187.
- 91) Markos J, Mullan BP, Hillman DR, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 902–910.

- 92) Mariano-Goulart D, Barbotte E, Basurko C, Comte F, Rossi M. Accuracy and precision of perfusion lung scintigraphy versus ¹³³Xe-radiospirometry for preoperative pulmonary functional assessment of patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:1048–1054.
- 93) Chenuel B, Haouzi P, Olivier P, Marie PY, Chalon B, Borrelly J. Effect of exercise on lung-perfusion scanning in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 710–716.
- 94) Piai DB, Quagliatto R Jr, Toro I, Cunha Neto C, Etchbehere E, Camargo E. The use of SPECT in preoperative assessment of patients with lung cancer. *Eur Respir J* 2004; 24: 258–262.
- 95) Suga K, Tsukuda T, Awaya H, Matsunaga N, Sugi K, Esato K. Interactions of regional respiratory mechanics and pulmonary ventilatory impairment in pulmonary emphysema assessment with dynamic MRI and xenon-133 single-photon emission CT. *Chest* 2000; 117:1646–1655.
- 96) Ueda K, Kaneda Y, Sudoh M, et al. Role of quantitative CT in predicting hypoxemia and complications after lung lobectomy for cancer, with special reference to area of emphysema. *Chest* 2005; 128: 3500–3506.
- 97) Sverzellati N, Chetta A, Calabro` E, et al. Reliability of quantitative computed tomography to predict postoperative lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease having a lobectomy. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 819–824.
- 98) Hu Y, Malthaner RA. The feasibility of three-dimensionalof the thorax for preoperative planning in the surgical treatment of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 506–511.
- 99) Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153–159.
- 100) Gietema HA, Schilham AM, van Ginneken B, van Klaveren RJ, Lammers JW, Prokop M. Monitoring of smoking-induced emphysema with CT in a lung cancer

screening setting: detection of real increase in extent of emphysema. *Radiology* 2007; 244: 890–897.

101) Gietema HA, Wang Y, Xu D, et al. Pulmonary nodules detected at lung cancer screening: interobserver variability of semiautomated volume measurements. *Radiology* 2006; 1: 251–257.

102) Tanoli TS, Woods JC, Conradi MS, et al. In vivo lung morphometry with hyperpolarized ³He diffusion MRI in canines with induced emphysema: disease progression and comparison with computed tomography. *J Appl Physiol* 2007; 102: 477–484.

103) Ohno Y, Koyama H, Nogami M, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 400–408.

104) Ohno Y, Koyama H, Takenaka D, et al. Coregistered ventilation and perfusion SPECT using krypton-81m and Tc-99m-labeled macroaggregated albumin with multislice CT utility for prediction of postoperative lung function in non-small cell lung cancer patients. *Acad Radiol* 2007; 14: 830–838.

Κεφάλαιο 2.

105) American Heart Association. Exercise testing and training of apparently healthy individuals. A handbook for physicians N.Y. 1972.

106) Astrand P, Rodahl K. Text book of work physiology. N.Y.: McGraw. Hill Book Co. 1970.

107) Jones N., Campbell M., Edwards R., Robertson D. Clinical exercise testing. London: Saunders Co. 1975.

108) Loke J. (ed) Exercise: Physiology and clinical applications. *Clinics in Chest Med*, vol.5, No (1) 1984.

109) Μαυροφρίδης Ε. Φυσιοπαθολογική μελέτη της απόδοσης έργου από τους χρόνιους αποφρακτικούς πνευμονοπαθείς. Διδακτορική διατριβή ΑΠΘ, 1985.

- 110) Cotes J.E. Exercise limitation in health and disease. *Br. Med. Bull.* 1963; 10:31-47.
- 111) Cotes J.E. Response to progressive exercise: A three index test. *Br. J. Dis. Chest.* 1972; 66:169-179.
- 112) Hey E.N., Lloyd B.B. Cunningham D.J.C., et al. Effects of various respiratory stimuli on the depth and frequency of breathing in man. *Resp. Physiol.* 1966; 1:193-207.
- 113) Lowell-Stone H., Liang I.Y.S. Cardiovascular control during exercise. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1984; 129:13-16S.
- 114) Murray J., Weber A. The cooperative action of muscle proteines. *Sci. Amer.* 1976 (Feb.).
- 115) Naimark A., Wasserman K., et al. Continuous measurement of ventilatory exchange ratio during exercise. *J. Appl. Physiol.* 1964; 10:644-652
- 116) Σιχλετίδης Λ., Πατάκας Δ. κ.α. Ο παροξυσμός του βρογχικού άσθματος έπειτα από κόπωση. *Ιατρική* 1980; 37:45-51.
- 117) TobinMj, Perez W. Guenther et al. Does rib cage abdominal paradox signify respiratory muscle fatigue *J. Appl. Physiol* 1987; 63:851-860.
- 118) Wasserman K., Haussen J., Sue D., Wipp BJ. Principles of exercise testing in interpretation. Philadelphia Lea-Febiger 1986.
- 119) Wasserman K., Kessel A., Burton G.: Interaction of physiological mechanisms during exercise *J. Appl. Physiol.* 1967; 22:71-87.
- 120) Weber K.T., Janicki J.S. et al. Concepts and applications of cardiopulmonary exercise testing. *Chest*; 1988; 93:843-87.
- 121) Weber K.T., Kinasewitz C.T., et al. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982; 65:213-19.

122) Whipp B.J., Ward S.A., et al. Ventilatory response to exercise and control of breathing in man. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1981; 129:17-20S. Younes M. Load responses, dyspnea and respiratory failure. *Chest* 1990; 97:59-68.

Κεφάλαιο 3.

123) Welsman IM, Zeballos RJ. *Clinical Exercise Testing. Clinics in Chest Medicine* 1994.

124) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* 1994.

125) Whipp BJ, Wasserman K. *Exercise: Pulmonary Physiology and Pathophysiology. Lung Biology in Health and Disease.* New York: Marcel Dekker 1991:52.

126) Morgan MDL *Exercise Testing.* In: *Lung Function Tests.* Hughes JMB, Pride NB (eds.). 1996.

127) Jones NL. *Clinical Exercise Testing.* WB Saunders Co, 1988

128) Roca J, Whipp BJ. *Clinical Exercise Testing.* *Eur Respir Mon* 1997.

129) *ATS Postgraduate Course 4. Interactive Interpretation of Cardiopulmonary Exercise Testing.* ATS International Conference, Metro Toronto Convention Centre, Toronto Canada 2000.

Κεφάλαιο 4.

130) Εκδόσεις Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας. Πνευμονικός αερισμός, Αθήνα 1991.

131) *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* Mc Craw-Hill edit. 1998.

132) *Civetta's Critical Care.* Uppincott-Raven edit. 1997.

133) Πολυζωνόπουλου Δ., Πολυχρονόηουλου Β. *Κλινική Πνευμονολογία,* Γίαςχολίδης εκδ., 1993.

134) Πνεύμων - Πρακτικά 11TM Μεταπτυχιακού Σεμιναρίου. Εκδόσεις Ελλην. Βροχολογικής Εταιρείας Τόμος 8, Τεύχος 2β, 1995.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 1) Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: Suppl.3, 161S–177S.
- 2) British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*, 2001: 89–108
- 3) Van Meerbeeck JP, Koning CC, Tjan-Heijnen VC, Boekema AG, Kaandorp CJ, Burgers JS. [Guideline on “non-small cell lung carcinoma; staging and treatment”.] *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 72–77.
- 4) Bolliger C, Perruchoud A. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198–212.
- 5) Juhl B, Frost N. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 1975; 57(suppl): 39-45
- 6) Tommaso C. Mineo, MD^{a,*}, Orazio Schillaci, MD^b, Eugenio Pompeo, MD^a, Davide Mineo, MD^a, Giovanni Simonetti, MD^b Usefulness of Lung Perfusion Scintigraphy Before Lung Cancer Resection in Patients with Ventilatory Obstruction . *Ann Thorac Surg* 2006;82:1828-1834
- 7) Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JB and Both JA. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 1992; 101(2):356-361
- 8) Benzo R, Kelley GA, Recchi L; et al. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis, *Respir Med* 2007; 101 1790-1797

- 9) Loewen GM, Watson D, Kohman L; et al. Preoperative exercise $\dot{V}O_2$ measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238, *J Thorac Oncol* 2007; 2 619-625
- 10) Bechard Daniel, Wetstein Lewis. Assessment of oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1987;44:344-349
- 11) Alessandro Brunelli, MD*, Cecilia Pompili, MD, Majed Refai, MD, Francesco Xiumè, MD, Michele Salati, MD, Armando Sabbatini, MD . Predicted Versus Observed Peak Oxygen Consumption After Major Pulmonary Resection. Presented at the Poster Session of the Forty-eighth Annual Meeting of The Society of Thoracic Surgeons, Fort Lauderdale, FL, Jan 28–Feb 1, 2012.
- 12) Alessandro Brunelli, MD; Romualdo Belardinelli, MD; Majed Refai, MD; Michele Salati, MD; Laura Socci, MD; Cecilia Pompili, MD; Armando Sabbatini, MD . Peak Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Exercise Test Improves Risk Stratification in Candidates to Major Lung Resection. *CHEST*. 2009,135(5):1260-1267
- 13) American Thoracic Society. Standardisation of Spirometry, 1994 update. *Am J Respir Care Med* 1995;152:1107-36.
- 14) Morns J: Spirometric standards for healthy non-smoking adults. *Am Rev Respir Dis* 103:57, 1971.
- 15) Robert A. Bruce, Frank W. Lovejoy, Jr., Raymond Pearson, Paul N. G. Yu, George B. Brothers, and Tulio Velasquez (November 1949). "Normal respiratory and circulatory pathways of adaptation in exercise". *J. Clin. Invest* 28 (6 Pt 2): 1423–1430.
- 16) Robert A. Bruce, Raymond Pearson, Frank W. Lovejoy, Jr., Paul N. G. Yu, George B. Brothers (November 1949). "Variability of respiratory and circulatory performance during standardized exercise". *J Clin Invest* 28 (6 Pt 2): 1431–1438.

- 17) Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005: 367–372.
- 18) Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005; 127: 1159–1165.
- 19) Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1472–1480.
- 20)
- 21) Brunelli A, Salati M; Preoperative evaluation of lung cancer: predicting the impact of surgery on physiology and quality of life, *Curr Opin Pulm Med* 2008 14 275-281
- 22) Harpole DH Jr, DeCamp MM Jr, Daley; et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 117 969-979
- 23) Ferguson MK, Durkin AE; A comparison of three scoring systems for predicting complications after major lung resection, *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 23 35-42
- 24) Brunelli A, Refai M, Xiumé F; et al. Performance at symptom-limited stair climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality and costs after major lung resection, *Ann Thorac Surg* 2008 240-248

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Εισαγωγή

Την τελευταία δεκαετία, η καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία άσκησης (Cardiopulmonary exercise testing -CPET), έχει καθιερωθεί σαν ένα αναπόσπαστο μέρος της προ-εγχειρητικής εκτίμησης των υποψηφίων ασθενών για εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος στους πάσχοντες από μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ).

Όλες οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν, στους ασθενείς με προεγχειρητικές FEV₁ ή/και DLCO <80% pred., ή με FEV₁ <2 και <1,5 L/min (στην περίπτωση επικείμενης πνευμονεκτομής και λοβεκτομής αντίστοιχα), να υπολογίζεται η μετεγχειρητικής αναπνευστικής λειτουργίας (postoperative FEV₁ και DLCO %pred).

Στους ασθενείς με ΜΜΚΠ, τιμές ppoFEV₁<40% και DLCO<40% έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικού θανάτου και επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό με τις κλασικές θωρακοχειρουργικές τεχνικές (πνευμονεκτομή, λοβεκτομή). Για την ομάδα αυτών των ασθενών συστήνεται περαιτέρω έλεγχος με δοκιμασίες άσκησης (CPET).

Παρότι πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ασθενείς που εκδηλώνουν επιπλοκές μετεγχειρητικά έχουν προ-εγχειρητικά μειωμένη αεροβική ικανότητα, η χρήση του CPET συστήνεται για ένα στενό εύρος επιλεγμένων ασθενών υψηλού κινδύνου, με μειωμένη πνευμονική λειτουργικότητα και συγκεκριμένα αυτούς με υπολογιζόμενη μετεγχειρητική ppoFEV₁ ή/και DLCO 40-30%.

Κατά πόσον η συστηματική μέτρηση της VO₂max, σε όλους τους

υποψήφιους για θεραπευτική χειρουργική επέμβαση ασθενείς με ΜΜΚΠ, θα μπορούσε να ενισχύσει την εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου δεν έχει ακόμη πλήρως μελετηθεί.

Στις περισσότερες επίσης μελέτες αξιολόγησης της προ-εγχειρητικής VO₂ σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, χρησιμοποιούνται τροποποιημένα πρωτόκολλα άσκησης, η δε δοκιμασία συνήθως σταματά όταν ο ασθενής δηλώνει εξαντλημένος, ακόμη και όταν δεν καταγράφονται άλλα αντικειμενικά ευρήματα «μέγιστης» άσκησης. Οι υπομέγιστες όμως δοκιμασίες άσκησης (submaximal exercise testing) δεν είναι πάντα ικανές να διαπιστώσουν την συμβολή του καρδιαγγειακού στον περιορισμό της άσκησης.

Ως εκ τούτου είναι εμφανής η ανάγκη περαιτέρω αξιολόγησης της CPET μέσα από προοπτικές μελέτες με μεθοδολογία που εξασφαλίζει αντικειμενικά κριτήρια «μέγιστης» άσκησης. Μέσω των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών θα μπορέσουν να καταγραφούν αξιόπιστες τιμές προ-εγχειρητικής VO₂max που θα συσχετισθούν ακολούθως με την περιεγχειρητική θνησιμότητα και την εκδήλωση μετεγχειρητικών επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό.

Σκοπός της μελέτης

Για τον σκοπό αυτό σχεδιάσαμε την παρούσα προοπτική μελέτη, κατά τη οποία όλοι οι υποψήφιοι για εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος ασθενείς με ΜΜΚΠ δοκιμάστηκαν προ-εγχειρητικά με CPET, ανεξάρτητα από τις σπιρομετρικές τους παραμέτρους, ώστε να καταγράψουμε την προ-εγχειρητική VO₂max.

Στόχος της μελέτης ήταν ως ακολούθως: 1) Να αξιολογηθεί εάν και σε τι βαθμό η VO₂max σχετίζεται με την μετεγχειρητική θνησιμότητα και την εκδήλωση επιπλοκών τόσο από το αναπνευστικό όσο και το καρδιαγγειακό, και 2) να

διαπιστωθεί σε ποιες ομάδες εκ των ασθενών (κατανεμημένων σύμφωνα με την τις προεγχειρητικές σπιρομετρικές δοκιμασίες) η μέτρηση της VO₂max μπορεί αλλάξει την συνήθη κλινική πρακτική βελτιώνοντας την πρόγνωση της έκβασης και τα ποσοστά των κατάλληλων για χειρουργείο ασθενών.

Υλικό-Ασθενείς & Μέθοδος

Οι ασθενείς της μελέτης

Σχεδιάστηκε μία προοπτική μελέτη παρακολούθησης και καταγραφής δεδομένων από ασθενείς, πάσχοντες από ΜΜΚΠ, σε κλινικό στάδιο κατάλληλο για θεραπευτική χειρουργική επέμβαση (σταδίου I-II), οι οποίοι χειρουργήθηκαν από τον Ιανουάριο 2010 έως τον Ιούλιο 2012.

Για τον σκοπό της μελέτης τροποποιήσαμε το κλασικό πρωτόκολλο της προεγχειρητικής εκτίμησης και όλοι οι υποψήφιοι για χειρουργείο ασθενείς, παραπέμπονταν για καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία άσκησης-CPET και μέτρηση της προ-εγχειρητικής VO₂max και άλλων σημαντικών εργομετρικών παραμέτρων, ανεξάρτητα από τις στατικές δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργικότητας (σπιρομέτρηση, διάχυση κλπ).

Στην περίπτωση ασθενών με FEV₁ η/και DLCO <80% pred., υπολογιζόταν η μετεγχειρητική FEV₁ (FEV₁PPO%) σύμφωνα με τις θέσεις των διεθνών ομοφωνιών. Στην περίπτωση ppoFEV₁ ή/και DLCO <40% pred., εάν η $\dot{V}O_2$ ήταν <10 mL/kg/min, οι ασθενείς θεωρούνταν υψηλού, μη αποδεκτού κινδύνου για μείζονα χειρουργική επέμβαση και παραπέμπονταν για μη χειρουργική αντιμετώπιση ή χειρουργούνταν με νεώτερες λιγότερο επεμβατικές τεχνικές (Π.Χ. VATS, wedge resection ή segmentectomy).

Συνολικά 50 ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη . Δώδεκα (24%) υποβλήθηκαν σε σφηνοειδή εκτομή (wedge resection). Πέντε από αυτούς είχαν $\dot{V}O_2 < 10$ mL/kg/min, δύο είχαν κλάσμα εξώθησης EF<30%, ένας με πρόσφατο έμφραγμα, ένας με κίρρωση ήπατος ενώ τρεις ήταν σε πρώιμο ογκολογικό στάδιο. Εικοσιοκτώ ασθενείς (56%) υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή και δέκα (20%) σε πνευμονεκτομή. Η μέση ηλικία ήταν 63.8 ± 6.5 έτη, 45 άνδρες και πέντε γυναίκες. Μόνο 3 από αυτούς ήταν μη καπνιστές, ενώ 35 από αυτούς ανέφεραν κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με ΧΑΠ.

Προ-εγχειρητικές παράμετροι

Εκτός των εργομετρικών παραμέτρων καταγράφονταν και οι ακόλουθες παράμετροι για να μελετηθεί τυχών συσχετισμός τους με την έκβαση των ασθενών: ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος (BMI in kilograms per square meter), σπιρομετρικές παράμετροι (FEV₁, MVV), DLCO, FEV₁PPO, DLCO PPO, συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου (CAD), είδος της επέμβαση (π.χ. lobectomy vs pneumonectomy) και εισαγωγική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία.

Οι ppoFEV₁ και ppoDLCO υπολογίζονταν με την μέθοδο του αριθμού των αποφραγμένων/λειτουργικών πνευμονικών τμημάτων που επρόκειτο να εξαιρεθούν, όπως εκτιμώντο από τα ευρήματα της βρογχοσκόπησης και της αξονικής τομογραφίας με βάση την εξίσωση $FEV_1 = \text{preoperative } FEV_1 \times (1 - 0,0526XS)$.

Η καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία άσκησης-CPET

Σημαντικό στόχος της μελέτης μας ήταν η επίτευξη των κριτηρίων «μέγιστης» άσκησης κατά την δοκιμασία. Για να θεωρηθεί ότι καταγράφηκε η $\dot{V}O_{2max}$ θα έπρεπε πέραν της υποκειμενικής αίσθησης εξάντλησης του εξεταζόμενου, να καταγραφόταν και ένα από τα κάτωθι: 1) όχι περαιτέρω αύξηση της $\dot{V}O_2$ με την

αύξηση του έργου (plateau), 2) καρδιακή συχνότητα (HRmax) >90% pred. (220-ηλικία), και 3) Αναπνευστικό πηλίκο (respiratory exchange ratio-RER) >1,2.

Η δοκιμασία εκτελείτο συνήθως πρωινές ώρες, τουλάχιστον τρεις ώρες από την λήψη ελαφρού γεύματος.

Για την καλύτερη αξιολόγηση της άσκησης χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικά ελεγχόμενος ποδόμυλος (κυλιόμενος διάδρομος) η ταχύτητα και η κλίση του οποίου αυξάνονταν σταδιακά κάθε 3 λεπτά σύμφωνα με το πρωτόκολο Bruce. Στην περίπτωση που ο εξεταζόμενος δεν πληρούσε τα κριτήρια της «μέγιστης άσκησης, η εξέταση επαναλαμβανόταν με το πρωτόκολλο Light-Bruce. Στόχος μία δοκιμασία μέσης διάρκειας 8-12 λεπτά.

Η εξέταση διεκόπτετο όταν συνέβαινε ένα από τα κάτωθι: εξάντληση, δύσπνοια, ζάλη, στηθάγχη, εκσεσημασμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης $\geq 220/130$ mm Hg), και κατάσπαση ≥ 2 -mm ST διαστήματος σε δύο τουλάχιστον απαγωγές.

Μετεγχειρητική έκβαση

Καθόλη την διάρκεια των πρώτων 30 μετεγχειρητικών ημερών (ή και περισσότερο εφόσον ο ασθενής συνέχιζε να αναρρώνει στο νοσοκομείο) καταγράφονταν όλες οι επιπλοκές από το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό καθώς και η θνησιμότητα.

Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

Όλα τα δεδομένα αναφέρονταν σαν mean \pm standard deviation(SD). Η σύγκριση των τιμών των σπιρομετρικών και εργομετρικών παραμέτρων πραγματοποιούταν Student's *t* test, *t* δίπλευρης κατανομής και άνισης διακύμανσης. Για την συσχέτιση των μετρούμενων παραμέτρων υπολογίζαμε τον συντελεστή συσχέτισης Pearson (*r*), ως αδιάστατο δείκτη με τιμή από -1 έως 1, των τιμών αυτών

συμπεριλαμβανομένων. Σε όλη την στατιστική ανάλυση ετέθη επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$.

Αποτελέσματα της μελέτης

Οι 50 ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη, διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με την εκδήλωση ή όχι επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες. Δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών όσον αφορά την ηλικία και τις προ-εγχειρητικές τιμές της αναπνευστικής τους λειτουργικότητας. Παραταύτα, οι ασθενείς που εκδήλωσαν επιπλοκές, είχαν σημαντικά μικρότερη προβλεπόμενη μετεγχειρητική FEV1, ενδεικτικό περισσότερο εκτεταμένης νόσου ($p=0,005$). Όλοι οι εξεταζόμενοι τελικά πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης ως προς την ένταση της άσκησης και σε όλους υπολογίσθηκε ο αναερόβιος ουδός.

Επτά από τους ασθενείς (18%) εκδήλωσαν καρδιο-αναπνευστικές επιπλοκές όπως: αρρυθμία 3 περιπτώσεις, πνευμονικό οίδημα και καρδιακή κάμψη 1 περίπτωση, πνευμονική εμβολή 1 περίπτωση, πνευμονία 2 περιπτώσεις, ατελεκτασία 1 περίπτωση και αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτούσε παρατεταμένη διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη 1 περίπτωση.

Η προ-εγχειρητική FEV1 και η $ppoFEV1\%pred$ δεν συσχετίζονταν με την $VO2max$ των ασθενών ακόμη και όταν η τελευταία εκφραζόταν σαν ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής για το φύλο, την ηλικία, το ύψος και το σωματικό βάρος του εξεταζόμενου (correlation coefficient FEV1/ $VO2$ 0,23, FEV1%pred/ $VO2\%pred$ 0,22 και $ppoFEV1\%pred/ VO2\%pred$ 0,38).

Εργομετρικές παράμετροι και μετεγχειρητικές επιπλοκές

Μία σημαντική διαφορά ($p < 0.001$), ανάμεσα στην ομάδα ασθενών που δεν εκδήλωσαν επιπλοκές και την ομάδα με επιπλοκές, καταγράφηκε όσον αφορά τις VO_{2max} και $VO_{2\%pred}$. Μόνο το 2,5 % των ασθενών με MVO_2 μεγαλύτερο από 10 αλλά μικρότερο από 20 ml/kg/min εκδήλωσαν επιπλοκές και κανείς με $VO_{2max} > 20 \text{ ml/kg/min}$. Αντίθετα οι ασθενείς με $VO_{2max} < 10 \text{ ml/kg/min}$ είχαν συχνότητα επιπλοκών 80% (8/10). Δύο δε από αυτούς κατέληξαν κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες (θνησιμότητα 20%). Οι VO_{2max} και $VO_{2\%pred}$ σχετιζόντουσαν εξίσου καλά με την εκδήλωση επιπλοκών τόσο από το αναπνευστικό ($p < 0,001$ και $p = 0,001$), όσο και από το καρδιαγγειακό ($p < 0,001$) σύστημα.

Η τιμή της $VO_{2\%pred}$ συσχετιζόταν επίσης ικανοποιητικά με την εκδήλωση επιπλοκών και την μετεγχειρητική θνησιμότητα ($p < 0,001$). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με $VO_{2\%pred} < 50$ παρουσίαζαν αυξημένη συχνότητα επιπλοκών 69,2% (9/13), ενώ η συχνότητα επιπλοκών αυξανόταν στο 77,7% (7/9) στους ασθενείς με $VO_{2\%pred} < 40$.

Σημαντική αυξημένη, καταγραφόταν επίσης η μέγιστη καρδιακή συχνότητα (HR_{max}), καθώς και το ποσοστό της σε σχέση με την προβλεπόμενη μέγιστη για την ηλικία του εξεταζόμενου καρδιακή συχνότητα ($HR_{\%pred}$), στους ασθενείς που εκδήλωσαν επιπλοκές ($p = 0,01$ και $p = 0,02$ αντίστοιχα). Ενώ μη στατιστικά σημαντικά ήταν η διαφορά όσον αφορά τον αναερόβιο ουδό ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Αυξημένη ήταν επίσης η συχνότητα εκδήλωσης επιπλοκών από το αναπνευστικό (28,5%, 4/14) στους ασθενείς με εφεδρείες αερισμού $BR < 10L$. Αντίθετα οι HR_{max} και $HR_{\%pred}$ ήταν σημαντικά αυξημένες μόνο στους ασθενείς με επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα.

FEV1 και DLCO > 80%pred

Δεκαεννέα από τους ασθενείς είχαν προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO >80%pred. Στην ομάδα αυτών των ασθενών το 15,7% (3/19) εκδήλωσε επιπλοκές από το καρδιο-αναπνευστικό κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες. Η VO₂max των ασθενών που εκδήλωσαν επιπλοκές, ήταν σημαντικά μειωμένη σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή στους ασθενείς χωρίς επιπλοκές (17,5(3,5) vs 6,5(1,0) ml/kg/min, p<0,001). Δύο στους τρεις ασθενείς με επιπλοκές είχαν VO₂ max <10 ml/kg/min (συχνότητα 66,6% vs 5,2%).

FEV1 και DLCO < 80%pred

Τριανταένας από τους ασθενείς είχαν προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO < 80%pred. Ανάμεσα στους ασθενείς αυτούς, 22 είχαν ppoFEV1 >40%. Το 19,35% (6/31) από αυτούς εκδήλωσαν επιπλοκές από το καρδιο-αναπνευστικό σύστημα. Η πλειονότητα των ασθενών που εκδήλωσαν επιπλοκές (5/6), είχαν VO₂max<10ml/kg/min (συχνότητα 83,3% vs 6,2%).

Εννέα από την ομάδα αυτών των ασθενών είχαν ppoFEV1 <40%. Το 33.3% (3/9) εκδήλωσαν επιπλοκές από το καρδιο-αναπνευστικό. Όλοι με VO₂max < 10ml/kg/min (συχνότητα 60%).

Συζήτηση

Για πρώτη φορά μελετήθηκε συστηματικά η διενέργεια CPET με το πρωτόκολλο Bruce, για την προ-εγχειρητική εκτίμηση ασθενών με ΜΜΚΠ. Η CPET με το πρωτόκολλο Bruce, αποδείχθηκε μία ασφαλής δοκιμασία, άριστα ανεκτή από τους εξεταζόμενους. Η σταδιακή αύξηση του επιπέδου έντασης της άσκησης ανά 3 λεπτά, επέτρεπε την ανταπόκριση του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος στις νέες απαιτήσεις και την σταθεροποίηση του ασθενούς (steady state) πριν την επόμενη αύξηση της έντασης (κλίση και ταχύτητα ποδόμευλου).

Τοιουτοτρόπως η δοκιμασία γινόταν καλύτερα ανεκτή, δεν διακοπτόταν πρόωρα και επιτυγχάνονταν τα κριτήρια «μέγιστης» άσκησης. Στην μελέτη μας, οι ασθενείς διέκοπταν την άσκηση όταν ανέφεραν ότι εξαντλήθηκαν, ενώ ταυτόχρονα πληρούσαν και ένα τουλάχιστον από τα κριτήρια «μέγιστης» άσκησης όπως αναφέρθηκε στην μεθοδολογία μας.

Η μεθοδολογία αυτή μας επέτρεψε να καταγράψουμε την πραγματική VO_{2max} των ασθενών και όχι την $reakVO_2$ που συνήθως αναφέρεται, επιτρέποντας την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων.

Τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης, επιβεβαιώνουν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, σύμφωνα με τα οποία μία $VO_2 > 20 \text{ ml/kg/min}$, είναι ένα ασφαλές όριο για την εκτέλεση λοβεκτομής ή και πνευμονεκτομής. Πάνω από το όριο αυτό στην μελέτη μας, η συχνότητα εκδήλωσης επιπλοκών και η θνησιμότητα μηδενίζονταν. Αντίθετα στην ομάδα των ασθενών με $VO_{2max} < 10 \text{ ml/kg/min}$ η συχνότητα εκδήλωσης επιπλοκών και η θνησιμότητα ήταν ιδιαίτερα υψηλές (80% και 20% αντίστοιχα).

Η VO_{2max} μετρήθηκε σημαντικά μειωμένη όχι μόνο στους ασθενείς με επιπλοκές από το αναπνευστικό, αλλά και στους ασθενείς με καρδιαγγειακές

επιπλοκές. Είναι εμφανές ότι υπομέγιστες δοκιμασίες άσκησης είναι μη επαρκείς για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών επιπλοκών και μειώνουν την ευαισθησία της μεθόδου.

Τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες σύμφωνα με τις οποίες ασθενείς με $VO_{2max} < 50\%pred$ θα πρέπει να θεωρούνται αυξημένου περιεγχειρητικού κινδύνου, ενώ όταν η VO_{2max} είναι $< 40\%pred$ ο κίνδυνος είναι μη αποδεκτός και θα πρέπει οι ασθενείς να προωθούνται για μη χειρουργική αντιμετώπιση.

Ένας από τους στόχους επίσης της παρούσας μελέτης ήταν να μελετήσουμε κατά πόσον η πιο ελεύθερη χρήση του CPET θα μπορούσε να βελτιώσει την εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου των ασθενών μας. Για το σκοπό αυτό δοκιμάστηκαν με CPET όλοι οι υποψήφιοι για χειρουργείο ασθενείς, ανεξάρτητα από την προ-εγχειρητική τους αναπνευστική λειτουργικότητα.

Κατατάσσοντας του ασθενείς σε υποομάδες ανάλογα με τις τιμές των σπιρομετρικών τους παραμέτρων εξαγάγαμε χρήσιμα συμπεράσματα τα οποία συνοψίζονται ως εξής:

1. Οι ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO $> 80\%$ έχουν τον μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό μετεγχειρητικά (15,7%).
2. Οι ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO $< 80\%$ αλλά $ppoFEV1 > 40\%$ έχουν επίσης μικρό σχετικά κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό μετεγχειρητικά (19,35%).
3. Οι ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO $< 80\%$ και $ppoFEV1 < 40\%$ έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό μετεγχειρητικά (33,3%).
4. Οι ασθενείς με προ-εγχειρητικές FEV1 και DLCO $< 80\%$ και $ppoFEV1 < 40\%$ που έχουν $VO_{2max} > 10ml/kg/min$ δεν θα πρέπει να θεωρούνται

ακατάλληλοι για λοβεκτομή ή ακόμη και πνευμονεκτομή εάν το απαιτεί η έκταση της πνευμονικής νόσου.

Η πλοιοιότητα των ασθενών που εκδήλωσαν επιπλοκές είχαν $VO_{2max} < 10 \text{ ml/kg/min}$

Συμπέρασμα

Η VO_{2max} σχετίζεται λοιπόν πραγματικά με την εκδήλωση επιπλοκών από το καρδιο-αναπνευστικό, αλλά και με την περιεγχειρητική θνησιμότητα. Τα ευρήματα της παρούσης μελέτης υποστηρίζουν μία πιο ευρεία χρήση της CPET κατά την προεγχειρητική εκτίμηση ασθενών με ΜΜΚΠ, σε σχέση με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η αξιολόγηση των ευρημάτων της CPET θα ενισχύσει ουσιαστικά την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας βελτιώνοντας την πρόγνωση των ασθενών με ΜΜΚΠ.

