



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**



*Διδακτορική Διατριβή*

**"ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΥΣ ΚΑΙ  
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ"**

υπό

**ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥ Γ. ΒΑΡΣΑΜΑ**

Πνευμονολόγος- Φυματιολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2019

© 2019 Χαράλαμπος Βαρσαμάς

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (7<sup>η</sup>/02-07-2014 ΓΣΕΣ):**

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιβλέπουσα)** Δρ. Ζωή **Δανιήλ**  
*Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Δημοσθένης **Μακρής**  
*Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Κωνσταντίνος Ι. **Γουργουλιάνης**  
*Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Επαμεινώνδας **Ζακυνθινός**  
*Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης **Καλομενίδης**  
*Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Αθηνών*
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Φωτεινή **Μάλλη**  
*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΤΕΙ  
Θεσσαλίας*
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Παναγιώτης **Λιάκος**

*Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή ποικίλης αιτιολογίας, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική, είτε παρακολουθούνταν στο Εξωτερικό Ιατρείο Υπεζωκοτικών Συλλογών.

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής, θα επιθυμούσα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη της τριμελούς επιτροπής: τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη για την σημαντική ευκαιρία καθώς και για την επιστημονική και ηθική στήριξη που μου προσέφερε, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας κ. Δημοσθένη Μακρή για την άψογη συνεργασία και συνεχή ενθάρρυνση, και ιδιαίτερα την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κ. Ζωή Δανιήλ για τις καθοριστικές της επισημάνσεις και την προσωπική της συμβολή σε όλα τα στάδια της παρούσης διδακτορικής διατριβής.

Η έρευνα αυτή είχε κυρίως κλινικό προσανατολισμό. Τα δείγματα των υπεζωκοτικών συλλογών, λήφθηκαν κατά τη νοσηλεία των ασθενών στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύνολο των ειδικευομένων ιατρών της κλινικής για την καθοριστική συμβολή τους στη συλλογή των δειγμάτων. Παράλληλα, σημαντική ήταν η συμβολή του Πνευμονολόγου κ. Αλέξανδρου Καλκάνη, ο οποίος συνετέλεσε καθοριστικά στην σύλληψη της ιδέας για τον καινοτόμο υπερηχογραφικό δείκτη υποηχοϊκότητας, καθώς και στην ηλεκτρονική επεξεργασία των ληφθέντων υπερηχογραφικών εικόνων.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις Πνευμονολόγους κ. Φωτεινή Μάλλη και Φωτεινή Μπαρδάκα για την πολύτιμη συνδρομή τους σε πολλά οργανωτικά και πρακτικά ζητήματα της παρούσης μελέτης. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στη γραμματέα της Πνευμονολογικής Κλινικής

κ. Άννα Τουτουδάκη, για την αμέριστη συμπαράσταση της καθώς και την ασφαλή αποθήκευση όλων των απαραίτητων δεδομένων προκειμένου να ολοκληρωθεί η παρούσα διδακτορική διατριβή.

*Χαράλαμπος Βαρσαμάς*

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: Χαράλαμπος Γ. Βαρσαμάς

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 1 Μαΐου 1981

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Χαλκίδα

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ E-mail: harrisvarsamas@gmail.com

**ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ:** Αγγλικά (άριστα , IELTS academic 8.0/9.0)  
Γαλλικά (καλά, Certificate of A4 (DELF))

### ΣΠΟΥΔΕΣ – ΤΙΤΛΟΙ

- 1999 Απολυτήριο Λυκείου με γενικό βαθμό 19<sup>7/10</sup>, 1<sup>ο</sup> Λύκειο Χαλκίδας
- 2008 Πτυχίο Ιατρικής με βαθμό «Λίαν Καλώς», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 2017 Τίτλος Ειδικότητας Πνευμονολογίας- Φυματιολογίας

### ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

- 2019 Υποτροφία από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για περαιτέρω εξειδίκευση στο υπερηχογράφημα θώρακος και σε επεμβατικές τεχνικές στον υπεζωκότα.

- 2018 Ακαδημαϊκή Υποτροφία από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για κλινικό και ερευνητικό έργο στις παθήσεις του υπεζωκότα.
- 2017 Υποτροφία από την Εταιρεία Αναπνευστικών Διαταραχών και Βαρείας Νόσου στο πεδίο της Επεμβατικής Πνευμονολογίας
- 2015 Υποτροφία για την παρακολούθηση του σεμιναρίου “Πλευροσκόπηση” της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας
- 2014 Υποτροφία για την παρακολούθηση του σεμιναρίου “Υπερηχογράφημα Θώρακος” από την Βρετανική Θωρακική Εταιρεία

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. KALKANIS A, **VARSAMAS C**, GOURGOULIANIS KI. Correlation of pleural effusions’ grayscale sonographic parameters with fluid’s analysis results. *J Thorac Dis.* 2017 Mar;9(3):543-546.
2. **VARSAMAS C**, KALKANIS A, GOURGOULIANIS KI. CT versus thoracic ultrasound for discriminating uncomplicated and complicated parapneumonic pleural effusions. *Respirology.* 2018 Feb;23(2):232.

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

### ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. KALKANIS A, **VARSAMAS C**, VAVOUGIOS G, GOURGOULIANIS KI. Hypoechoogenicity Index (HI) as a novel, pleural effusions' grayscale sonographic parameter and its correlation with fluid's



- analysis results. 26<sup>th</sup> Annual Congress of European Respiratory Society, 3-7 September, London, United Kingdom 2016.
2. KALKANIS A, **VARSAMAS C**, KERENIDI T, GOURGOULIANIS KI, DANIL Z. Correlation of pleural effusions' grayscale sonographic parameters with fluid's analysis results. 25<sup>th</sup> Annual Congress of European Respiratory Society, 26-30 September, Amsterdam, Netherlands 2015.
  3. ΜΠΟΥΛΤΑΔΑΚΗΣ Ε, **VARSAMAS C**, ΔΙΜΟΥΛΙΣ Α, ΔΑΕΝΑΣ C, ΤΡΙΑΝΤΑΡΗΣ Α, ΝΙΚΟΥΛΙΣ D, ΜΑΚΡΗΣ D, GOURGOULIANIS KI. Serum Amyloid A in Parapneumonic Effusions. American Thoracic Society International Conference, 16-21 May, Toronto, Canada, 2008

#### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. **ΒΑΡΣΑΜΑΣ Χ**, ΠΕΡΛΕΠΕ ΓΕ, ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ ΚΙ, ΨΑΘΑΚΗΣ Κ. Πλευροσκόπηση από Πνευμονολόγο: Η διετής εμπειρία δύο πνευμονολογικών κλινικών. 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 13-16 Δεκεμβρίου 2018, *ΠΝΕΥΜΩΝ*, 2018.
2. ΜΑΡΚΑΤΗΣ Ε, ΠΕΡΛΕΠΕ ΓΕ, **ΒΑΡΣΑΜΑΣ Χ**, ΑΥΘΙΝΟΣ Α, ΠΑΓΚΡΑΤΗΣ Κ, ΣΚΟΥΡΑΣ Β, ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ Η, ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ ΚΙ. Θνησιμότητα μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών στους οποίους ανευρέθηκε υπεζωκοτική συλλογή: Μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης. 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 13-16 Δεκεμβρίου 2018, *ΠΝΕΥΜΩΝ*, 2018.
3. ΜΠΟΥΛΤΑΔΑΚΗΣ Ε, **ΒΑΡΣΑΜΑΣ Χ**, ΔΗΜΟΥΛΗΣ Α, ΔΑΕΝΑΣ Χ, ΤΡΙΑΝΤΑΡΗΣ Α, ΜΑΚΡΗΣ Δ, ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ ΚΙ. Ο ρόλος του Αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) στις παραπνευμονικές συλλογές. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 20-23 Νοεμβρίου 2008, Αλεξανδρούπολη.

**" ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΥΣ ΚΑΙ  
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ "**

**ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΒΑΡΣΑΜΑΣ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Δρ. Ζωή Δανιήλ**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
(Επιβλέπουσα)
2. **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας
3. **Δρ. Δημοσθένης Μακρής**, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	<b>13</b>
<b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</b> .....	<b>15</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>16</b>
<b>1. ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ</b> .....	<b>17</b>
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ.....	17
1.2 ΜΕΣΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ .....	18
1.3 ΤΟ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟ ΥΓΡΟ .....	19
1.4 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ .....	21
1.4.1 ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	21
1.4.2 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ .....	24
1.4.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ .....	25
<b>2. Η ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ</b> .....	<b>30</b>
2.1 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	30
2.1.1 ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΚΡΟΗ ΥΓΡΟΥ ΣΤΗΝ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ.....	31
2.1.2 ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΥΓΡΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ .....	34
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	35
2.3 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ.....	39
2.3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΕΞΕΤΑΣΗ .....	39
2.3.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ .....	42
2.3.3 ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ .....	45
2.3.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ.....	47
2.3.5 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ  ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ.....	58
<b>3. ΤΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ</b> .....	<b>60</b>
3.1 ΦΥΣΙΚΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ.....	60
3.2 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΑΡΩΣΗ .....	62
3.3 ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ .....	65
3.3.1 ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΠΩ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ.....	65
3.3.2 ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ .....	67
3.3.3 ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ.....	68
3.3.4 ΣΥΧΝΕΣ ΨΕΥΔΕΙΣ ΕΙΚΟΝΕΣ ΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ.....	70
3.4 ΤΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΣΤΙΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ.....	72
3.4.1 ΣΥΝΗΘΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ.....	72
3.4.2 ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ .....	73
3.4.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ.....	76
3.4.4 ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΗΧΟΓΕΝΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ ..	77
3.4.5 ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ .....	80
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>82</b>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	83
ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ	86
1. ΣΚΟΠΟΣ	86
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	87
2.1. ΔΕΙΓΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	87
2.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΗΙ	87
2.3 ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ	90
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	92
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	93
ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ	99
1. ΣΚΟΠΟΣ	99
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	100
2.1 ΔΕΙΓΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	100
2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	100
2.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ	101
2.4 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΗΙ	101
2.5 ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ	102
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	104
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	105
4.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	105
4.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ	106
4.3 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΗΙ	107
4.3.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΗΙ ΜΕ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ	111
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	113
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>123</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>127</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με τον όρο υπεζωκοτική συλλογή ορίζεται η παθολογική συσσώρευση υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Αποτελεί κλινική εκδήλωση πολλών νοσημάτων, πνευμονικών ή εξωπνευμονικών. Απαραίτητη για τη διαγνωστική προσπέλαση των υπεζωκοτικών συλλογών, είναι η παρακέντηση του πλευριτικού υγρού προκειμένου να προσδιοριστεί ο τύπος των κυττάρων, το pH, αλλά και να προσδιοριστούν οι συγκεντρώσεις ορισμένων σημαντικών βιοχημικών δεικτών, όπως η γλυκόζη, η LDH αλλά και οι ολικές πρωτεΐνες. Ο προσδιορισμός των ανωτέρω, σε συνδυασμό με το ιστορικό και την κλινική εικόνα του ασθενή παρέχει την αρχική διαγνωστική κατεύθυνση, προκειμένου να συνεχιστεί η διερεύνηση της πάθησης.

Παράλληλα, καθοριστικές για τη διαχείριση των ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή είναι οι απεικονιστικές εξετάσεις. Η χρήση του υπερηχογραφήματος θώρακος διευρύνεται συνεχώς και η διενέργεια του θεωρείται πλέον απαραίτητη από πολλές επιστημονικές εταιρείες όπως η Βρετανική Θωρακική Εταιρεία. Ωστόσο παρά την εξάπλωση αυτή, η χρήση του περιορίζεται κυρίως στην αναγνώριση της υπεζωκοτικής συλλογής και στον καθορισμό του μεγέθους της. Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να συσχετιστεί η ληφθείσα υπερηχογραφική εικόνα με τη διάγνωση και πρόγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών.

Με την παρούσα μελέτη, ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή ποικίλης αιτιολογίας που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα θώρακος. Οι εικόνες από την εξέταση αποθηκεύτηκαν και επεξεργάστηκαν ακολούθως με ειδικό πρόγραμμα σε ηλεκτρονικό υπολογιστή από όπου και έγινε ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός λόγου, του δείκτη υποηχοϊκότητας. Στο σύνολο των ασθενών αυτών πραγματοποιήθηκε διαγνωστική ή εκκενωτική παρακέντηση, στα πλαίσια της αρχικής τους διερεύνησης οπότε και εστάλη ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος. Ακολούθως, επιχειρήθηκε η συσχέτιση του δείκτη υποηχοϊκότητας με ορισμένους βασικούς βιοχημικούς παραμέτρους του

πλευριτικού υγρού αλλά και με τον τύπο των κυττάρων. Στη συνέχεια, μελετήθηκε η συσχέτιση του ΗΙ με τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με παραπνευμονικές συλλογές καθώς και με την πορεία έκβασης αυτών, όπως αυτή καθορίστηκε από τις ημέρες έως την απυρεξία τους, τον χρόνο παραμονής του θωρακοσωλήνα και γενικότερα τις ημέρες νοσηλείας τους.

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>Cm H<sub>2</sub>O</b> (Centimeter of water)	Εκατοστά της στήλης ύδατος
<b>ADA</b> (Adenosine deaminase)	Απαμινάση της αδενοσίνης
<b>FRC</b> (Functional residual capacity)	Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
<b>HI</b> (Hypoechogenicity Index)	Δείκτης υποηχοϊκότητας
<b>LDH</b> (Lactate dehydrogenase)	Γαλακτική δεϋδρογονάση
<b>Palv</b> (Alveolar pressure)	Κυψελιδική πίεση
<b>Pbs</b> (Barometric pressure)	Βαρομετρική πίεση
<b>PET</b> (Positron emission tomography)	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
<b>Pes</b> (Esophageal pressure)	Ενδοοισοφαγική πίεση
<b>P<sub>t</sub></b> (Transpulmonary pressure)	Διαπνευμονική πίεση
<b>Pw</b> (Transthoracic pressure)	Διαθωρακική πίεση
<b>Ppl</b> (Pleural pressure)	Υπεζωκοτική πίεση
<b>RV</b> (Remaining volume)	Υπολειπόμενος όγκος
<b>TGF-β</b> (Transforming growth factor-β)	Μετατρεπτικός αυξητικός παράγων-β
<b>VC</b> (Vital capacity)	Ζωτική χωρητικότητα
<b>VEGF</b> (Vascular endothelial growth factor)	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

---



# 1. ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ

## 1.1 ANATOMIA TOY YΠΕΖΩΚΟΤΑ

Ο υπεζωκότας είναι μια λεπτή ορογόνια μεμβράνη που περικλείει το πνευμονικό παρέγχυμα, το διάφραγμα, το μεσοθωράκιο και το θωρακικό κλωβό. Η δομή αυτή διακρίνεται σε 2 στρώματα, τον τοιχωματικό και το σπλαχνικό υπεζωκότα. Ο τοιχωματικός υπεζωκότας επαλείφει το εσωτερικό της θωρακικής κοιλότητας, ενώ ο σπλαχνικός υπεζωκότας καλύπτει το πνευμονικό παρέγχυμα σε όλα τα σημεία επαφής του με το θωρακικό τοίχωμα. Μεταξύ των 2 πετάλων του υπεζωκότα, υπάρχει ένας δυνητικός χώρος ολίγων χιλιοστών, γνωστός ως υπεζωκοτική κοιλότητα [1],[2]. Στον άνθρωπο η δεξιά και η αριστερή υπεζωκοτική κοιλότητα διαχωρίζονται πλήρως από το μεσοθωράκιο και δεν υπάρχει επικοινωνία μεταξύ τους. Φυσιολογικά εντός αυτής υπάρχει μια ελάχιστη ποσότητα υγρού, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στη ομαλή μηχανική λειτουργία της αναπνοής δεδομένου ότι δρα ως λιπαντικό που επιτρέπει την αρμονική ολίσθηση του σπλαχνικού υπεζωκότα πάνω στον τοιχωματικό υπεζωκότα [3],[4]

Ιστολογικά, ο τοιχωματικός υπεζωκότας αποτελείται από ένα λεπτό, ακανόνιστο στρώμα συνδετικού ιστού, εντός του οποίου διέρχονται αιμοφόρα αγγεία προερχόμενα από τα μεσοπλεύρια αγγεία, καθώς και αρχέγονα εξειδικευμένα λεμφαγγεία τα οποία εντοπίζονται μόνο στα μεσοπλεύρια διαστήματα (τουλάχιστον στο πρόβατο) και έχουν σχήμα επίπεδης δεξαμενής [5]. Εσωτερικά, ο τοιχωματικός υπεζωκότας επενδύεται από ένα μονό στρώμα επίπεδων μεσοθηλιακών κυττάρων. Ο σπλαχνικός υπεζωκότας διαφέρει ιστολογικά από τον τοιχωματικό υπεζωκότα κυρίως ως προς το πάχος του συνδετικού ιστού το οποίο είναι αυξημένο στον άνθρωπο, στο πρόβατο, στην αγελάδα και στο χοίρο. Το πάχος καθορίζει και τη προέλευση της αιμάτωσης δεδομένου ότι σε είδη με λεπτό συνδετικό ιστό, η αιμάτωση προέρχεται από την πνευμονική και όχι τη συστηματική κυκλοφορία [6]. Αυτό δικαιολογεί τη συμφωνία των ερευνητών, ότι ο σπλαχνικός υπεζωκότας αιματώνεται κυρίως από κλάδους της σπλαχνικής κυκλοφορίας [7]. Το πάχος του συνδετικού ιστού του

σπλαχνικού υπεζωκότα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ύπαρξη των δυνάμεων ελαστικής επαναφοράς, απαραίτητων για την αποβολή του αέρα κατά την εκπνοή και τον περιορισμό του μέγιστου όγκου που μπορεί να διαταθεί το πνευμονικό παρέγχυμα με αποτέλεσμα την προστασία του [8]. Εσωτερικά, ο σπλαχνικός υπεζωκότας επενδύεται από μονό στρώμα μεσοθηλιακών κυττάρων.

## 1.2 ΜΕΣΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Τα μεσοθήλιο του υπεζωκότα προέρχεται από το εμβρυϊκό μεσόδερμα και είναι μια μονή στοιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων, που σκεπάζει ως περίτονη και περισπλάχνια στοιβάδα το θωρακικό τοίχωμα και τους πνεύμονες αντίστοιχα. Μακροσκοπικά το μεσοθηλιακό στρώμα είναι λείο, ημιδιάφανο και γυαλιστερό. Κατά τη μικροσκόπηση με φωτεινό μικροσκόπιο, η εμφάνιση των μεσοθηλιακών κυττάρων μπορεί να ποικίλλει από επιπεδωμένα πλακώδη κύτταρα έως κυβοειδή ή κυλινδρικά [9]. Αυτά τα κύτταρα εν είδει πλακόστρωτου έχουν παρόμοια κυτταρολογικά χαρακτηριστικά με τα μεσοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν άλλες κοιλότητες του σώματος, όπως για παράδειγμα το περιτόναιο [10].

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα είναι τα συνηθέστερα κύτταρα που ανευρίσκονται εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας και είναι τα πρωταρχικά κύτταρα που θα εκκινήσουν απαντήσεις σε επιβλαβή ερεθίσματα [10]. Είναι μεταβολικά ενεργά κύτταρα που διαφυλάσσουν μια δυναμική κατάσταση ομοιόστασης στην υπεζωκοτική κοιλότητα και επιτελούν σημαντικές λειτουργίες. Αυτές περιλαμβάνουν την απάντηση σε διάφορα φλεγμονώδη ερεθίσματα με τη σύνθεση κυτταροκινών [12], τη μετανάστευση λευκοκυττάρων εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας ως απάντηση σε φλεγμονώδεις μεσολαβητές [13], την αλληλεπίδραση με τους μηχανισμούς ανοσίας φυσικής [14],[15] και επίκτητης [16][17],[18] μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών τους ιδιοτήτων. Παράλληλα, συμμετέχουν στην epούλωση του υπεζωκότα με τη μετανάστευση και δέσμευση

μεσοθηλιακών κυττάρων που κυκλοφορούν ελεύθερα στο πλευριτικό υγρό πάνω στο τραυματικό έλλειμα του μεσοθηλιακού στρώματος [19][19]. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχει φανεί ότι μπορεί να μετατραπούν σε κύτταρα με χαρακτηριστικό μυοϊνοβλαστικό φαινότυπο, όταν επωαστούν με TGF-β, γεγονός που μπορεί να παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης [21][22] και της ιδιοπαθούς πλευρόδεσης [23].

### 1.3 ΤΟ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟ ΥΓΡΟ

Στο φυσιολογικό άνθρωπο η υπεζωκοτική κοιλότητα εμπεριέχει ελάχιστη ποσότητα υπεζωκοτικού υγρού που εξυπηρετεί τη λίπανση του περιτόνου και σπλαχνικού πετάλου του υπεζωκότα και με τον τρόπο αυτό επιτρέπεται η ομαλή μετάδοση των αναπνευστικών κινήσεων μεταξύ του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Ο όγκος του πλευριτικού υγρού έχει μελετηθεί κυρίως σε λαγούς και σκύλους και έχει ανευρεθεί ότι ποικίλει από 0.1 έως 0.3 ml/kg [25].

Οι Norppen και συν. [26] μελέτησαν 33 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε θωρακοσκόπηση για συμπαθεκτομή λόγω σοβαρής υπεριδρωσίας. Πραγματοποιήθηκε έγχυση και άμεση αναρρόφηση 150ml φυσιολογικού ορού, το οποίο και επεξεργάστηκε άμεσα. Ακολούθως υπολογίστηκε ο όγκος του πλευριτικού υγρού χρησιμοποιώντας την ουρία ως γνωστό ενδογενή δείκτη διάχυσης. Με τον τρόπο αυτό προσδιορίστηκε ο όγκος του πλευριτικού στην δεξιά υπεζωκοτική κοιλότητα σε  $8.4 \pm 4.3\text{ml}$  ή  $0.26 \pm 0.1\text{ml/Kg}$ . Παράλληλα, στην ίδια μελέτη αναλύθηκε ο κυτταρικός πληθυσμός του ληφθέντος πλευριτικού υγρού οπότε και ανευρέθη ότι ο μέσος όρος των ολικών λευκοκυττάρων ήταν 1700-6200 κύτταρα/μL. Ο υποπληθυσμός των κυττάρων αποτελείτο κυρίως από μακροφάγα (75%) τα οποία ήταν περισσότερα στους καπνιστές. Δεύτερα σε συχνότητα ήταν τα λεμφοκύτταρα με 23%, ενώ ελάχιστα ήταν τα μεσοθηλιακά κύτταρα (1%) και τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνια (1%).

Το πλάτος της υπεζωκοτικής κοιλότητας και άρα το πάχος του πλευριτικού υγρού έχουν μελετηθεί σε ζώα με τη χρήση του οπτικού μικροσκοπίου. Η υπεζωκοτική κοιλότητα ανακλά λιγότερο φως σε σχέση με τις παρακείμενες δομές συνεπώς γίνεται ορατή ως μια σκοτεινή ταινία [27]. Το πάχος του πλευριτικού υγρού φαίνεται να αυξάνει όσο αυξάνει το μέγεθος του ζώου από 7μm στα ποντίκια σε 24μm στους σκύλους [28]. Η κατανομή του υπεζωκοτικού υγρού φαίνεται να είναι ομοιόμορφη μεταξύ της κορυφής και της βάσης του πνεύμονα στα πέντε είδη πειραματόζωων που μελετήθηκαν δεδομένου ότι το πλάτος της υπεζωκοτικής κοιλότητας ήταν μόλις 2.5μm μικρότερο στην κορυφή σε σχέση με τη βάση του πνεύμονα [27]. Παρόμοια συμπεράσματα εξήγαγαν οι Albertine και συν. [29] οι οποίοι μελέτησαν δείγματα υπεζωκότα προβάτων με οπτικό αλλά και με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Το πάχος του υπεζωκότα ανευρέθη ελαφρώς αυξημένο στη βάση (18.8μm) σε σχέση με την κορυφή (17.3μm), ενώ διεπιστώθη ότι δεν υπάρχει επικοινωνία μεταξύ του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος.

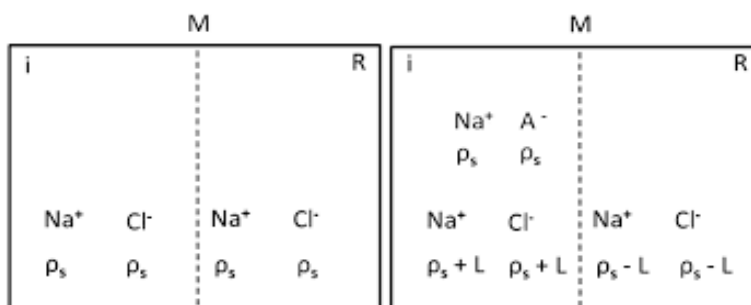
Οι πρωτεΐνες είναι παρούσες στο υπεζωκοτικό υγρό αλλά σε μικρότερες συγκεντρώσεις σε σχέση με το πλάσμα. Ο υπεζωκότας όπως κάθε ημιδιαπερατή μεμβράνη δεν επιτρέπει τη διόδο πρωτεϊνών μεγάλου μοριακού βάρους. Έτσι στο πλευριτικό υγρό σε φυσιολογικές συνθήκες ανευρίσκεται κυρίως η αλβουμίνη. Η συγκέντρωση των πρωτεϊνών στο πλευριτικό υγρό, έχει προσδιοριστεί σε τέσσερα ζωικά είδη και πιο συγκεκριμένα σε πρόβατα (0.96g/dl) [30], σε σκύλους (1.06g/dl) [31], σε κουνέλια (1.40g/dl) [32] και σε αρουραίους (2.50g/dl) [33]. Έχει διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση των πρωτεϊνών του υπεζωκοτικού υγρού είναι μικρότερη από την αντίστοιχη συγκέντρωση στο εξωκυττάριο υγρό, δεδομένου ότι το πλευριτικό υγρό φιλτράρεται διαδοχικά από δύο μεμβράνες το ενδοθήλιο και το μεσοθηλιακό στρώμα [34].

Επίσης έχει φανεί ότι η συγκέντρωση των πρωτεϊνών ελαττώνεται με το μέγεθος αλλά και την ηλικία του προβάτου [35]. Οι συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών, στο πλευριτικό υγρό μπορεί να προβλεφθεί έως ένα βαθμό από το φαινόμενο του Donnan, ο οποίος πρώτος περιέγραψε τη συμπεριφορά των φορτισμένων σωματιδίων κοντά σε μια ημιδιαπερατή μεμβράνη τα οποία πολλές

φορές αποτυγχάνουν να κατανεμηθούν με ισοτιμία στις δύο πλευρές της, λόγω της ύπαρξης φορτισμένων σωματιδίων (πχ πρωτεΐνες) που είναι αδύνατο να διέλθουν δια αυτής (**Εικόνα 1**).

Το νάτριο στο υπεζωκοτικό υγρό έχει βρεθεί ότι μειώνεται κατά 3-5% σε σχέση με εκείνο στο πλάσμα, ενώ το κύριο εξωκυττάριο ανιόν χλώριο ελαττώνεται κατά 6-9%. Αντιθέτως, η συγκέντρωση της γλυκόζης και του καλίου στο πλευριτικό υγρό και στο πλάσμα φαίνεται να είναι στα ίδια επίπεδα [32][36]. Τέλος, δεδομένου ότι η συγκέντρωση των διττανθρακικών παρουσιάζεται αυξημένη κατά 20-25% σε σχέση με εκείνης στο πλάσμα [37] και η μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα είναι περίπου η ίδια, το pH του πλευριτικού υγρού αναμένεται να είναι αυξημένο. Ωστόσο, η ίδια η μέτρηση του pH, υπό αυτές τις συνθήκες δεν φαίνεται να είναι δυνατή, λόγω της δυσκολίας συλλογής των δειγμάτων.

[36][38]



**Εικόνα 1: Φαινόμενο του Donnan.** Η μεμβράνη M διαχωρίζει δύο αλατούχα διαλύματα ίσου όγκου. Αρχικά (αριστερά) η συγκέντρωση άλατος είναι η ίδια στους δύο όγκους. Ωστόσο, η προσθήκη ενός μονοσθενούς ανιόντος A<sup>-</sup>, που δεν μπορεί να διαπεράσει τη μεμβράνη δημιουργεί ανισορροπία. (από *Physics Digital Image Gallery*)

## 1.4 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ

### 1.4.1 ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ

Η υπεζωκοτική πίεση ( $P_{pl}$ ), είναι το αποτέλεσμα της ισορροπίας που επιτυγχάνεται μεταξύ δύο αντίθετων ελαστικών δυνάμεων, των δυνάμεων ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα και των διατακτικών δυνάμεων του θωρακικού τοιχώματος. Είναι γνωστό ότι με ανοιχτό το θώρακα, ο όγκος που καταλαμβάνει ο πνεύμονας είναι μικρότερος από τον υπολειπόμενο όγκο (RV), ενώ ο όγκος της θωρακικής κοιλότητας είναι περίπου στο 55% της ζωτικής χωρητικότητας (VC) [39]. Στο επίπεδο της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC), επιτυγχάνεται υπό φυσιολογικές συνθήκες η ισορροπία μεταξύ αυτών των δύο δυνάμεων με την  $P_{pl}$  να είναι ελαφρώς υποατμοσφαιρική και να έχει υπολογιστεί από -3 έως -5 cm H<sub>2</sub>O [40].

Οι πιέσεις εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας καθορίζονται από τις μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος και άρα από ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα [41] (Εικόνα 2). Η περιπλάγνια υπεζωκοτική πίεση καθορίζει την ικανότητα έκπτυξης του πνεύμονα, ενώ η περιτόνη υπεζωκοτική πίεση καθορίζει την ικανότητα διάτασης του θωρακικού τοιχώματος. Παρότι οι δύο αυτές πιέσεις διαφέρουν ελάχιστα, στη βιβλιογραφία θεωρούνται ίσες και εκφράζουν την  $P_{pl}$  [42]. Η  $P_{pl}$  σε συνδυασμό με την κυψελδική πίεση ( $P_{alv}$ ) εκφράζουν τη διαπνευμονική πίεση ( $P_l$ ) που καθορίζει τη διατασιμότητα του πνεύμονα:

$$P_l = P_{alv} - P_{pl} \quad [1]$$

ενώ σε καταστάσεις μηδενικής ροής ( $P_{alv}=0$ ):

$$P_l = - P_{pl} \quad [2]$$

Με όμοιο τρόπο, η  $P_{pl}$  εκφράζει τη διαθωρακική πίεση ( $P_w$ ) που καθορίζει τη διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος:

$$P_w = P_{pl} - P_{bs} \quad [3]$$

όπου η  $P_{bs}$  εκφράζει την επιφανειοδραστική πίεση του σώματος η οποία θεωρείται μηδενική (βαρομετρική πίεση).

Άρα:

$$P_w = P_{pl} \quad [4]$$

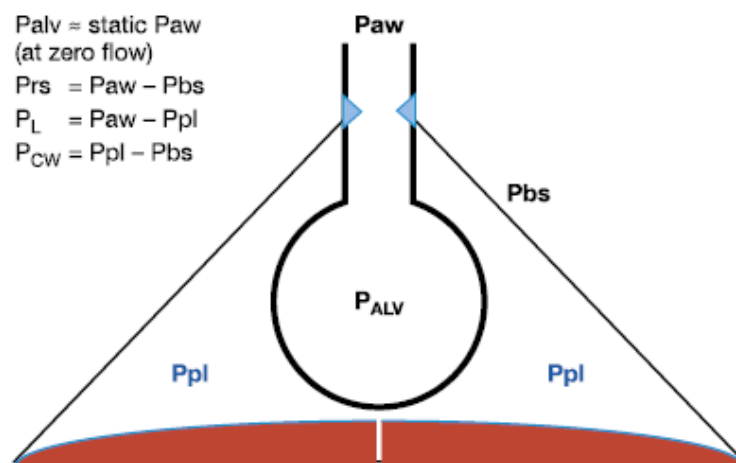
Όπως γίνεται κατανοητό από τα ανωτέρω, η διατατική ικανότητα του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος, επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από την ενδοϋπεζωκοτική πίεση [43].

Παρότι η υπεζωκοτική πίεση συχνά αναφέρεται ως μία πίεση, στην πραγματικότητα θεωρείται ότι είναι ένα άθροισμα πολλών διαφορετικών πιέσεων που επιδρούν ταυτόχρονα στην υπεζωκοτική κοιλότητα, μεταξύ των οποίων είναι η πίεση του υγρού και η πίεση επιφανείας της υπεζωκοτικής κοιλότητας [42][44].

Η πίεση επιφανείας της υπεζωκοτικής κοιλότητας [45] εκφράζει την ισορροπία μεταξύ της εξωτερικής δεξαμενής του θωρακικού τοιχώματος και της εσωτερικής δεξαμενής του πνεύμονα. Συνήθως είναι μεγαλύτερη από την πίεση του πλευριτικού υγρού λόγω της ανάπτυξης επιπρόσθετων δυνάμεων από τη στενή της συνάφεια με τον πνεύμονα και το θωρακικό τοίχωμα [42],[45],[46]. Στον άνθρωπο, σε όρθια θέση η κάθετη κλίση της πίεσης επιφανείας υπολογίζεται περίπου στα 0.25 cm H<sub>2</sub>O/cm ύψους. Η πίεση του πλευριτικού υγρού, θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την πίεση που επηρεάζει την απορρόφηση του υγρού. Η κάθετη κλίση της πίεσης εντός του υγρού υπολογίζεται περίπου στο 1 cm H<sub>2</sub>O/cm ύψους [47]. Στο φυσιολογικό άνθρωπο, η διαφορά μεταξύ των δύο πιέσεων είναι σχετικά μικρή στη βάση του πνεύμονα ενώ γίνεται μεγαλύτερη, όσο μετακινούμαστε προς την κορυφή του [48]. Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω θεωρείται ότι το πλευριτικό υγρό

βρίσκεται σε συνεχές υδροστατικό ισοζύγιο το οποίο διατηρείται από μία κάθετη κλίση πίεσης 1cm H<sub>2</sub>O/cm ύψους.

Ένα άλλο μοντέλο ωστόσο προτείνει ότι η πίεση υπεζωκοτικής επιφανείας και η πίεση του πλευριτικού υγρού είναι πάντα ίσες. Σύμφωνα με αυτό, οι κλίσεις πίεσης λόγω της βαρύτητας σε συνδυασμό με τις περιοχικές διαφορές στην πίεση επιφανείας είναι αυτές που προκαλούν τη συνεχή ροή του πλευριτικού υγρού που οδηγεί στο σχηματισμό ενός ομοιογενούς στρώματος υγρού σε ολόκληρη την υπεζωκοτική κοιλότητα. Με τον τρόπο αυτό προκαλείται η μη επικοινωνία μεταξύ του περιτόνου και σπλαχνικού πετάλου του υπεζωκότα [49].



**Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση των πιέσεων που επιδρούν στον αναπνευστικό σύστημα.  $P_{rs}$ = διαφορά πίεση στο αναπνευστικό σύστημα,  $P_{cw}$ = διαθωρακική πίεση,  $P_{aw}$ = πίεση αεραγωγών,  $P_{alv}$ = κυψελιδική πίεση (προσαρμοσμένο από Akoumianaki E και συν. [56])**

## 1.4.2 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η απευθείας μέτρηση των πιέσεων του πλευριτικού υγρού αλλά και της πίεσης επιφανείας του υπεζωκότα είναι τεχνικά δύσκολη διότι το πλάτος της υπεζωκοτικής κοιλότητας είναι περίπου 20  $\mu\text{m}$  και η τοποθέτηση οποιασδήποτε συσκευής μέσα στον υπεζωκοτικό χώρο



θα προκαλέσει την εμφάνιση δυνάμεων παραμόρφωσης που δεν υπήρχαν προ της τοποθέτησης της συσκευής [49].

Σε μια μελέτη του 1949, ο Buytendijk πρώτος έδειξε ότι ήταν δυνατή η έμμεση μέτρηση της Ppl μέσω της ενδοοισοφαγικής πίεσης (Pes) [50]. Ακολούθησαν μελέτες οι οποίες επιβεβαίωσαν ότι η Ppl και η Pes μεταβάλλονται με παρόμοιο τρόπο γεγονός ιδιαίτερος χρήσιμο για την γενικότερη κατανόηση του μηχανισμού της αναπνοής [51][51]. Η μέτρηση της Pes πραγματοποιείται κυρίως με την τοποθέτηση ενός μπαλονιού γεμισμένου με αέρα ή ενός μετατροπέα εντός του οισοφάγου. Κάθε τύπος μπαλονιού (ανάλογα με τη διάμετρο και το μήκος του) χρειάζεται μια προκαθορισμένη ποσότητα αέρα για τη σωστή μέτρηση της Pes. Τα μπαλόνια με μεγαλύτερο μήκος και διάμετρο συνήθως προτιμώνται δεδομένου ότι επιτρέπουν την καταγραφή της Pes σε ένα μεγαλύτερο τμήμα του οισοφαγικού τοιχώματος και άρα την περισσότερο αντιπροσωπευτική μέτρηση της Ppl [53][54][55]. Ο οισοφάγος είναι μια ευένδοτη δομή μεταξύ των δύο υπεζωκοτικών κοιλοτήτων, συνεπώς οι μετρήσεις της Pes αντανακλούν με σχετική αξιοπιστία την Ppl.

Ωστόσο, όπως γίνεται κατανοητό, η λαμβανόμενη Pes παρέχει πληροφορίες για την Ppl στο ύψος όπου γίνεται η τοποθέτηση του μπαλονιού. Είναι γνωστό ότι η Ppl δεν είναι η ίδια σε ολόκληρη την υπεζωκοτική κοιλότητα. Από συγκριτικές μετρήσεις είναι γνωστό ότι η Ppl γίνεται περισσότερο αρνητική όσο μετακινούμαστε από τη βάση στην κορυφή του πνεύμονα, γεγονός που μπορεί να ερμηνευθεί από την επίδραση της βαρύτητας και του βάρους των πνευμόνων και των παρακείμενων δομών στις βάσεις [40]. Η διαφορά αυτή της Ppl έχει υπολογιστεί περίπου στα 8cm H<sub>2</sub>O. Δεδομένου ότι η P<sub>aw</sub> είναι η ίδια σε όλα τα σημεία του πνεύμονα και η κλίση πίεσης- όγκου είναι σταθερή σε όλες τις περιοχές των πνευμόνων συμπεραίνουμε ότι ο μεγαλύτερος όγκος των κυψελίδων στις κορυφές οφείλεται στις περισσότερο αρνητικές Ppl. Αυτό μπορεί να εξηγήσει τη συχνότερη εμφάνιση κύστεων στα ανώτερα τμήματα του πνευμονικού παρεγχύματος.

### 1.4.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Είναι κοινά αποδεκτό από τη βιβλιογραφία ότι η πίεση του πλευριτικού υγρού (Pliq) είναι περισσότερο υπατμοσφαιρική σε σχέση με την Ppl και υπολογίζεται περίπου στα -10 cm H<sub>2</sub>O [57]. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται η στενή μηχανική σύνδεση μεταξύ του σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα, δεδομένου ότι η μία επιφάνεια σπρώχνει την άλλη. Ωστόσο στην πραγματικότητα τα δύο πέταλα δεν έρχονται σε επαφή μεταξύ τους. Τις αντίπλευρες μεσοθηλιακές στοιβάδες επενδύουν αρκετά στρώματα φωσφολιπιδίων τα οποία είναι ομώνυμα φορτισμένα με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται μεταξύ τους απωθητικές δυνάμεις, δημιουργώντας ένα πολύ αποτελεσματικό σύστημα λίπανσης μεταξύ των δύο πετάλων [58].

Η παραγωγή του πλευριτικού υγρού σε φυσιολογικές συνθήκες φαίνεται ότι κατά κύριο λόγο συντελείται από τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα [59][60]. Από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί υποστηρίζεται ότι το πλευριτικό υγρό αρχικά φιλτράρεται και μετακινείται από τα τριχοειδή στο διάμεσο ιστό του τοιχωματικού υπεζωκότα και από εκεί μέσω μιας σχετικά χαμηλής κλίσης πίεσης προς την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η κίνηση αυτή του υγρού ακολουθεί το νόμο του Starling της διατριχοειδικής μεταφοράς [57][61]:

$$J_f = K_f [(P_c - P_{ev}) - \sigma (p_c - p_{ev})] \quad [5]$$

Όπου  $J_f$  είναι η κίνηση του υγρού,  $K_f$  είναι ο συντελεστής διήθησης της μεμβράνης,  $P$  και  $p$  είναι η υδροστατική πίεση και η ωσμωτική πίεση των τριχοειδών και της υπεζωκοτικής κοιλότητας αντίστοιχα και  $\sigma$  είναι ο συντελεστής διάλυσης της πρωτεΐνης. Ο συντελεστής διήθησης  $K_f$  εξαρτάται από την υδροστατική αγωγιμότητα του νερού  $L_p$  και από την ολική διαθέσιμη επιφάνεια διήθησης  $S$ :

$$K_f = L_p \times S \quad [6]$$

Είναι γνωστό ότι οι πρωτεΐνες μετακινούνται διαμέσου φραγμών παρασυρόμενες από το νερό διαμέσου ενός συστήματος πόρων που επιτρέπουν τη διέλευση τους. Ο συντελεστής διάλυσης της πρωτεΐνης  $\sigma$ , καθορίζει την ευκολία με την οποία μία πρωτεΐνη συγκεκριμένης διαμέτρου μπορεί να διέρχεται διαμέσου μιας πορώδους μεμβράνης [62][63]. Σε διάφορες παθήσεις όπως για παράδειγμα το πνευμονικό οίδημα ή κατά τη δημιουργία μιας υπεζωκοτικής συλλογής ο  $\sigma$  μπορεί να προσδιοριστεί με την απλή σχέση:

$$\sigma \approx 1 - C_{ev}/C_{pl} \quad [7]$$

όπου  $C_{ev}$  και  $C_{pl}$  είναι οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών στον εξωκυττάριο χώρο και στο πλάσμα. Έτσι μία μεμβράνη με λίγους, μικρούς πόρους που δεν επιτρέπει την εύκολη διέλευση των πρωτεϊνών θα έχει  $\sigma \approx 1$ , ενώ μεμβράνες που έχουν για παράδειγμα υποστεί βλάβη θα έχουν  $\sigma \approx 0$ . Στον άνθρωπο το μεσοθήλιο του τοιχωματικού υπεζωκότα φέρει λίγους αλλά μεγάλους πόρους διαμέσων των οποίων διέρχονται οι πρωτεΐνες και έτσι υπό φυσιολογικές συνθήκες οι πρωτεΐνες στο πλευριτικό υγρό έχουν χαμηλότερη συγκέντρωση (περίπου 1 g/dl) σε σχέση με το πλάσμα(περίπου 2.5 g/dl). Ο  $\sigma$  υπολογίζεται περίπου στο 0.3 [64]. Ο μέσος ρυθμός  $J_f$  σε κουνέλια και σκύλους υπολογίζεται περίπου στα 0.1- 0.02 ml/kg/h αντίστοιχα ενώ έχει αποδειχτεί πειραματικά ότι μειώνεται όσο αυξάνεται το μέγεθος του οργανισμού [57] κάτι που επιβεβαιώνεται και από την παρατήρηση ότι σε ζώα πολύ μεγάλα σε μέγεθος, όπως ο ελέφαντας δεν υπάρχει υπεζωκοτική κοιλότητα.

Η απορρόφηση του πλευριτικού υγρού, πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο από σπές του τοιχωματικού υπεζωκότα, τα λεμφικά στόματα, τα οποία έχουν διάμετρο 0.3-0.40  $\mu\text{m}$ . Τα ανοίγματα αυτά συνδέουν την υπεζωκοτική κοιλότητα με το αποχετευτικό λεμφικό δίκτυο του τοιχωματικού υπεζωκότα [24][59][65]. Το μεγαλύτερο μέρος του λεμφαγγειακού δικτύου είναι ανεπτυγμένο στο διαφραγματικό υπεζωκότα όπου η πυκνότητα των στομάτων φτάνει τα 8000/cm<sup>2</sup> καθώς και στο μεσοθωρακικό υπεζωκότα όπου τα λεμφικά στόματα έχουν εκτεταμένη επικοινωνία με υπομεσοθηλιακές λεμφικές δεξαμενές [66]. Συνεπώς δεδομένου ότι τα σημεία παραγωγής και

απορρόφησης του υπεζωκοτικού υγρού είναι διαφορετικά, αυτό υπονοεί την κίνηση του υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας.

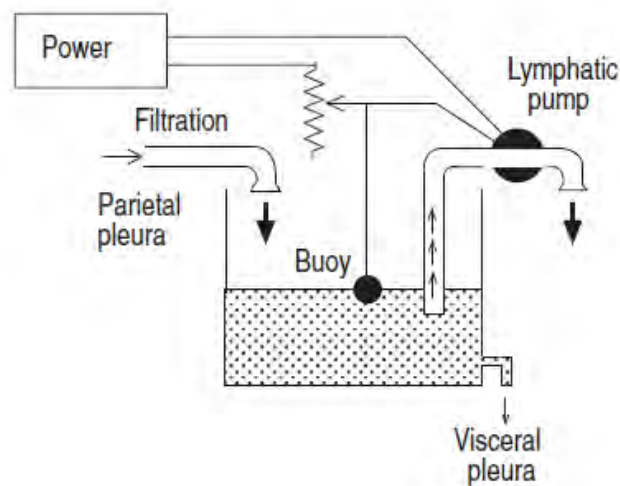
Έχουν περιγραφεί δύο ρυθμιστικοί μηχανισμοί της ροής του υγρού διαμέσου των λεμφαγγείων και άρα της κάθαρσης, ένας ενδογενής και ένας εξωγενής, οι οποίοι πιστεύεται ότι ρυθμίζουν το 40% και 60% της λεμφικής ροής αντίστοιχα. Ο ενδογενής μηχανισμός σχετίζεται με ρυθμικές μυϊκές συσπάσεις των λείων μυϊκών ινών των λεμφαγγείων, ενώ ο εξωγενής μηχανισμός από διακυμάνσεις της πίεσης που σχετίζονται με τις αναπνευστικές κινήσεις [67]. Τα λεμφαγγεία του υπεζωκότα έχουν την ικανότητα να παράγουν υπατμοσφαιρικές πιέσεις της τάξεως των -10cm H<sub>2</sub>O [68]. Αυτό επιτρέπει στα λεμφαγγεία να λειτουργούν ως αντλίες κενού, καθορίζοντας την πίεση και άρα την ροή του υγρού διαμέσου αυτών. Σχηματικά, ο μηχανισμός άντλησης φαίνεται στην **Εικόνα 3**.

Η ροή του υγρού διαμέσου των λεμφαγγείων (J<sub>l</sub>) περιγράφεται από τη σχέση:

$$J_l = K_l (P_{\text{Plabs}} - P_{\text{Pliq}}) \quad [8]$$

όπου K<sub>l</sub> είναι η αγωγιμότητα του λεμφαγγειακού δικτύου και καθορίζεται από τη συνολική επιφάνεια αυτού και P<sub>Plabs</sub> και P<sub>Pliq</sub> είναι οι απορροφητικές πιέσεις της αντλίας των λεμφαγγείων και η πίεση στο υπεζωκοτικό υγρό αντίστοιχα. Η παραπάνω εξίσωση εκφράζει τον ρυθμό απορρόφησης του υγρού και έχει αρνητικό πρόσημο γεγονός που καταδεικνύει τη μετακίνηση του υγρού από τον εξωαγγειακό χώρο μέσα στα λεμφαγγεία [63][68]. Αξίζει σε αυτό το σημείο να σημειωθεί ότι από πειράματα που έγιναν σε πρόβατα σε περίπτωση αυξημένης παραγωγής υγρού, η απορρόφηση του, διαμέσου των λεμφαγγείων, μπορεί να αυξηθεί έως 28 φορές πάνω από το φυσιολογικό. Σε αυτό το σημείο ξεκινά η παθολογική συσσώρευση υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα [69].

**Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση που απεικονίζει τον τρόπο λειτουργίας των λεμφαγγείων. Τα λεμφαγγεία δρουν ως αντλίες που ρυθμίζονται από ένα ροοστάτη, ο οποίος μπορεί να αυξήσει τον ρυθμό απορρόφησης ως απάντηση στην αυξημένη παραγωγή πλευριτικού υγρού. Όταν η άνωση του υγρού αυξάνει η δύναμη στην αντλία και άρα η λεμφική ροή. (προσαρμογή από Miserrochi G. [24])**



## 2. Η ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

### 2.1 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ως υπεζωκοτική συλλογή ορίζεται η παθολογική συσσώρευση υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η εναπόθεση αυτή θα πρέπει να προκληθεί ανισορροπία στους μηχανισμούς εισόδου και απορρόφησης του πλευριτικού υγρού. Συνεπώς θα πρέπει να υπάρξει είτε αύξηση της εισόδου του πλευριτικού υγρού ή ελάττωση της απορρόφησης αυτού. Στην πράξη ωστόσο για την εμφάνιση μιας υπεζωκοτικής συλλογής φαίνεται ότι συμμετέχουν και οι δύο μηχανισμοί για τους παρακάτω λόγους:

- *Η αποκλειστικά αυξημένη είσοδος πλευριτικού υγρού, εκτός αν είναι συνεχής και μεγάλη, είναι δύσκολο να προκαλέσει την εμφάνιση μιας κλινικά σημαντικής υπεζωκοτικής συλλογής δεδομένου ότι όπως αναφέρθηκε ο ρυθμός απορρόφησης από το λεμφαγγειακό δίκτυο του τοιχωματικού υπεζωκότα μπορεί να αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό. Αν για παράδειγμα, τεχνητοί υδροθώρακες προκληθούν σε ζύπνια πρόβατα, ο ρυθμός απορρόφησης του πλευριτικού υγρού μπορεί να αυξηθεί έως 28 φορές του φυσιολογικού [69].*
- *Η αποκλειστικά ελαττωμένη απορρόφηση του πλευριτικού υγρού ακόμα και αν αυτή γίνει μηδενική θα χρειαστεί πολλές ημέρες προκειμένου να προκαλέσει την εμφάνιση υπεζωκοτικής συλλογής, δεδομένου ότι ο ρυθμός εισόδου του υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας είναι χαμηλός. Αν υποθέσουμε ότι ο φυσιολογικός ρυθμός εισόδου του πλευριτικού υγρού είναι 0.01 ml/Kg/ώρα, σε μία γυναίκα βάρους 50 κιλών είναι 12 ml/ημέρα. Με αυτό τον ρυθμό προκειμένου να δημιουργηθεί μια συλλογή 500 ml στην υπεζωκοτική κοιλότητα θα χρειαζόταν περίπου 30 ημέρες [70].*

### 2.1.1 ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΚΡΟΗ ΥΓΡΟΥ ΣΤΗΝ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ

Προκειμένου να αναζητηθούν τα παθοφυσιολογικά αίτια της αυξημένης εισόδου υγρού θα πρέπει να ανατρέξουμε στο νόμο του Starling της διατριχοειδικής μεταφοράς όπου περιγράφεται ο μηχανισμός μέσω του οποίου πραγματοποιείται η μεταφορά του υγρού από τατριχοειδή προς τον εξωαγγειακό χώρο μέσω μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης [71]. Οι δυνάμεις που επιδρούν σε αυτή τη μεταφορά είναι η υδροστατική πίεση που ωθεί το υγρό εξωαγγειακά, η ωσμωτική πίεση που συντελεί στην επαναρρόφηση του, η αγωγιμότητα της μεμβράνης στα υγρά και η διαπερατότητα της στις πρωτεΐνες [71][72]. Οι παράγοντες αυτοί βρίσκονται σε συνεχή κατάσταση δυναμικής ισορροπίας μέσω της οποίας ρυθμίζεται και η σταθερή εκροή μικρής ποσότητας πλευριτικού υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Σε περίπτωση αποδιοργάνωσης αυτής της ισορροπίας προκαλείται αυξημένη εκροή υγρού και συνεπώς υπεζωκοτική συλλογή.

*Η αυξημένη διαπερατότητα της ενδοθηλιακής μεμβράνης είτε στα υγρά είτε στις πρωτεΐνες μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εκροή υγρού υψηλής συγκέντρωσης σε πρωτεΐνες προς την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η απορρόφηση του υγρού δεν επηρεάζει την πρωτεϊνική συγκέντρωση, συνεπώς ένα υγρό τέτοιας σύστασης καταδεικνύει την πιθανή προέλευση του από μία περιοχή όπου η διαπερατότητα της μεμβράνης έχει επηρεαστεί. Παραδείγματα παθήσεων που μπορεί να προκαλέσουν τη δημιουργία υπεζωκοτικής συλλογής μέσω αυτού του μηχανισμού είναι η κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή και η φυματίωση, όπου συχνά ανευρίσκεται υγρό υψηλής πρωτεϊνικής συγκέντρωσης.*

Στη νεοπλασματική υπεζωκοτική συλλογή, έχει φανεί ότι η διαπερατότητα του ενδοθηλίου των τριχοειδών επηρεάζεται είτε άμεσα λόγω εκτεταμένης διήθησης είτε έμμεσα μέσω της παραγωγής κυτταροκινών όπως για παράδειγμα ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) [73][74]. Μία μελέτη υποστηρίζει ότι τα μαστοκύτταρα μπορεί να είναι τα κυρίαρχα κύτταρα που παράγουν κυτταροκίνες, όπως η IL1 beta και η τρυπτάση AB1, που μπορεί να οδηγήσει

σε αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα [75]. Στη φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή παρατηρείται μια έντονη γενικευμένη κοκκιωματώδης φλεγμονή του υπεζωκότα η οποία επηρεάζει σημαντικά τη διαπερατότητα της μεμβράνης και προκαλεί τη δημιουργία υγρού υψηλής πρωτεϊνικής συγκέντρωσης [76]. Η αύξηση της τριχοειδικής υδροστατικής πίεσης, προκαλείται συνήθως από αύξηση της συστηματικής φλεβικής πίεσης, δεδομένου ότι η αυξημένη συστηματική αρτηριακή πίεση δε μεταδίδεται στο αρτηριακό σκέλος των τριχοειδών, λόγω της αυξημένης προτριχοειδικής αντίστασης και της ικανότητας αυτορρύθμισης του αρτηριακού τόνου που αυτά έχουν. Στην περίπτωση αυτή είναι λογικό να υποθεθεί ότι θα επηρεάζονταν κατά κύριο λόγο τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα και συνεπώς σε αυτά θα μπορούσε να αποδοθεί κυρίως η προέλευση του υγρού. Ωστόσο αν αυτό συνέβαινε το παραγόμενο υγρό θα είχε πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες (ο λόγος πρωτεϊνών υγρού/ πρωτεϊνών ορού θα έπρεπε να ήταν  $<0.15$ ). Ωστόσο είναι γνωστό ότι ο λόγος αυτός στις διϋδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές είναι περίπου 0.4-0.5. Αυτό υποδεικνύει ότι το πλευριτικό υγρό προέρχεται από μία μη-συστηματική κυκλοφορία, όπως είναι η πνευμονική κυκλοφορία.

Στο φυσιολογικό άνθρωπο, ο λόγος πρωτεϊνών υγρού του διάμεσου ιστού του πνεύμονα προς τον ορό είναι περίπου 0.7, ωστόσο σε συνθήκες αυξημένης υδροστατικής πίεσης ο λόγος αυτός ελαττώνεται στο 0.4-0.5 [77]. Όπως φαίνεται από μία μελέτη σε πρόβατα το οίδημα του διάμεσου ιστού του πνεύμονα φαίνεται ότι είναι η κύρια πηγή προέλευσης της συλλογής από αυξημένη υδροστατική πίεση [78]. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να απαντήσει στο ερώτημα της προέλευσης της συχνότερα ανευρισκόμενης υπεζωκοτικής συλλογής, της διϋδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Φαίνεται λοιπόν σε αυτή την περίπτωση ότι όταν ο ρυθμός διήθησης του υγρού στο διάμεσο ιστό του πνεύμονα ξεπεράσει το ρυθμό απορρόφησης, υγρό εναποτίθεται στον περιβρογχαγγειακό χώρο το οποίο δεν είναι προσβάσιμο από τα λεμφαγγεία του διάμεσου ιστού [79]. Συνεπώς παρότι τα λεμφαγγεία του διάμεσου δικτύου του πνεύμονα έχουν σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του φυσιολογικά παραγόμενου υγρού, δε μπορούν να απομακρύνουν το ήδη



εγκαταστημένο πνευμονικό οίδημα. [80][81]. Το υγρό αυτό μέσω της αλληλεπίδρασης των υδροστατικών πιέσεων βρίσκει διέξοδο μέσω των μεσολοβίδιων διαφραγμάτων και του σπλαχνικού υπεζωκότα, στην υπεζωκοτική κοιλότητα [78].

*Η ελάττωση της ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης, μπορεί να επηρεάσει την ισορροπία των υδροστατικών πιέσεων όπως αυτή περιγράφεται στην εξίσωση του Starling [71]. Αυτή η ελάττωση των πιέσεων πέριξ των τριχοειδών μπορεί να οδηγήσει στην αυξημένη εκροή υγρού χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (με λόγο πρωτεϊνών υγρού προς ορό χαμηλότερο του 0.15), έως ότου οι πιέσεις αποκατασταθούν εκ νέου. Αυτός ο μηχανισμός είναι η πιθανότερη εξήγηση για την εμφάνιση υπεζωκοτικής συλλογής σε περίπτωση μεγάλης ατελεκτασίας του πνευμονικού παρεγχύματος.*

Τέλος, *η ελάττωση της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος λόγω υποπρωτεϊναιμίας (κυρίως υπαλβουμιναιμίας) αυξάνει την εκροή του υγρού προς την υπεζωκοτική κοιλότητα έως ότου οι ισορροπίες αποκατασταθούν εκ νέου. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η υπολευκωματιναιμία από μόνη της μπορεί να προάγει την παραγωγή μικρών μόνο υπεζωκοτικών συλλογών με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες. Θεωρείται ότι η υπολευκωματιναιμία ελαττώνει την ουδό για τη δημιουργία μιας υπεζωκοτικής συλλογής όταν επηρεαστούν άλλες παράμετροι της εξίσωσης του Starling. Αυτό επιβεβαιώνεται από μία μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, όπου διεπιστώθη ότι η υπολευκωματιναιμία από μόνη της μπορούσε να εξηγήσει μόνο το 19% των υπεζωκοτικών συλλογών που καταγράφηκαν. Ωστόσο σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες η υπολευκωματιναιμία συνέβαλε στη δημιουργία υπεζωκοτικών συλλογών σε περισσότερους ασθενείς μιας και η συγκέντρωση της αλβουμίνης στους ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή ήταν χαμηλότερη σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν υπεζωκοτική συλλογή (2.5 εναντίων 3.4 g/dL) [82]. Επίσης σε άλλη μελέτη έχει βρεθεί ότι η ύπαρξη υπολευκωματιναιμίας μπορεί να συμβάλει στην αύξηση του όγκου μιας παραπνευμονικής συλλογής [83].*

## 2.1.2 ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΥΓΡΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ

Όπως έχει προαναφερθεί η απορρόφηση του πλευριτικού υγρού πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο από τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα. Σε αντίθεση με τα αγγεία, τα λεμφαγγεία έχουν βαλβίδες μιας οδού. Η παροχέτευση της λέμφου γίνεται ενεργητικά με ρυθμικές συσπάσεις των λείων μυϊκών ινών των λεμφαγγείων, είτε παθητικά με τη συμπίεση τους μέσω των αναπνευστικών κινήσεων του θωρακικού τοιχώματος [67]. Άλλοι μηχανισμοί που συμμετέχουν είναι η βατότητα των λεμφαγγείων, η ενδοϋπεζωκοτική πίεση που επηρεάζει την πλήρωση των λεμφαγγείων και η συστηματική φλεβική πίεση που επηρεάζει το άδειασμα τους [84][85].

Πολυάριθμοι παράγοντες, μπορούν να επιδράσουν στους μηχανισμούς παθητικής ή ενεργητικής παροχέτευσης της λέμφου, με αποτέλεσμα την παθολογική συσσώρευση υπεζωκοτικού υγρού. *Οι ενδογενείς παράγοντες* που μπορεί να επηρεάσουν την απορροφητική ικανότητα των λεμφαγγείων περιλαμβάνουν τις κυτταροκίνες και τα προϊόντα φλεγμονής όπως για παράδειγμα στις παραπνευμονικές συλλογές, ενδοκρινικές ανωμαλίες όπως στον υποθυρεοειδισμό, βλάβες από ακτινοβολίες ή χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, διήθηση των λεμφαγγείων από κακοήθειες ή ανατομικές ανωμαλίες όπως στο σύνδρομο κίτρινων ονύχων. *Οι εξωγενείς παράγοντες* που μπορεί να αναστείλουν τη λεμφαγγειακή ροή αφορούν σε περιορισμό των αναπνευστικών κινήσεων όπως για παράδειγμα στη διαφραγματική παράλυση ή σε πνευμοθώρακα, στη μηχανική συμπίεση των λεμφαγγείων σε ίνωση ή κοκκιωματώδη φλεγμονή του υπεζωκότα, σε απόφραξη των στομάτων του τοιχωματικού υπεζωκότα και τέλος σε μειωμένη ενδοϋπεζωκοτική πίεση ή σε αυξημένη συστηματική φλεβική πίεση όπως παρατηρείται σε ατελεκτασίες του πνεύμονα ή σε απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας αντίστοιχα.

Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να επισημανθεί ότι η δημιουργία μιας υπεζωκοτικής συλλογής δεν είναι αποτέλεσμα ενός μόνο μηχανισμού αλλά μάλλον πολυπαραγοντική και αποτέλεσμα

ταυτόχρονων επιδράσεων τόσο στο μηχανισμό παραγωγής αλλά και στο μηχανισμό απορρόφησης του πλευριτικού υγρού [86].

## 2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι υπεζωκοτικές συλλογές αποτελούν ένα κοινό διαγνωστικό πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη. Έχει παρατηρηθεί ότι περίπου το 25% των περιστατικών που καλείται να διαχειριστεί ένας πνευμονολόγος στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής σχετίζονται με παθήσεις του υπεζωκότα [87], ενώ η επίπτωση των υπεζωκοτικών συλλογών έχει υπολογιστεί περίπου σε 300 ανά 100.000 κατοίκους στις Η.Π.Α [88] και 320 ανά 100.000 στην κεντρική Βοημία [89]. Υπολογίζεται ότι περίπου ένα εκατομμύριο άνθρωποι εμφανίζουν πλευριτική συλλογή κάθε χρόνο στις Η.Π.Α [90]. Πολλές παθήσεις μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση μιας υπεζωκοτικής συλλογής (**Πίνακας 1,2**).

Η αιτιολογική κατανομή των υπεζωκοτικών συλλογών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η γεωγραφική περιοχή και η ηλικία. Από μία μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία σε 2900 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε διαγνωστική παρακέντηση τα κυριότερα αίτια πρόκλησης υπεζωκοτικών συλλογών ήταν ο καρκίνος (27%), η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (20%), η πνευμονία (18%), η φυματίωση (9%), περικαρδιακές παθήσεις (3.5%) και η κίρρωση (3%) [92]. Ωστόσο σε αυτή τη μελέτη θεωρείται ότι τα ποσοστά παθήσεων όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η πνευμονική εμβολή ήταν χαμηλότερα από την πραγματικότητα δεδομένου ότι ασθενείς με εμφανή διϋδρωματική υπεζωκοτική συλλογή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας από το ιστορικό και την κλινική εξέταση δεν παρακεντήθηκαν, ενώ οι ασθενείς με πνευμονική εμβολή παρουσιάζουν συνήθως μικρές μη παρακεντήσιμες σε μέγεθος υπεζωκοτικές συλλογές. Στις Η.Π.Α μελετήθηκε η ετήσια επίπτωση των διαφόρων τύπων υπεζωκοτικής συλλογής με κυρίαρχη την υπεζωκοτική συλλογή λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ενώ

ακολούθησαν οι παραπνευμονικές συλλογές και οι κακοήθειες ενώ τέταρτη σε συχνότητα κατεγράφη η πνευμονική εμβολή [88]. Σε άλλες γεωγραφικές περιοχές φάνηκε ότι η συχνότερη αιτία πρόκλησης υπεζωκοτικής συλλογής ήταν η φυματίωση [93]. Σε αντίθεση με τους ενήλικες στα παιδιά συχνότερη πλευριτική συλλογή ήταν η παραπνευμονική [94]. Επίσης σημαντικός παράγοντας που καθορίζει τη συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων αιτιολογικών παραγόντων είναι και το μέγεθος της υπεζωκοτικής συλλογής. Στους ασθενείς με ετερόπλευρες μαζικές υπεζωκοτικές συλλογές που καταλάμβαναν σχεδόν ολόκληρο το ημιθώρακιο, τα κυριότερα αίτια ήταν οι κακοήθειες και η φυματίωση [95].

Υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να είναι παρούσα έως και στο 80% ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [111]. Οι νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές παρουσιάζονται σε 660 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος. Περίπου 25% των ασθενών με νεοπλασίες του πνεύμονα, 95% των ασθενών με μεσοθηλίωμα και 30% των ασθενών με κακοήθειες του μαστού θα εμφανίσουν υπεζωκοτική συλλογή στην πορεία της νόσου [96]. Η επίπτωση του μεσοθηλιώματος του υπεζωκότα αυξάνει με εκθετικό ρυθμό στη Δυτική Ευρώπη. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, ένας ασθενής πεθαίνει από μεσοθηλίωμα ανά 4 ώρες, ενώ στις Η.Π.Α προσβάλλει 2.500 με 3.000 ασθενείς το χρόνο [97],[98]. Οι παραπνευμονικές συλλογές παρουσιάζονται περίπου στο 40% των ασθενών με πνευμονία [99]. Οι υπεζωκοτικές συλλογές μπορεί συχνά να εμφανιστούν στην πορεία πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων όπως στο 50% ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, στο 5% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στο 30% των ασθενών με κοκκιωμάτωση Wegener και σύνδρομο Churg-Strauss [100].

<b>Πολύ συχνά αίτια</b>
Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια
Κίρρωση ήπατος
<b>Λιγότερο συχνά αίτια</b>
Υπαλβουναιμία
Περιτοναϊκή διάλυση
Υποθυρεοειδισμός
Νεφρωσικό σύνδρομο
Στένωση μιτροειδούς
<b>Σπάνια αίτια</b>
Συμπιεστική περικαρδίτιδα
Ουρινοθώρακας
Σύνδρομο Meigs

**Πίνακας 1: Αίτια διϋδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης (προσαρμογή από Hooper C. [91])**

<b>Συνήθη αίτια</b>
Κακοήθεια
Παραπνευμονική συλλογή
Φυματίωση
<b>Λιγότερο συνήθη αίτια</b>
Πνευμονική εμβολή
Ρευματοειδής αρθρίτιδα και άλλες αυτοάνοσες πλευρίτιδες
Καλοήθης αμιανωσική συλλογή
Παγκρεατίτιδα
Μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου
Μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη
<b>Σπάνια αίτια</b>
Σύνδρομο κίτρινων ονύχων (και άλλες διαταραχές των λεμφαγγείων)
Φάρμακα
Μυκητιασικές λοιμώξεις

**Πίνακας 2: Αίτια εξιδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης (προσαρμογή από Hooper C. [91])**

## 2.3 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

### 2.3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΕΞΕΤΑΣΗ

Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών που εμφανίζουν υπεζωκοτικές συλλογές περιλαμβάνουν το πλευριτικού τύπου άλγος, τη δύσπνοια και το βήχα. Ο τοιχωματικός υπεζωκότας νευρώνεται από κλάδους των μεσοπλευρίων νεύρων με αποτέλεσμα σε ενδεχόμενη περιοχική προσβολή του το άλγος να είναι εντοπισμένο στο αντίστοιχο δερμοτόμιο του παρακείμενου θωρακικού τοιχώματος. Το κεντρικό τμήμα του διαφράγματος δέχεται νευρώση από κλάδους του φρενικού νεύρου με αποτέλεσμα σε ενδεχόμενη περιοχική διήθηση όπως για παράδειγμα από μεσοθηλίωμα το άλγος να αντανακλά στη σύστοιχη ωμοπλάτη ή ακόμα και στην περιοχή του τραχήλου [92].

Το πλευριτικό άλγος συνήθως επιδεινώνεται με τη βαθιά εισπνοή, με το βήχα, με την κάμψη του κορμού ή με τις περιστροφικές κινήσεις. Η ένταση και η περιγραφή του άλγους από ασθενείς με ίδια παθολογία ενδέχεται να διαφέρει συνεπώς δεν είναι ειδική για τη διαφοροδιάγνωση. Στις κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές ωστόσο το άλγος μπορεί να μην εμφανίζει πλευριτικούς χαρακτήρες αλλά να περιγράφεται ως βύθιο και αμβλύ και να υποδηλώνει με αυτό τον τρόπο το είδος της υποκείμενης νόσου [101]. Πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι οι ασθενείς με οποιαδήποτε υποκείμενη κακοήθεια έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν πνευμονία ή πνευμονική εμβολή που μπορούν να επάγουν πλευριτικό άλγος δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν περίπου 6 φορές μεγαλύτερο θρομβωτικό κίνδυνο [103].

Συνεπώς αν ληφθεί υπόψιν το γεγονός ότι ο σπλαχνικός υπεζωκότας δεν έχει νευρικές απολήξεις πόνου, το πλευριτικού τύπου άλγος υποδηλώνει παθολογία του παρακείμενου τοιχωματικού υπεζωκότα και ότι ο ασθενής πιθανότατα εμφανίζει εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή [102].

Η δύσπνοια είναι άλλο ένα συχνό σύμπτωμα που παρατηρείται σε ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή. Η παλαιότερα κοινά αποδεκτή θεωρία ότι η δύσπνοια σχετίζεται με την ελάττωση του συνόλου των πνευμονικών όγκων [104] είναι μάλλον υπεραπλουστευτική. Αυτό έχει φανεί σε μελέτες αναισθητοποιημένων σκύλων όπου έγινε έγχυση φυσιολογικού ορού στην υπεζωκοτική κοιλότητα και ανευρέθη ότι ο συνολικός όγκος της θωρακικής κοιλότητας αυξήθηκε κατά 2/3 ενώ η FRC μειώθηκε μόλις κατά 1/3 του συνολικού όγκου έγχυσης [105]. Μικρές και μετρίου βαθμού υπεζωκοτικές συλλογές μάλλον παρεκτοπίζουν τις γεινιάζουσες με τη συλλογή δομές παρά τις συμπιέζουν και κατά συνέπεια δεν προκαλούν σημαντικό βαθμού δύσπνοια. Ακόμα και σε μεγαλύτερες υπεζωκοτικές συλλογές έχει βρεθεί ότι ο απαιτούμενος χώρος εναπόθεσης του υγρού εξασφαλίζεται από τη διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος και πολύ λιγότερο από την ελάττωση των πνευμονικών όγκων [105][106].

Η διάταση του θωρακικού τοιχώματος γίνεται κυρίως προς την κατακόρυφη διάσταση συνεπώς στον άνθρωπο σε όρθια θέση ο μυς που κυρίως επηρεάζεται είναι το διάφραγμα [106][107]. Σε μέτριες και ιδίως σε μεγάλες υπεζωκοτικές συλλογές το διάφραγμα μπορεί να εμφανίζει επιπέδωση ή αναστροφή με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σημαντικά η λειτουργία του, η ίδια η μηχανική της αναπνοής και άρα να παρουσιάζεται κλινικά σημαντική δύσπνοια [108]. Αυτό επιβεβαιώνεται και από μελέτη όπου ασθενείς με μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή και με ή χωρίς επιπέδωση, αναστροφή ή παράδοξη κινητικότητα του ημιδιαφράγματος υπεβλήθησαν σε θεραπευτικές παρακεντήσεις του πλευριτικού υγρού. Ασθενείς που παρουσίαζαν διαταραχή της αρχιτεκτονικής ή της κινητικότητας του ημιδιαφράγματος είχαν μεγαλύτερη βελτίωση των πνευμονικών όγκων, των αερίων αρτηριακού αίματος και της ικανότητας για άσκηση έπειτα από την αφαίρεση ίδιων όγκων πλευριτικού υγρού [109]. Συνεπώς φαίνεται ότι ο κύριος μηχανισμός της δύσπνοιας σε ασθενείς με ετερόπλευρες υπεζωκοτικές συλλογές χωρίς υποκείμενη καρδιακή ή παρεγχυματική πάθηση είναι η διαταραχή της μηχανικής του διαφράγματος [110]. Παράλληλα σε



ορισμένους ασθενείς παρατηρείται τρεπόπνοια κατά την οποία ο ασθενής ανακουφίζεται από τη δύσπνοια του όντως γυρισμένος στη μεριά όπου ανευρίσκεται η υπεζωκοτική συλλογή.

Η κλινική εξέταση των ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή περιλαμβάνει την επισκόπηση, την επίκρουση, την ψηλάφηση και την ακρόαση. Η *επισκόπηση* περιλαμβάνει την παρατήρηση του θωρακικού τοιχώματος κατά τη διάρκεια της αναπνοής οπότε και είναι πιθανό σε ασθενείς με μεγάλες ετερόπλευρες υπεζωκοτικές συλλογές να φανούν διαφορές ως προς την έκπτυξη των δύο ημιθωρακίων [112].

*Η ψηλάφηση* του θωρακικού τοιχώματος θα πρέπει να γίνεται με την παλαμιαία επιφάνεια να εφάπτεται πλήρως στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα ενώ ο ασθενής παράγει φωνητικές δονήσεις χαμηλής συχνότητας. Σε περιπτώσεις ύπαρξης υπεζωκοτικής συλλογής, οι χαμηλής συχνότητας φωνητικές δονήσεις δεν μεταδίδονται από τον πνεύμονα διαμέσου του θωρακικού τοιχώματος [113].

*Η επίκρουση* χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος αναγνώρισης ύπαρξης μιας υπεζωκοτικής συλλογής ήδη από το 1762 ενώ ο Osler το 1892 σημείωσε ότι η ύπαρξη παθολογικής επίκρουσης υποδηλώνει υπεζωκοτική συλλογή [114]. Κατά κύριο λόγο εφαρμόζεται η τυπική επίκρουση όπου αναγνωρίζεται η αμβλύτητα και η κατάργηση της σαφούς τυμπανικότητας ωστόσο ο Guarino ήδη από το 1974 με διαδοχικές τροποποιήσεις πρότεινε την ταυτόχρονη επίκρουση και ακρόαση όπου η παραγόμενη αμβλύτητα από την επίκρουση μεταπηδά σε δυνατό θόρυβο στο ανώτερο χείλος της υπεζωκοτικής συλλογής [115]. Τέλος με την *ακρόαση* αναδεικνύεται η ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος ωστόσο στο ανώτερο χείλος της υπεζωκοτικής συλλογής μπορεί να γίνει ακουστό σωληνώδες φύσημα λόγω της αυξημένης αγωγιμότητας των αναπνευστικών ήχων διαμέσου του μερικώς ατελεκτατικού αναπνευστικού ψιθυρίσματος [116]. Σε μια μελέτη φάνηκε ότι η καλύτερη κλινική μέθοδος ανίχνευσης υπεζωκοτικής συλλογής ήταν η επικρουστική αμβλύτητα, ενώ η καλύτερη μέθοδος αποκλεισμού ήταν η μη ύπαρξη της ελάττωσης των φωνητικών δονήσεων [117].

### 2.3.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Οι απεικονιστικές εξετάσεις που μπορούν να πραγματοποιηθούν για την περαιτέρω διερεύνηση ενός ασθενή περιλαμβάνουν την ακτινογραφία θώρακος, την αξονική τομογραφία θώρακος, την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με 18 φλουοροδοξυγλυκόζη (18 FDG –PET) καθώς και το υπερηχογράφημα θώρακος. Δεδομένου ότι το υπερηχογράφημα θώρακος για τις υπεζωκοτικές συλλογές αποτελεί κύριο μέρος αυτής της διατριβής θα περιγραφεί ξεχωριστά σε επόμενο κεφάλαιο.

*Η ακτινογραφία θώρακος αποτελεί μαζί με το υπερηχογράφημα θώρακος μία από τις πρώτες εργαστηριακές εξετάσεις που πραγματοποιούνται στον ασθενή που είναι ύποπτος να εμφανίζει υπεζωκοτική συλλογή, λαμβάνοντας αρχικά υπόψιν το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Με τον ασθενή σε πρόσθια θέση το υγρό λόγω βαρύτητας συγκεντρώνεται ανάμεσα στην κατώτερη επιφάνεια του κάτω λοβού και στο διάφραγμα. Σε περίπτωση που η ποσότητα του υγρού είναι μικρή (περίπου 75ml) ο φυσιολογικός σχηματισμός του διαφράγματος διατηρείται και η ακτινογραφία θώρακος δεν υποδηλώνει την ύπαρξη υπεζωκοτικού υγρού [92]. Ωστόσο, με τη συγκέντρωση μεγαλύτερης ποσότητας υπεζωκοτικού υγρού αυτό διαχέεται στην οπίσθια και πλάγια διαφραγματική γωνία με αποτέλεσμα αυτές να φαίνονται περισσότερο αμβλείες και ρηχές στην πλάγια και οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος αντίστοιχα. Με την περαιτέρω αύξηση του, η συλλογή απεικονίζεται ως ομοιογενής σκίαση με το ανώτερο τμήμα της να εμφανίζει το σημείο της σιλουέτας. Η πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία θώρακος με το προσβεβλημένο ημιθώρακιο προς τα κάτω είναι περισσότερη ευαίσθητη σε σχέση με την οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος σε όρθια θέση στην ανίχνευση της μικρής υπεζωκοτικής συλλογής ενώ μπορεί να διαχωρίσει αν μία συλλογή είναι ελεύθερη ή εγκυστωμένη [88]. Σε ορισμένες περιπτώσεις σημαντικές ποσότητες υγρού (περίπου 1000ml) μπορεί να κατανέμεται υποπνευμονικά χωρίς αυτό να διαχέεται προς την πλάγια ή οπίσθια πλευροδιαφραγματική επιφάνεια. Σε αυτό το ενδεχόμενο ενδέχεται να παρατηρηθεί ανύψωση του προσβεβλημένου ημιδιαφράγματος, μετατόπιση του θόλου του προς την*

πλάγια επιφάνεια, οξεία κλίση του πάσχοντος ημιδιαφράγματος προς τη σύστοιχη πλάγια πλευροδιαφραγματική γωνία ή αν η συλλογή εντοπίζεται αριστερά ενδέχεται να υπάρχει αύξηση της απόστασης του κατώτερου ορίου του πνεύμονα από τη γαστρική φυσαλίδα περισσότερο από 2 cm. Στην προσθιοπίσθια ακτινογραφία θώρακος (συνήθως σε κατακεκλιμένους ασθενείς η πλευριτική συλλογή απεικονίζεται ως διάχυτη ομοιογενής σκίαση που καταλαμβάνει όλα τα πνευμονικά πεδία, με τα αγγεία ωστόσο να συνεχίζουν να διαγράφονται [92].

Υπάρχουν τρία εύκολα αναγνωριζόμενα απεικονιστικά πρότυπα από την ακτινογραφία θώρακος που μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών, τα οποία αφορούν στην αμφοτερόπλευρη εντόπιση τους, την ποσότητα τους και την ύπαρξη εγκύστωσης. Η πιο συχνή αιτία πρόελευσης των αμφοτερόπλευρων υπεζωκοτικών συλλογών είναι η καρδιακή ανεπάρκεια όπου μπορεί να παρατηρηθεί επίσης αναστροφή της αγγείωσης, διάμεσο ή κυψελιδικό πνευμονικό οίδημα καθώς επίσης και αυξημένος καρδιοθωρακικός δείκτης [118]. Το τελευταίο είναι και ισχυρά υποδηλωτικό σημείο καρδιακής ανεπάρκειας δεδομένου ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών (περίπου 20-30%) δεν το εμφανίζει. Σε ύπαρξη αμφοτερόπλευρης υπεζωκοτικής συλλογής με φυσιολογικό καρδιοθωρακικό δείκτη πρέπει να γίνεται διαφοροδιάγνωση από κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, πλευρίτιδα του συστηματικού ερυθματώδη λύκου και περιοριστική περικαρδίτιδα

Οι μαζικές υπεζωκοτικές συλλογές καταλαμβάνουν σχεδόν ολόκληρο το ημιθώρακιο και προκαλούν ετερόπλευρη παρεκτόπιση των παρακείμενων δομών του μεσοθωρακίου όπως η τραχεία και η καρδιά, εκτός αν συνυπάρχουν ενδοβρογχική απόφραξη ή κυκλοτερής πάχυνση του υπεζωκότα όπως για παράδειγμα σε μεσοθελίωμα οπότε και οι δομές αυτές παραμένουν στη μέση γραμμή. Στο 60% περίπου των περιπτώσεων οι μαζικές πλευριτικές συλλογές οφείλονται σε κακοήθεια ακολουθούμενες από τις παραπνευμονικές συλλογές (περίπου 20%) και τον ηπατικό υδροθώρακα [119]. Οι εγκυστωμένες υπεζωκοτικές συλλογές δημιουργούνται σε έδαφος συμφύσεων μεταξύ των παρακείμενων υπεζωκοτικών επιφανειών και προκαλούνται συνήθως από

φλεγμονώδεις διεργασίες του υπεζωκότα όπως για παράδειγμα σε εμπύημα, αιμοθώρακα ή φυματιώδη πλευρίτιδα. Ωστόσο οι κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές, η πνευμονική εμβολή ακόμη και η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση εγκυστώσεων. Στην τελευταία περίπτωση, υγρό δύναται να παγιδευτεί στην μείζονα μεσολόβιο και να απεικονίζεται ως ενδοπαραεγχυματική μάζα μορφολογία γνωστή ως όγκος φάντασμα [118].

*Η αξονική τομογραφία θώρακος*, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διερεύνηση των υπεζωκοτικών συλλογών, ιδίως αν η συλλογή των εικόνων γίνει 60-90sec μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού (καθυστερημένη φλεβική φάση) δεδομένου ότι με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η σκιαγραφική ενίσχυση του υπεζωκότα και άρα η καλύτερη απεικόνιση του [120]. Η παρουσία υπεζωκοτικών όζων ή πάχυνσης του υπεζωκότα μεγαλύτερη του ενός εκατοστού είναι ενδεικτική κακοήθειας [121] ωστόσο τα ευρήματα αυτά παρότι έχουν μεγάλη ειδικότητα (μεγαλύτερη από 90%), έχουν χαμηλή ευαισθησία (περίπου 40%). Στο μεσοθηλίωμα η πάχυνση του μεσοθωρακικού υπεζωκότα και η προσβολή του τοιχωματικού υπεζωκότα εν είδει φλοιού είναι παρούσα στο 95% [122] και στο 70% [123] των περιπτώσεων αντίστοιχα. Επίσης σημαντική είναι η συμβολή της αξονικής τομογραφίας στην ανάδειξη εγκυστώσεων, παρεγχυματικών αλλοιώσεων που μπορεί να συνυπάρχουν με την υπεζωκοτική συλλογή, λεμφαδενοπάθειας μεσοθωρακίου, περικαρδιακής συλλογής, υποδιαγραγματικής νόσου (δευτεροπαθείς εντοπίσεις ήπατος) ενώ με πρωτόκολλο πνευμονικών αγγείων μπορεί να τεθεί η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Σε μια πρόσφατη μελέτη προτάθηκε η βαθμονόμηση ορισμένων απεικονιστικών ευρημάτων για το διαχωρισμό των ανεπίπλεκτων από τις επιπλεγμένες υπεζωκοτικές συλλογές. Η βαθμονόμηση αυτή βασιζόταν στην ύπαρξη ή όχι σκιαγραφικής ενίσχυσης του υπεζωκότα (3 βαθμοί), την ύπαρξη μικροφουσσαλίδων εντός της υπεζωκοτικής συλλογής (1 βαθμός), τον όγκο του πλευριτικού υγρού μεγαλύτερου από 400ml (1 βαθμός) και την εξασθένηση του λιπώδους ιστού πέριξ του υπεζωκότα (1 βαθμός). Μία ολική βαθμολογία μεγαλύτερη από τέσσερα είχε 84% ευαισθησία και 75% ειδικότητα στην ανίχνευση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών [124].

Ο ρόλος του *18- FDG PET* στην απεικονιστική διερεύνηση των υπεζωκοτικών συλλογών δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Από ορισμένες μελέτες έχει φανεί ότι μπορεί να διαχωρίζει τις καλοήθειες από τις κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές με ευαισθησία στο 90% και ειδικότητα στο 75-80% [125][126]. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε λοιμώξεις (παραπνευμονική συλλογή, εμπύημα, φυματιώδης πλευρίτιδα) και σε πλευρόδεση με τάλκη. Στο μεσοθηλίωμα το *FDG-PET* έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη λήψη βιοψιών από σημεία του υπεζωκότα με την μεγαλύτερη πρόσληψη σε φλουοροδεοξυγλυκόζη, στη σταδιοποίηση, στον καθορισμό της πρόγνωσης (υψηλές προσλήψεις φλουοροδεοξυγλυκόζη υποδηλώνουν δυσμενή πρόγνωση) καθώς και στην ανταπόκριση στη χορηγούμενη χημειοθεραπεία [127].

### **2.3.3 ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Η παρακέντηση του υπεζωκοτικού υγρού έχει σημαντική διαγνωστική και θεραπευτική αξία στη διαχείριση ασθενών με πλευριτική συλλογή [128]. Όλοι οι ασθενείς που εμφανίζουν πάχος πλευριτικού υγρού μεγαλύτερο από 10 χιλιοστά στην κατακεκλιμένη ακτινογραφία, στην αξονική τομογραφία ή στο υπερηχογράφημα θώρακος πρέπει να παρακεντώνται τουλάχιστον διαγνωστικά προκειμένου να αποκομισθούν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την προέλευση του υγρού.

Η κύρια αντένδειξη στην πραγματοποίηση παρακέντησης αποτελεί η αιμορραγική διάθεση του ασθενή. Η Βρετανική Θωρακική Εταιρεία καθώς και η Ευρωπαϊκή Ακτινολογική εταιρεία δε συνιστούν τη διενέργεια παρακέντησης σε περίπτωση όπου το INR είναι μεγαλύτερο από 1.5 ή αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 50.000/ $\mu\text{L}$  [129][130]. Ωστόσο σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη 312 ασθενών που υπεβλήθησαν σε παρακέντηση όπου συμπεριλήφθηκαν και 130 ασθενείς (43%) με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (INR>1.5, αιμοπετάλια<50.000/ $\mu\text{L}$ , λήψη κλοπιδογρέλης ή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους) δεν αναγνωρίστηκαν αιμορραγικά συμβάματα ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα του αιματοκρίτη στις

δύο ομάδες [131]. Η παρακέντηση πρέπει επίσης να αποφεύγεται σε ασθενής με τοπικές δερματικές παθήσεις όπως είναι το πυόδερμα και ο έρπης ζωστήρας [88].

Η συχνότερη επιπλοκή της παρακέντησης είναι ο πνευμοθώρακας του οποίου η συχνότητα στις πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές περιγραφόταν έως 19% [132]. Ωστόσο με την εξάπλωση της χρήσης του υπερηχογραφήματος θώρακος στην καθημερινή κλινική πράξη η συχνότητα του ιατρογενή πνευμοθώρακα ελαττώθηκε σημαντικά στο 3% [133]. Η παρουσία αέρα μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα έπειτα από παρακέντηση δεν υποδηλώνει απαραίτητα ιατρογενή επιπλοκή (τραυματισμός σπλαχνικού υπεζωκότα από τη βελόνη παρακέντησης), αλλά ενδέχεται να υποδηλώνει την είσοδο αέρα κατά τη διάρκεια της παρακέντησης ή την πρόκληση πνευμοθώρακα κενού (*ex vacuo*). Ο τελευταίος παρατηρείται σε περιπτώσεις ενδοβρογχικής απόφραξης, ατελεκτασίας ή πάχυνσης του σπλαχνικού υπεζωκότα και προκαλείται από τις έντονα αρνητικές ενδοϋπεζωκοτικές πιέσεις λόγω της αδυναμίας του πνευμονικού παρεγχύματος να εκπτυχθεί πλήρως μετά την αφαίρεση του υποκείμενου υγρού [134]. Η αναγνώριση της υποκείμενης αιτίας πρόκλησης του πνευμοθώρακα έχει μεγάλη σημασία ως προς τη διαχείριση του ασθενή, δεδομένου ότι σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι περίπου στο 1/3 των περιπτώσεων ιατρογενή πνευμοθώρακα κρίνεται απαραίτητη η τοποθέτηση θωρακοσωλήνα σε αντίθεση με τις άλλες περιπτώσεις όπου συνήθως δεν κρίνεται απαραίτητη οιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση [135].

Παράλληλα, με την παρακέντηση του πλευριτικού υγρού μπορεί να εμφανιστεί ένα φάσμα αιμορραγικών διαταραχών όπως είναι η τοπική αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης, το αιμάτωμα του θωρακικού τοιχώματος και ο αιμοθώρακας. Παρότι σπάνιο το ενδεχόμενο αιμοθώρακα πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψιν αν ο ασθενής έπειτα από τη παρακέντηση παρουσιάσει αιμοδυναμική αστάθεια, πτώση του αιματοκρίτη ή ταχεία αύξηση της υπεζωκοτικής συλλογής. Από διάφορες μελέτες, η πιθανότητα εμφάνισης αιμοθώρακα είναι χαμηλή ακόμα και σε ασθενείς με γνωστές αιμορραγικές διαταραχές. Πιο συγκεκριμένα, σε μια σειρά ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες, η

συχνότητα αιμοθώρακα κυμαινόταν από 0-2% [136], ενώ σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 48 μελετών η συχνότητα του υπολογίστηκε περίπου στο 1% [137].

Τέλος, μια σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή της παρακέντησης του πλευριτικού υγρού είναι το οίδημα από επανέκπτυξη. Κύριες εκδηλώσεις του συνδρόμου αυτού, είναι η εμφάνιση υποξυγοναιμίας σε συνδυασμό με νέα κυψελιδικά διηθήματα 24 ώρες μετά την παρακέντηση στο ομόπλευρο ή ακόμα και στο υγιές ημιθώρακιο [138],[139]. Η εμφάνιση της επιπλοκής αυτής θεωρείται σπάνια στη βιβλιογραφία [137]. Σε μια σειρά 185 ασθενών που υπεβλήθησαν σε παρακέντηση, ένας ασθενής (0.5%) μόνο παρουσίασε συμπτωματικό οίδημα από επανέκπτυξη [140]. Η πιθανότητα εμφάνισης της επιπλοκής αυτής είναι και ο λόγος όπου έχει καθοριστεί η ανώτερη επιτρεπόμενη αφαίρεση υπεζωκοτικού υγρού στα 1500ml [129]. Ωστόσο φαίνεται ότι η πιθανότητα εμφάνισης δεν εξαρτάται τόσο από τον όγκο του πλευριτικού υγρού αλλά από τις ενδοϋπεζωκοτικές πιέσεις [140] οι οποίες μπορούν να παρακολουθούνται συνεχώς με τη μανομετρία [141] και σε περίπτωση ανάπτυξης έντονα αρνητικών ενδοϋπεζωκοτικών πιέσεων να γίνεται τερματισμός της παρακέντησης. Παράλληλα, σε συνδυασμό με τη μανομετρία ο κλινικός ιατρός μπορεί να χρησιμοποιήσει την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως το συσφιγκτικό άλγος στο στήθος ως κριτήριο για τη διακοπή της παροχέτευσης του υγρού [140].

#### **2.3.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Η παρακέντηση της υπεζωκοτικής συλλογής είτε διαγνωστικά είτε εκκενωτικά πρέπει στη συνέχεια να ακολουθείται από την ανάλυση του πλευριτικού υγρού, που περιλαμβάνει τη μακροσκοπική του εξέταση, τον καθορισμό του ολικού αριθμού και του τύπου των κυττάρων, τον προσδιορισμό συγκεκριμένων βιοχημικών δεικτών, την αποστολή καλλιέργειών καθώς και κυτταρολογικών εξετάσεων.

## Μακροσκοπική εξέταση

Η διαγνωστική προσέγγιση της αδιάγνωστης υπεζωκοτικής συλλογής ξεκινά από την μακροσκοπική παρατήρηση του πλευριτικού υγρού κατά τη στιγμή της παρακέντησης. Το χρώμα, τα χαρακτηριστικά του αλλά και η οσμή του μπορεί να είναι διαγνωστικά ή να περιορίσουν σημαντικά τη διαφοροδιάγνωση [142].

Ένα διαυγές, αχυρόχρουν υγρό μπορεί να υποδηλώνει το διϊδρωματικό του χαρακτήρα χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί ωστόσο ένα εξίδρωμα με χαμηλό αριθμό κυττάρων. Παρότι η υδαρής εμφάνιση του υγρού είναι ισχυρά ενδεικτική διϊδρώματος, μόνο το 13% μπορεί να εμφανίσουν τέτοια μακροσκοπικά χαρακτηριστικά [143]. Το πορτοκαλόχρουν υγρό (με αιματοκρίτη μικρότερο από 1%) δεν είναι διαγνωστικό. Όταν ωστόσο το υγρό είναι αιματηρό και δεν υπάρχει ιστορικό τραύματος τότε η διαφοροδιάγνωση μπορεί να περιλαμβάνει την κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή, την καλοήθη αμιαντωσική πλευρίτιδα, το σύνδρομο μετά περικαρδιαεκτομής και την πνευμονική εμβολή. Σε περίπτωση που ο αιματοκρίτης του υγρού είναι μεγαλύτερος από το 50% του αιματοκρίτη του ορού, τότε ορίζεται σαν αιμοθώρακας με τα συχνότερα αίτια αυτού να είναι το τραύμα, η λήψη αντιπηκτικών σε συνδυασμό με πνευμονική εμβολή αλλά και ο καταμήνιος αιμοθώρακας λόγω έκτοπης ενδομητρίωσης [144].

Η γαλακτόχρωη εμφάνιση του πλευριτικού υγρού κατευθύνει τον κλινικό ιατρό προς τη διάγνωση του χυλοθώρακα, ψευδοχυλοθώρακα και σε ορισμένες περιπτώσεις πυοθώρακα [145][146]. Σε περίπτωση χυλοθώρακα ή ψευδοχυλοθώρακα έπειτα από τη φυγοκέντρηση το υπερκείμενο παραμένει γαλακτόχρωο σε αντίθεση με τον πυοθώρακα όπου είναι διαυγές. Χολώδες υπεζωκοτικό υγρό μπορεί να είναι παρών σε περίπτωση χολοϋπεζωκοτικού συριγγίου [147], ενώ μαύρη χροιά μπορεί να παρατηρηθεί σε μετάσταση από μελάνωμα ή σε λοίμωξη από *Aspergillus Niger* [88].



Σημαντικό ρόλο επίσης έχει ο χαρακτήρας του υγρού και η οσμή του. Η αναρρόφηση πύου θέτει τη διάγνωση εμπύηματος, ενώ αν το υγρό είναι πλούσιο σε ράκη κυττάρων υπάρχει πιθανότητα να προέρχεται από ρήξη ρευματικού οζίου εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα [148]. Η έντονη δυσάρεστη οσμή του υγρού, σε συνδυασμό με αναρρόφηση πύου προσανατολίζει τον κλινικό ιατρό σε εμπύημα από αναερόβια, ενώ η έντονη οσμή αμμωνίας προς τη διάγνωση του ουρινοθώρακα [149].

#### *Αριθμός και τύπος κυττάρων*

Η αξιολόγηση του αριθμού των κυττάρων από μόνη της σπάνια είναι διαγνωστική, ωστόσο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις δύναται να παρέχει χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες ως προς την προέλευση του υγρού [150]. Οι περισσότερες εξιδρωματικές συλλογές έχουν αριθμό εμπύρηνων κυττάρων  $>1000/\mu\text{L}$ , σε αντίθεση με τις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές όπου ο αριθμός των εμπύρηνων κυττάρων δεν ξεπερνά τις μερικές εκατοντάδες. Ο μεγάλος αριθμός εμπύρηνων κυττάρων στο πλευριτικό υγρό υποδηλώνει την ένταση της φλεγμονής εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Σε μια μελέτη 25 ασθενών με εμπύρηννα κύτταρα  $>10.000/\mu\text{L}$  η αιτιολογία προέλευσης ήταν κυρίως οι παραπνευμονικές συλλογές, η παγκρεατίτιδα, η πνευμονική εμβολή, το σύνδρομο μετά εμφράγματος μυοκαρδίου καθώς και η πλευρίτιδα του λύκου [151]. Σε περιπτώσεις όπου τα εμπύρηννα κύτταρα ξεπερνούν τις  $50.000/\mu\text{L}$  η διαφοροδιάγνωση περιορίζεται στις παραπνευμονικές συλλογές και σπανιότερα σε συλλογές από οξεία παγκρεατίτιδα ή πνευμονική εμβολή με δημιουργία εμφράκτου. Χρόνιες εξιδρωματικές συλλογές έχουν αριθμό κυττάρων  $<5000/\mu\text{L}$  όπως για παράδειγμα έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις φυματιώδους [152] ή κακοήθους πλευρίτιδας [153]. Σε περιπτώσεις αναρρόφησης πύου κατά την παρακέντηση, ο αριθμός των εμπύρηνων κυττάρων ενδέχεται να μην ξεπερνά τις μερικές εκατοντάδες λόγω της αυτόλυσης των πολυμορφοκυττάρων που επάγεται από το εχθρικό περιβάλλον οξέωσης και χαμηλής αρτηριακής πίεσης οξυγόνου.

Ο τύπος των κυττάρων μιας υπεζωκοτικής συλλογής καθορίζεται από την αιτία και το χρόνο έναρξης της υπεζωκοτικής φλεγμονής καθώς και από το χρονικό σημείο που πραγματοποιήθηκε η παρακέντηση σε σχέση με το χρόνο έναρξης αυτής. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπεζωκοτικής φλεγμονής είτε είναι μικροβιακής, κακοήθους ή ανοσολογικής προέλευσης τα πρώτα κύτταρα που προσελκύονται εντός 72 ωρών εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας είναι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα μέσω της επίδρασης διαφόρων ιντερλευκινών [154]. Έπειτα από τις 72 ώρες και την αποδρομή της οξείας φάσης της φλεγμονής, μονοπύρηνα κύτταρα εισέρχονται εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας και γίνονται τα κυρίαρχα κύτταρα ως μακροφάγα [155]. Σε περίπτωση εμφάνισης του φλεγμονώδους ερεθίσματος στον υπεζωκότα για χρόνο μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων, τα κυρίαρχα μακροφάγα αντικαθίστανται από λεμφοκύτταρα.

Από τα παραπάνω λοιπόν γίνεται εμφανές ότι η ανεύρεση *πολυμορφοπυρηνικής* υπεζωκοτικής συλλογής (>50% των εμπύρηνων κυττάρων είναι πολυμορφοπύρηνα), είναι ο κανόνας όταν ο ασθενής παρακεντάται λίγο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων όπως για παράδειγμα λίγες ώρες μετά την εμφάνιση βακτηριακής πνευμονίας στις παραπνευμονικές συλλογές, πνευμονικής εμβολής με δημιουργία εμφράκτου και οξείας παγκρεατίτιδας.

Αντιθέτως σε περιπτώσεις προοδευτικής εισβολής της νόσου, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις φυματίωσης ή κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής η υπεζωκοτική συλλογή αναμένεται να είναι *λεμφοκυτταρική* (>50% του πληθυσμού των εμπύρηνων κυττάρων είναι λεμφοκύτταρα). Η ανεύρεση λεμφοκυτταρικού πλευριτικού υγρού με περισσότερα από 80% λεμφοκύτταρα μπορεί να περιορίσει σημαντικά τη διαφοροδιάγνωση σε παθήσεις όπως η φυματιώδης πλευρίτιδα, το λέμφωμα, η ρευματοειδής πλευρίτιδα καθώς και η υπεζωκοτική συλλογή έπειτα από αορτοστεφανιαία παράκαμψη [142][150]. Αξίζει σε αυτό το σημείο να σημειωθεί ότι οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές συνήθως εμφανίζουν λεμφοκύτταρα σε ποσοστό 60-75% του συνόλου των εμπύρηνων κυττάρων.

Μία υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται ως *ηωσινοφιλική* όταν ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 10% των ολικών εμπύρηνων κυττάρων ανευρίσκεται έπειτα από παρακέντηση του πλευριτικού υγρού. Πιστεύεται ότι τα ηωσινόφιλα προέρχονται από μετανάστευση από το μυελό των οστών έπειτα από την επίδραση ιντερλευκινών κυρίως της ιντερλευκίνης-8 [156]. Τα κυριότερα αίτια ηωσινοφιλικών υπεζωκοτικών συλλογών είναι το τραύμα, ο υγροπνευμοθώρακας, η καλοήθης αμιανωσική συλλογή, το λέμφωμα, η πνευμονική εμβολή, οι μυκητιάσεις, το σύνδρομο Churg-Strauss, τα φάρμακα και σπανιότερα οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές [88]. Παρότι παλαιότερα υπήρχε η πεποίθηση ότι η ύπαρξη ηωσινοφιλίας στο πλευριτικό υγρό σχεδόν απέκλειε την κακοήθεια, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός των νεοπλασμάτων ήταν παρόμοιος σε ηωσινοφιλικές και μη-ηωσινοφιλικές υπεζωκοτικές συλλογές [157].

#### *Μέτρηση pH*

Το δείγμα του πλευριτικού υγρού από όπου θα γίνεται η μέτρηση του pH πρέπει να τοποθετείται σε ηπαρινισμένη σύριγγα, ενώ η μέτρηση πρέπει να γίνεται υπό αναερόβιες συνθήκες σε αναλυτή αερίων αίματος εκτός από την περίπτωση όπου έχει αναρροφηθεί πύον. Σε περίπτωση όπου υπάρχει έκθεση του δείγματος σε λιδοκαΐνη ή σε ηπαρίνη το μετρούμενο pH ενδέχεται να είναι ψευδώς μικρότερο. Αντιθέτως, σε περίπτωση έκθεσης του δείγματος σε αερόβιες συνθήκες ή αν η μέτρηση καθυστερήσει για πάνω από 4 ώρες τα επίπεδα του μπορεί να είναι ψευδώς υψηλότερα [158]. Στη μοναδική μελέτη όπου αναλύθηκαν οι οξεοβασικές ιδιότητες του φυσιολογικού υπεζωκοτικού υγρού, τα επίπεδα του pH βρέθηκαν κατά 0.24 υψηλότερα από το pH του πλάσματος στο 7.64. Σε περιπτώσεις διϊδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών, τα επίπεδα pH κυμαίνονται μεταξύ 7.45-7.55 ενώ στις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές μεταξύ 7.30-7.45 [159].

Οι κύριοι μηχανισμοί που έχουν συσχετιστεί με την ελάττωση του pH είναι η αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας όπως για παράδειγμα στις παραπνευμονικές συλλογές στα πλαίσια της φαγοκυττάρωσης των μακροφάγων αλλά και της

εισβολής βακτηρίων ή σε διαταραχές της μεταφοράς των υδρογονοκατιόντων και διοξειδίου του άνθρακα από το πλευριτικό υγρό προς τη συστηματική κυκλοφορία σε περιπτώσεις για παράδειγμα ρευματοειδούς πλευρίτιδας [159]. Σε περιπτώσεις όπου το pH βρίσκεται μικρότερο από 7.30 η διαφοροδιάγνωση μπορεί να περιοριστεί σημαντικά. Αφορά παθήσεις όπως η επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή όπου μπορεί να αποτελέσει ισχυρή ένδειξη τοποθέτησης θωρακοσωλήνα για την παροχέτευση του υγρού, η ρευματοειδής αρθρίτιδα όπου συνδυάζεται με γλυκόζη < 30mg/dl και LDH >1000 IU/L, αλλά και η κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή όπου έχει βρεθεί ότι είναι δείκτης χειρότερης πρόγνωσης, ανεπιτυχούς πλευρόδεσης αλλά και θετικής κυτταρολογικής και βιοψίας υπεζωκότα [160]. Άλλες παθήσεις στις οποίες έχει παρατηρηθεί χαμηλό pH είναι η πλευρίτιδα του λύκου που συνδυάζεται με χαμηλή γλυκόζη και υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανεύρεσης κυττάρων του λύκου, η φυματιώδης πλευρίτιδα όπου και υποδηλώνεται σημαντικού βαθμού βλάβη του υπεζωκότα αλλά και ο αιμοθώρακας ιδίως όταν ο αιματοκρίτης του υγρού προσεγγίζει αυτόν του αίματος [161].

#### *Μέτρηση γλυκόζης*

Η γλυκόζη του πλευριτικού υγρού σε φυσιολογικές καταστάσεις είναι ίση με τη γλυκόζη του περιφερικού αίματος δεδομένου ότι έχει χαμηλό μοριακό βάρος και μπορεί να μετακινείται ελεύθερα διαμέσου του ενδοθηλίου και του μεσοθηλιακού στρώματος [88].

Η ανεύρεση επιπέδων γλυκόζης μικρότερων από 60 mg/dl ή όταν η γλυκόζη υγρού είναι μικρότερη από το μισό του πλάσματος συνήθως συνδυάζεται με χαμηλό pH μικρότερο από 7.2 και συνήθως περιορίζει σημαντικά τη διαφοροδιάγνωση σε παθήσεις όπως το εμπύημα, η ρευματοειδής πλευρίτιδα (όπου έχει ανευρεθεί γλυκόζη στο υγρό έως και 0 mg/dl), η φυματιώδης πλευρίτιδα και η κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή [162]. Όπως και στην περίπτωση ανεύρεσης χαμηλού pH, ασθενείς με κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές και επίπεδα γλυκόζης χαμηλότερα από 60 mg/dl έχει βρεθεί ότι έχουν μεγαλύτερη έκταση νόσου στη θωρακοσκόπηση [163], χαμηλότερα επίπεδα επιτυχίας

στην πλευρόδεση [164] και ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης [165]. Επίσης τα επίπεδα γλυκόζης είναι χαμηλά σε μερικούς ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή. Όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα γλυκόζης του υπεζωκοτικού υγρού, τόσο πιθανότερο είναι να αντιμετωπίζεται μια επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή. Τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης σε συνδυασμό με αυξημένες τιμές LDH αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή και υπηρετεί ως δείκτης για επιθετικότερη θεραπεία με χορήγηση ινωδολυτικών, τοποθέτησης θωρακοσωλήνα ή πλευροσκόπησης [91][166]. Οι υπεζωκοτικές συλλογές που οφείλονται σε ρευματοειδή αρθρίτιδα και εμφανίζουν χαμηλό pH συνήθως συνδυάζονται και με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, εύρημα το οποίο φαίνεται να σχετίζεται με την μειωμένη είσοδο της γλυκόζης στην υπεζωκοτική κοιλότητα [167]. Τέλος, η κατανομή των επιπέδων της γλυκόζης στις φυματιώδεις υπεζωκοτικές συλλογές είναι στην πραγματικότητα παρόμοια με τα επίπεδα των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών. Επομένως, τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης παρότι συμβατά, δεν είναι αναγκαία για τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας [168].

### *Μέτρηση της LDH*

Η μέτρηση της LDH χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο για τον διαχωρισμό των υπεζωκοτικών συλλογών σε διϊδρωματικές και εξιδρωματικές. Οι περισσότεροι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια των εξιδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών ως προς την LDH και όχι ως προς τις πρωτεΐνες πάσχουν είτε από παραπνευμονική είτε από κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή [88]. Η LDH φαίνεται να είναι αυξημένη στις περισσότερες εξιδρωματικές συλλογές ανεξαρτήτως προελεύσεως και με τον τρόπο αυτό από μόνη της δεν ωφελεί ιδιαίτερα στη διαφοροδιάγνωση [169]. Ωστόσο η LDH αποτελούν έναν αξιόπιστο δείκτη του βαθμού της υπεζωκοτικής συλλογής. Οι συνεχόμενες λοιπόν μετρήσεις των επιπέδων LDH σε ασθενή με αδιάγνωστη υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να μας πληροφορήσουν για το αν ο βαθμός της φλεγμονής αυξάνεται ή ελαττώνεται. Λόγω της στενής της συσχέτισης με τον βαθμό της υποκείμενης φλεγμονής η LDH συνήθως συνδυάζεται

με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης και pH [88]. Παράλληλα, στις παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές τα επίπεδα της LDH, μπορεί να υποδηλώνουν σε σημαντικό βαθμό τα επίπεδα της υποκείμενης βακτηριακής φλεγμονής. Αυτό καταδεικνύεται και από το γεγονός ότι η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία προτείνει την τοποθέτηση θωρακοσωλήνα στους ασθενείς όπου τα επίπεδα της LDH είναι τρεις φορές μεγαλύτερα από την ανώτερη φυσιολογική τιμή [170].

### *Μέτρηση ADA*

Η ADA είναι το ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή της αδενοσίνης σε ινοσιτόλη και ουσιαστικά είναι ένας δείκτης της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων. Τα επίπεδα της ADA τείνουν να είναι υψηλότερα στις φυματιώδεις σε σχέση με τις υπόλοιπες εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Γενικά, ένα όριο ανάμεσα στο 40-45 U/L χρησιμοποιείται, με επίπεδα τα οποία είναι υψηλότερα από αυτό το όριο να είναι ενδεικτικά φυματίωσης [88]. Η χρησιμοποίηση της ADA έχει ένδειξη για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της φυματιώδους πλευρίτιδας σε περιοχές με μέσο προς υψηλό επιπολασμό ή χαμηλό επιπολασμό φυματίωσης αντίστοιχα [171]. Σε γενικές γραμμές, οι δύο άλλες παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ADA στο υπεζωκοτικό υγρό είναι το εμπύημα αλλά και η ρευματοειδής πλευρίτιδα. Ωστόσο οι παθήσεις αυτές μπορούν να διαχωριστούν από τη φυματιώδη πλευρίτιδα με βάση την κλινική εικόνα [88]. Επίσης για τον διαχωρισμό της φυματιώδους από την παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή έχει προταθεί και ο σύγχρονος προσδιορισμός της CRP του υγρού, η οποία δεν θα είναι αυξημένη στην πρώτη περίπτωση [172]. Επιπλέον μεμονωμένοι ασθενείς με λεμφώματα ή κακοήθεις εξεργασίες μπορεί να αναπτύξουν υπεζωκοτική συλλογή με λεμφοκυττάρωση και υψηλές συγκεντρώσεις ADA στο πλευριτικό υγρό [173]. Σε περιπτώσεις όπου τα επίπεδα της ADA είναι >250 U/L τότε απομακρυνόμαστε από τη διάγνωση της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής και προσανατολιζόμαστε περισσότερο προς το εμπύημα ή το λέμφωμα [173]. Αν στα υψηλά επίπεδα ωστόσο ADA προστεθεί και ο λόγος

λεμφοκυττάρων προς πολυμορφοπύρηννα του πλευριτικού υγρού να είναι πάνω από 0.75, τότε η ειδικότητα της μεθόδου αυξάνεται για τη διάγνωση της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής [174].

### *Κυτταρολογική εξέταση*

Η ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης του πλευριτικού υγρού στη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής ποικίλει στη βιβλιογραφία και κυμαίνεται από 45% έως και 90% [175]. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το διαγνωστικό εύρος της εξέτασης όπως: 1. Η συλλογή ενδέχεται να είναι παρανεοπλασματική που ορίζεται ως η συλλογή που μπορεί να εμφανιστεί στην πορεία μιας γνωστής κακοήθειας ωστόσο δεν ανιχνεύονται κακοήθη κύτταρα ούτε σε δείγματα πλευριτικού υγρού ούτε και σε ιστό υπεζωκότα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η συλλογή ενδέχεται να προκαλείται από κάποιο άλλο μηχανισμό όπως για παράδειγμα λόγω μεταποφρακτικής ατελεκτασίας [176]. 2. Το είδος της κακοήθειας (Η κυτταρολογική έχει υψηλή πιθανότητα να είναι θετική σε κακοήθεια αλλά χαμηλή πιθανότητα να είναι θετική σε λέμφωμα) [177]. 3. Ο αριθμός των δειγμάτων που υποβάλλονται για κυτταρολογική εξέταση. Η Βρετανική Θωρακική εταιρεία προτείνει την αποστολή τριών διαδοχικών κυτταρολογικών του πλευριτικού υγρού με την δεύτερη να αυξάνει την ευαισθησία κατά περίπου 10% και την τρίτη κατά 5% [91]. 4. Η έκταση της προσβολής του υπεζωκότα από τη νόσο [178]. 5. Η ειδίκευση του κυτταρολόγου.

Σε μια πρόσφατη μεγάλη προοπτική μελέτη μελετήθηκαν σε διάστημα 8 ετών 515 ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή ποικίλης αιτιολογίας. Η ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης στη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής ανέρχεται περίπου στο 46%. Παρατηρήθηκε επίσης μεγάλη διακύμανση ως προς την ευαισθησία της κυτταρολογικής στη διάγνωση διαφορετικών τύπων κακοήθειας. Η ευαισθησία της ήταν χαμηλότερη στην περίπτωση του μεσοθηλιώματος (6%) και των αιματολογικών κακοηθειών (40%) σε σχέση με τα αδενοκαρκινώματα (79%). Επίσης πολύ υψηλή ευαισθησία ανευρέθη στην περίπτωση της μεταστατικής υπεζωκοτικής συλλογής από κακοήθεια των ωοθηκών (95%) [179].

## *Μικροβιολογική εξέταση*

Σε περίπτωση υπεζωκοτικών συλλογών, που προέρχονται από επιμόλυνση της υπεζωκοτικής κοιλότητας, πρέπει πάντα να λαμβάνονται και να αποστέλλονται δείγματα για Gram χρώση και καλλιέργειες για αερόβια και αναερόβια βακτήρια. Παρότι τα αποτελέσματα από τις καλλιέργειες του πλευριτικού υγρού επηρεάζονται σημαντικά από την προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών, ο απευθείας ενοφθαλμισμός του πλευριτικού υγρού σε δοχεία αιμοκαλλιέργειας αύξησε τη συχνότητα ανίχνευσης του παθογόνου μικροοργανισμού από 37.7% στο 58.8% [180]. Τα συχνότερα μικροβιακά στελέχη που απομονώνονται σε εμπυήματα της κοινότητας είναι μη ταξινομούμενοι στρεπτόκοκκοι (*S. Viridans*, *S. Milleri*) και ο πνευμονιόκοκκος, ενώ σε περιπτώσεις ενδονοσοκομειακών εμπυημάτων, τα συχνότερα παθογόνα είναι στελέχη σταφυλοκόκκου κυρίως ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο εντερόκοκκος και τα εντεροβακτηριοειδή [92].

Η αξία της μικροσκοπικής εξέτασης για ανίχνευση βακίλλων του Koch αλλά και η καλλιέργεια για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι περιορισμένης διαγνωστικής αξίας. Η παθογένεια της φυματιώδους πλευρίτιδας είναι κυρίως ανοσολογικής αρχής. Αυξημένες πιθανότητες για απομόνωση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης υπάρχει σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς έπειτα από ρήξη κοιλότητας εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας [88]. Έχει βρεθεί ότι η πιθανότητα απομόνωσης του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης είναι χαμηλότερη από 40%. Σε περίπτωση ωστόσο που υπάρχει υπόνοια φυματιώδους πλευρίτιδας, ο άμεσος ενοφθαλμισμός του δείγματος σε σύστημα BACTEC παρέχει καλύτερο διαγνωστικό εύρος και γρηγορότερα αποτελέσματα [181].

## *Ταξινόμηση των υπεζωκοτικών συλλογών σε διϊδρώματα και εξιδρώματα*

Η ταξινόμηση των υπεζωκοτικών συλλογών σε διϊδρώματα και εξιδρώματα είναι ένα από τα πρώτα βήματα στη διαφοροδιάγνωση. Όπως περιγράφηκε και στο κεφάλαιο της αιτιοπαθογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών (βλ. Κεφάλαιο 2.1) οι ασθενείς με διϊδρωματικές υπεζωκοτικές



συλλογές έχουν φυσιολογικό υπεζωκότα ενώ τα αίτια που μπορεί να τις προκαλέσουν είναι συνήθως συστηματικά και περιορισμένα (*Πίνακας 1*). Συνήθως η εμφάνιση τους προκαλείται είτε από ενδαγγειακή αύξηση της υδροστατικής πίεσης είτε από μείωση της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος. Αντιθέτως, οι εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές έχουν εκτενέστερη διαφοροδιάγνωση δεδομένου ότι αυτές προκαλούνται συνήθως από τοπικά αίτια ως αποτέλεσμα φλεγμονής, λοίμωξης, κακοήθειας ή διαταραχής της ανατομίας ή της λειτουργικότητας των λεμφαγγείων (*Πίνακας 2*).

Τα κριτήρια του Light είναι τα κυρίαρχα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάκριση των υπεζωκοτικών συλλογών σε διϊδρώματα και εξιδρώματα τα τελευταία 30 χρόνια. Μία υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να ταξινομηθεί ως εξίδρωμα όταν ισχύει ένα από τα παρακάτω: 1. Ο λόγος των πρωτεϊνών υγρού προς τις πρωτεΐνες ορού είναι μεγαλύτερος του 0.5, 2. Ο λόγος της LDH του υγρού προς την LDH του ορού είναι μεγαλύτερος του 0.6, 3. Η LDH του υγρού είναι μεγαλύτερη από τα 2/3 της ανώτερης φυσιολογικής τιμής στον ορό [182]. Ωστόσο όσο οι μετρούμενες τιμές προσεγγίζουν τα ανώτερα όρια τόσο πιθανότερη είναι η λανθασμένη κατάταξη ενός διϊδρώματος ως εξίδρωμα και το ανάποδο.

Επίσης πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψιν ότι η θεραπεία μπορεί να επηρεάσει τα βιοχημικά χαρακτηριστικά μιας υπεζωκοτικής συλλογής. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι υπεζωκοτικές συλλογές προκαλούμενες από καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενή που λαμβάνει διουρητική θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση τόσο οι ολικές πρωτεΐνες όσο και η LDH του πλευριτικού υγρού ενδέχεται να είναι ψευδώς υψηλότερες, με αποτέλεσμα τη λανθασμένη κατάταξη ενός διϊδρώματος ως εξίδρωμα σε ένα ποσοστό 29% [183]. Όταν η διαφορά των αλβουμινών μεταξύ του ορού και του υγρού είναι μεγαλύτερη από 1.2 gr/dl μπορεί να θεωρηθεί ότι η συλλογή είναι διϊδρωματικής προέλευσης. Σε περιπτώσεις ηπατικού υδροθώρακα η ψευδής κατάταξη της διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής ως εξίδρωμα μπορεί να συμβεί στο 18% των περιπτώσεων.

Έχει φανεί ότι η διαγνωστική ακρίβεια των κριτηρίων του Light σε αυτή την περίπτωση μπορεί να βελτιωθεί με το λόγο αλβουμινών υγρού προς ορού να είναι μικρότερος από 0.6 [184].

## **2.4 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ**

Σε περίπτωση που οι απεικονιστικές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένης του αποκλεισμού της πνευμονικής εμβολής) και η ανάλυση του πλευριτικού υγρού δεν είναι διαγνωστικές για τον καθορισμό της αιτίας προέλευσης της υπεζωκοτικής συλλογής, άλλες επιλογές μπορεί να ακολουθηθούν.

### *Παρακολούθηση της υπεζωκοτικής συλλογής*

Η παρακολούθηση της υπεζωκοτικής συλλογής είναι η καλύτερη επιλογή στους ασθενείς που παρουσιάζουν βελτίωση, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις ιογενούς υπεζωκοτικής συλλογής που είναι αυτοπεριοριζόμενη. Σε περίπτωση που η υπεζωκοτική συλλογή επανεμφανίζεται μετά από θεραπευτική παρακέντηση, ο χρόνος επανεμφάνισης είναι σημαντικός για τον καθορισμό της αιτίας. Αν ο χρόνος επανεμφάνισης είναι εντός 24-72 ωρών τότε ο κλινικός ιατρός πρέπει να προσανατολιστεί προς την κατεύθυνση της διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής λαμβάνοντας υπόψιν αίτια όπως ο παγιδευμένος πνεύμονας, ο ηπατικός υδροθώρακας ή η περιτοναϊκή διάλυση. Εξιδρωματικά αίτια που μπορεί να προκαλέσουν ταχεία επανεμφάνιση υπεζωκοτικής συλλογής είναι το αγγειοσάρκωμα, ο χυλοθώρακας, η παγίδευση πνεύμονος από κακοήθεια και ο ιατρογενής αιμοθώρακας [185]. Οι υπεζωκοτικές συλλογές που εμμένουν περισσότερο από 6 μήνες ενδέχεται να οφείλονται σε καλοήγη αμιαντωσική συλλογή, σε ψευδοχυλοθώρακα, σε ρευματοειδή πλευρίτιδα, σε σύνδρομο κίτρινων ονύχων καθώς και σε υπεζωκοτική συλλογή έπειτα από αορτοστεφανιαία παράκαμψη [92].

## *Βρογχοσκόπηση*

Οι ενδείξεις της βρογχοσκόπησης στην αδιάγνωστη υπεζωκοτική συλλογή περιλαμβάνουν:

1. Την ύπαρξη πνευμονικών διηθημάτων στην απλή ή σε αξονική τομογραφία θώρακος, 2.Τη συνύπαρξη αιμόπτυσης, 3. Τη μαζική υπεζωκοτική συλλογή που καταλαμβάνει περισσότερο από τα  $\frac{3}{4}$  του ημιθωρακίου, 4. Την έλξη του μεσοθωρακίου προς τη μεριά της υπεζωκοτικής συλλογής [88].

## *Βιοψία Υπεζωκότα*

Οι τυφλές βιοψίες υπεζωκότα πραγματοποιούνταν συχνά στο παρελθόν προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της φυματιώδους ή της κακοήθους πλευρίτιδας. Ωστόσο, η τεχνική πλέον κατά κύριο λόγο πραγματοποιείται στην περίπτωση της φυματιώδους πλευρίτιδας, προκειμένου να πραγματοποιηθεί άμεση μικροσκόπηση και καλλιέργεια ιστού για τον βάκιλλο του Koch ιδίως σε περιοχές όπου υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανεύρεσης μυκοβακτηριδίου ανθεκτικού στα συνήθη αντιφυματικά φάρμακα. Όπως έχει προαναφερθεί, η διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας μπορεί να τεθεί από την κλινική εικόνα σε συνδυασμό με την ανεύρεση ενός εντόνως λεμφοκυτταρικού υγρού με ADA > 40 U/L [88]. Η διαγνωστική αξία της τυφλής βιοψίας υπεζωκότα στη διάγνωση της κακοήθους πλευρίτιδας έχει έντονα αμφισβητηθεί στη σύγχρονη κλινική πράξη δεδομένου ότι είναι διαγνωστική σε μόλις 20% των περιπτώσεων κακοήθους πλευρίτιδας με αρνητική κυτταρολογική πλευριτικού υγρού [186]. Η καθοδηγούμενη από αξονικό τομογράφο ή υπό υπέρηχο λήψη βιοψίας από πάχυνση ή μάζα του υπεζωκότα έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία σε σχέση με την τυφλή βιοψία και χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό στις μέρες μας, με ευαισθησία που περιγράφεται μεταξύ 70 -90%. [187]

Η θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία (medical thoracoscopy), είναι μια ελάχιστα επεμβατική εξέταση που μπορεί να πραγματοποιηθεί από τον κατάλληλα εκπαιδευμένο πνευμονολόγο. Επιτρέπει την άμεση επισκόπηση του τοιχωματικού και σπλαχνικού υπεζωκότα, τη λήψη βιοψιών από περιοχές οι οποίες μακροσκοπικά είναι παθολογικές αλλά και ταυτόχρονες

θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η πλήρης αφαίρεση του πλευριτικού υγρού και η διενέργεια πλευρόδεσης αν αυτό κριθεί απαραίτητο [92]. Η ευαισθησία της θωρακοσκόπησης στη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής σε διάφορες σειρές ασθενών ανέρχεται στο 92.6% [188].

### **3. ΤΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ**

Το υπερηχογράφημα είναι ένα συναρπαστικό μέσο απεικόνισης το οποίο προσφέρει φορητότητα, ευκολία στη χρήση και άμεση δυναμική απεικόνιση. Η χρήση του στην πνευμονολογία εξαπλώνεται ταχέως ειδικά στο πεδίο των νοσημάτων θώρακος. Το υπερηχογράφημα θώρακος αναγνωρίζεται παγκοσμίως ως ένα ανεκτίμητο εργαλείο στη διαχείριση των ασθενών με νοσήματα του υπεζωκότα βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα και ποιότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

#### **3.1 ΦΥΣΙΚΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ**

Στο υπερηχογράφημα παράγονται ηχητικά κύματα με συχνότητες που ποικίλουν από 2 έως 20 MHz. Αυτές οι συχνότητες είναι πολύ μεγαλύτερες από τα ηχητικά κύματα που μπορεί να γίνουν αντιληπτά με την ανθρώπινη ακοή τα οποία εμφανίζουν συχνότητες από 20 Hz έως 20 kHz [189].

Τα ηχητικά κύματα που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική υπερηχογραφία παράγονται από τα πιεζοηλεκτρικά κρυσταλλικά στοιχεία τα οποία είναι ενσωματωμένα στην κεφαλή του ηχοβολέα. Αυτοί οι κρύσταλλοι έχουν την ιδιότητα να αλλάζουν σχήμα και πάχος όταν τους διαπεράσει ηλεκτρικό ρεύμα γεγονός που προκαλεί τη δόνηση τους σε ένα συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων. Η δόνηση αυτή οδηγεί στην παραγωγή ενός υπερηχογραφικού ηχητικού κύματος. Οι ηχοβολείς αποτελούνται από πολλούς πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους οι οποίοι πάλλονται διαδοχικά και λειτουργούν τόσο ως μέσα παραγωγής του υπερηχογραφικού ηχητικού κύματος αλλά και ως μέσα υποδοχής της ανάκλασης αυτού. Καθώς κάθε πιεζοηλεκτρικός κρύσταλλος δεν μπορεί ταυτόχρονα να παράγει και ταυτόχρονα να λαμβάνει την ανάκλαση ενός υπερηχογραφικού ηχητικού κύματος,

ένα νέο ηχητικό κύμα δεν μπορεί να παραχθεί αν πρώτα δεν ληφθεί η ανάκλαση του προηγούμενου. Τα υπερηχογραφικά κύματα μεταδίδονται σαν μια σειρά διαμήκων κυμάτων και επάγουν αρχικά τη συμπίεση και ακολούθως την αποσυμπίεση των παρακείμενων ιστών [190].

Σε αντίθεση με τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα που παράγονται σε μια ακτινογραφία θώρακος, τα υπερηχογραφικά κύματα είναι μηχανικά διαμήκη κύματα και για τη μετάδοση τους στο χώρο είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός μέσου διάδοσης. Λόγω της έντονης διαφοράς στην ακουστική εμπέδηση μεταξύ του ηχοβολέα και του αέρα κατά την υπερηχογραφική εξέταση είναι απαραίτητη η εφαρμογή ενός ενδιάμεσου μέσου σύζευξης που δεν είναι άλλο από την υπερηχογραφική γέλη ή τζελ που εξομαλύνει τις διαφορετικές ακουστικές εμπεδήσεις.

Η ταχύτητα μετάδοσης ενός υπερηχογραφικού κύματος είναι ανεξάρτητο από την συχνότητα του και εξαρτάται από την πυκνότητα και συμπιεσιμότητα του ιστού μετάδοσης (**Πίνακας 3**). Όλοι οι ιστοί, με την εξαίρεση του αέρα και των οστών έχουν μέση ταχύτητα 1540 m/s. Τα στερεά και υγρά έχουν υψηλή συμπιεσιμότητα και έτσι υπερηχογραφική ηχητική αέρα που είναι εχθρικός της χαμηλής του συμπιεσιμότητας [190].

Υλικό	Ταχύτητα (m/sec)
Αέρας	331
Λίπος	1450
Λάδι	1500
Νερό (50°C)	1540
Μαλακοί ιστοί	1540
Ήπαρ	1550
Αίμα	1570
Μυς	1585
Οστά (κρανίο)	4080
Χαλαζία	5740
Αλουμίνιο	6400

πυκνότητα και χαμηλή μεταδίδουν εύκολα την ακτίνα σε αντίθεση με τον προς την μετάδοση λόγω πυκνότητας και της υψηλής

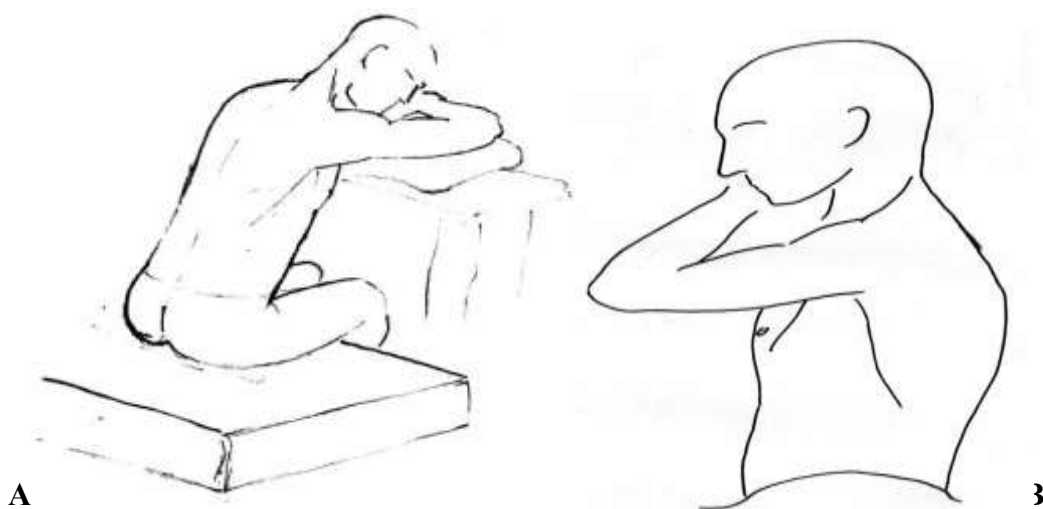
### **Πίνακας 3.** Ταχύτητα ήχου σε διάφορα υλικά (Προσαρμοσμένο από Curry TS. [190])

Σε παθήσεις όπως η πλευριτική, η περικαρδιακή ή η ασκίτικη συλλογή οι κοιλότητες πληρούνται με υγρό το οποίο δεν ανακλά τον ήχο και έτσι απεικονίζονται ως υποηχοϊκές (μαύρες) περιοχές κατά τη λήψη της υπερηχογραφικής εικόνας. Δομές πλούσιες σε αέρα όπως ο πνεύμονας ή σε οστίτη ιστό όπως οι πλευρές ανακλούν σχεδόν πλήρως την υπερηχογραφική ακτίνα, μην επιτρέποντας τη μετάδοση της με αποτέλεσμα να απεικονίζονται ως υπερηχοϊκές (άσπρες) περιοχές. Τέλος οι μαλακοί ιστοί του θωρακικού τοιχώματος όπως το λίπος και οι μύες είναι φιλικά μέσα διάδοσης της υπερηχογραφικής ακτίνας με αποτέλεσμα να είναι ορατά κατά τη λήψη της υπερηχογραφικής εικόνας.

## **3.2 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΑΡΩΣΗ**

Η σωστή προετοιμασία για τη σάρωση προϋποθέτει τη σωστή τοποθέτηση του ασθενή. Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό το πλευριτικό υγρό στην όρθια θέση μετακινείται και κατανέμεται λόγω της βαρύτητας στα κατώτερα σημεία του θωρακικού τοιχώματος σε περίπτωση που αυτό είναι ελεύθερο και δεν εμφανίζονται εγκυστώσεις. Σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής είναι κινητοποιημένος πρέπει αυτός να τοποθετείται σε καθιστή θέση, με κλίση προς τα εμπρός και με την ωμοπλάτη σε έκταση προκειμένου να διευρυνθούν τα μεσοπλεύρια διαστήματα. Στη θέση αυτή επιτυγχάνονται τα καλύτερα διαγνωστικά αποτελέσματα δεδομένου ότι το υγρό κατανέμεται στις οπίσθιες πλευροδιαφραγματικές γωνίες όπου και δύναται άμεσα να ανιχνευθεί με την τοποθέτηση του ηχοβολέα στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα. Παράλληλα, μπορούν να απεικονιστούν καλύτερα το ήπαρ και ο σπλήνας που χρησιμεύουν ως οδηγιά σημεία. (**Εικόνα 4Α**) Σε περίπτωση όπου ο ασθενής είναι αναισθητος ή αδυνατεί να κινητοποιηθεί το υγρό κατανέμεται οπισθίως όπου δε δύναται να τοποθετηθεί η κεφαλή του ηχοβολέα. Προκειμένου λοιπόν να απεικονισθεί η υπεζωκοτική συλλογή,

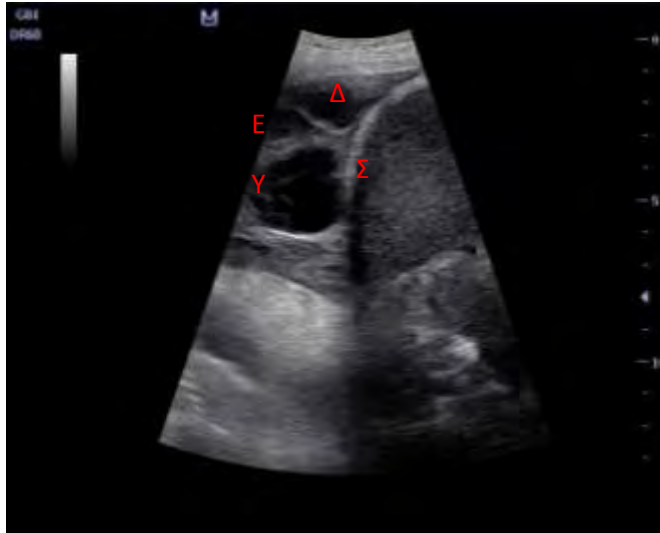
ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί στην πλάγια κατακεκλιμένη θέση όπου το πλευριτικό υγρό θα μετακινηθεί στη μέση γραμμή παρασπονδυλικά (**Εικόνα 4B**) [191].



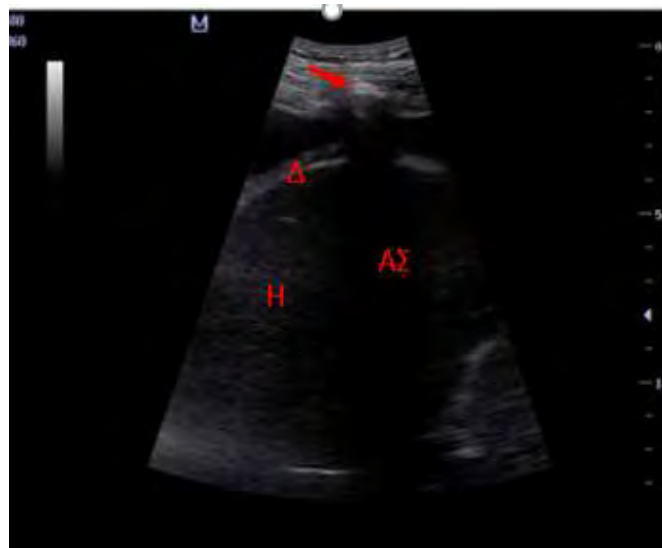
**Εικόνα 4:** (A) Ο ασθενής έχει τοποθετηθεί σε καθιστή θέση, με κλίση προς τα εμπρός. (B) Πλάγια κατακεκλιμένη θέση με το πάσχον ημιθωράκιο προς τα άνω.

Για την καλύτερη λήψη της υπερηχογραφικής εικόνας πρέπει να χρησιμοποιείται και η κατάλληλη υπερηχογραφική κεφαλή. Σε ασθενείς με υπεζωκοτικές συλλογές, βέλτιστες εικόνες λαμβάνονται με την χρήση καμπυλόγραμμων κεφαλών με χαμηλής συχνότητας ηχοβολέα (συνήθως μεταξύ 3-5 MHz) που προσφέρουν αξιόπιστη απεικόνιση των βαθύτερων δομών. Αντίθετα, σε ασθενείς με παθολογία του θωρακικού τοιχώματος ή του υπεζωκότα είναι προτιμότερη η χρησιμοποίηση επίπεδης κεφαλής με ηχοβολέα που παράγει υψηλές συχνότητες (μεταξύ 8-12 MHz) [192].

Ο προσανατολισμός της κεφαλής του ηχοβολέα έχει μεγάλη σημασία για την βέλτιστη υπερηχογραφική σάρωση. Συνήθως κατά τη σάρωση του πρόσθιου ή οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος ο ηχοβολέας τοποθετείται επιμήκως, παράλληλα με το μεσοπλευρικό διάστημα κατά τέτοιο τρόπο ώστε να μην παρεμβάλλεται η πλευρά που μπορεί να προκαλέσει ακουστική σκιά λόγω πλήρους ανάκλασης της υπερηχογραφικής ακτίνας (**Εικόνα 5,6**)



**Εικόνα 5:** Σάρωση του οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος αριστερά με τον ηχοβολέα τοποθετημένο παράλληλα με το 10ο μεσοπλεύριο διάστημα. Αναδεικνύεται ανηχοϊκή υπεζωκοτική συλλογή (Y) με υπερηχοϊκά διαφραγμάτια εντός αυτής (E). Σ= Σπλήνας, Δ= Διάφραγμα (Εικόνα από ασθενή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτεται κατόπιν συγκατάθεσης)



**Εικόνα 6:** Σάρωση του οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος με την κεφαλή του ηχοβολέα τοποθετημένη κάθετα στο μεσοπλεύριο διάστημα. Η υπερηχογραφική δέσμη ανακλάται πλήρως στην 10<sup>η</sup> θωρακική πλευρά (βέλος) καταλείποντας ακουστική σκιά πέρα από αυτή (ΑΣ). Δ= διάφραγμα, Η= ήπαρ. (Εικόνα από ασθενή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτεται κατόπιν συγκατάθεσης.)



### 3.3 ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ

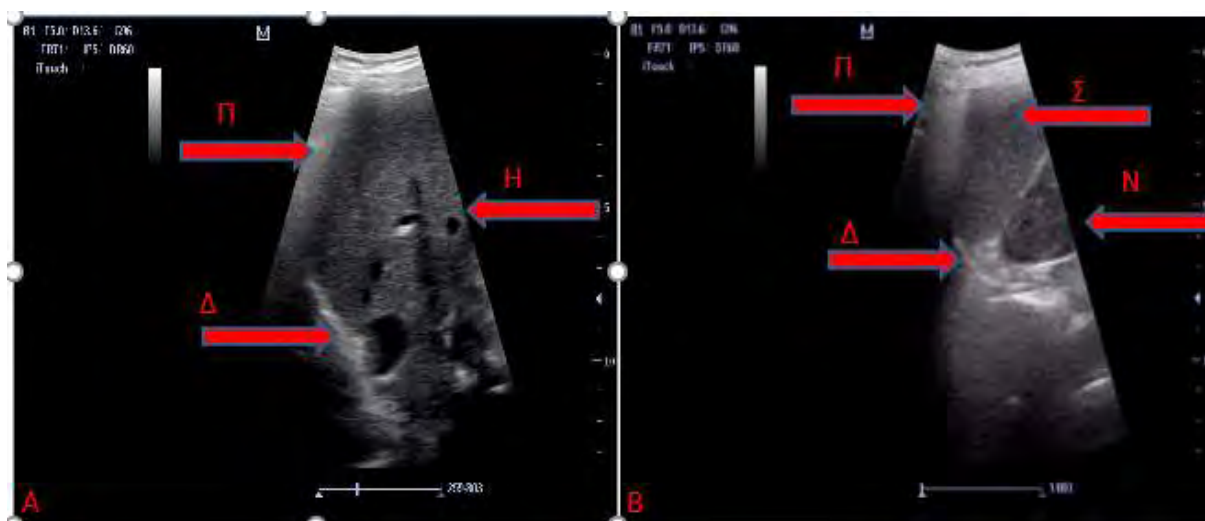
Στον υγιή άνθρωπο η υπερηχογραφική απεικόνιση του πνευμονικού παρεγχύματος δεν είναι εφικτή δεδομένου ότι το θωρακικό τοίχωμα και ο αέρας εντός των πνευμόνων παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές στην ακουστική τους εμπέδηση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ολική ανάκλαση της υπερηχογραφικής δέσμης. Ωστόσο πολλές άλλες δομές δύναται να απεικονισθούν κατά την υπερηχογραφική σάρωση [193].

Οι υπερηχογραφικές εικόνες απεικονίζονται σε κλίμακα του γκρι με αποτέλεσμα το εύρος του κύματος που ανακλάται σε μια δομή να είναι εκείνο που καθορίζει την ηχογένεια της. Με τον τρόπο αυτό η ισχυρή ανάκλαση οδηγεί στην άσπρη απεικόνιση της δομής (υπερηχοϊκή), ενώ όταν η υπερηχογραφική δέσμη δεν ανακλάται η δομή απεικονίζεται ως μαύρη (υποηχοϊκή) [194]. Η υπερηχογραφική σάρωση πρέπει να πραγματοποιείται με τον ασθενή να αναπνέει ήρεμα προκειμένου να εκτιμηθεί η φυσιολογική κινητικότητα του πνεύμονα. Στον φυσιολογικό ενήλικο, το κατώτερο τμήμα της θωρακικής κοιλότητας μπορεί να εντοπιστεί υπερηχογραφικά με την αναγνώριση του ημιδιαφράγματος και του ήπατος στα δεξιά και του σπληνός στα αριστερά [193].

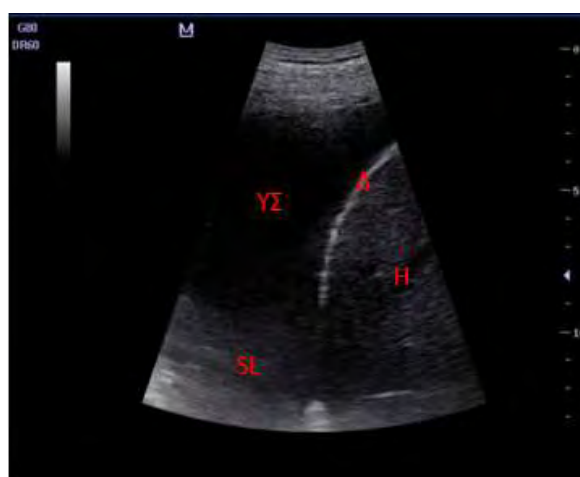
#### 3.3.1 ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΠΩ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

Η αναγνώριση του ημιδιαφράγματος είναι ένα πρώτο κρίσιμο βήμα για το σωστό προσανατολισμό και αναγνώριση των παρακείμενων δομών. Το καλύτερο υπερηχογραφικό παράθυρο για την εντόπιση του ημιδιαφράγματος προσφέρεται στα κατώτερα μεσοπλεύρια διαστήματα σε συνδυασμό συνήθως με την αναγνώριση του ήπατος και του σπληνός (**Εικόνα 7**). Χωρίς την ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής το ημιδιάφραγμα είναι εν μέρει ορατό. Ωστόσο, η

ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής δρα ως ακουστικό παράθυρο για την πλήρη απεικόνιση αυτού ως μια υπερηχοϊκή καμπυλόγραμμη γραμμή (**Εικόνα 8**).

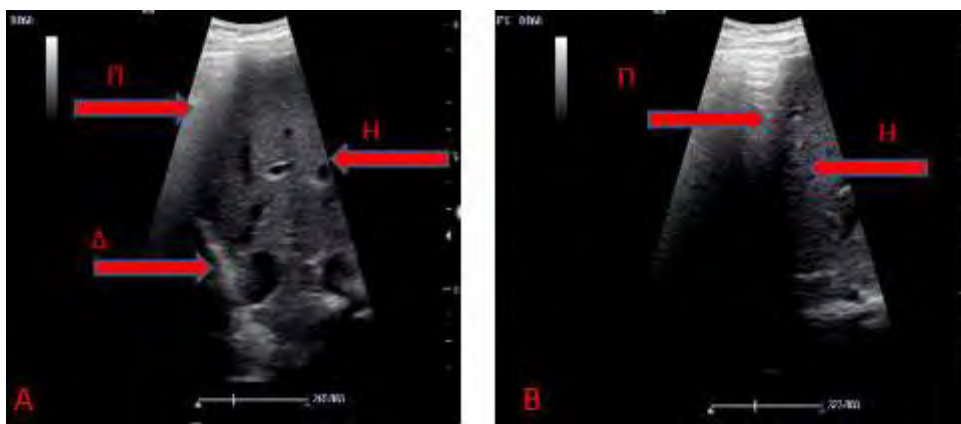


**Εικόνα 7A, 7B:** Φυσιολογικές υπερηχογραφικές εικόνες κατά τη σάρωση στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα. Το ημιδιάφραγμα ( $\Delta$ ) είναι εν μέρει ορατό. **A:** Σάρωση δεξιά με ταυτόχρονη απεικόνιση του ήπατος (H) και του πνευμονικού παρεγχύματος ( $\Pi$ ) που αποκρύπτει τμήμα του ημιδιαφράγματος. **B:** Σάρωση AP με ταυτόχρονη απεικόνιση του σπληνός ( $\Sigma$ ), του νεφρού (N) και του κατώτερου τριτημορίου του ημιδιαφράγματος ( $\Delta$ ). (Εικόνα από υγιή εθελοντή. Επισύναψη κατόπιν συγκατάθεσης του).



**Εικόνα 8:** Σάρωση του οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος. Διακρίνεται η ανηχοϊκή υπεζωκοτική συλλογή ΔΕ (ΥΣ) και το ήπαρ (H). Η ΥΣ δρα ως ακουστικό παράθυρο για την πλήρη απεικόνιση του διαφράγματος ως υπερηχοϊκή καμπυλόγραμμη γραμμή. Το ημιδιάφραγμα είναι μια καμπυλόγραμμη δομή με ισχυρές ανακλαστικές ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση ενός artifact γνωστό σαν side-lobe artifact (SL) δίνοντας τη λανθασμένη εντύπωση ότι εντός της συλλογής υπάρχουν υπερηχοϊκά ράκη.

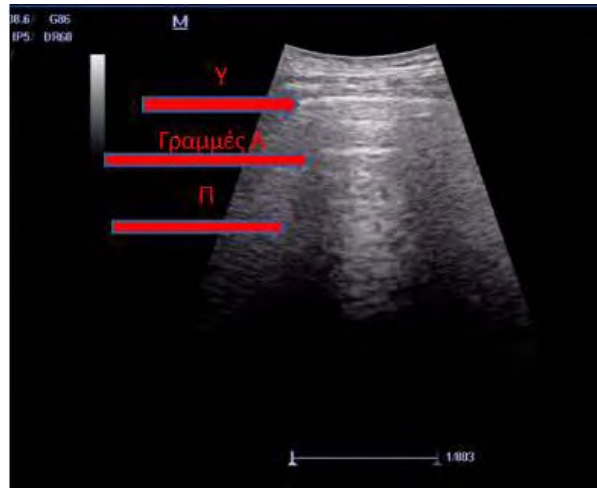
Το υπερηχογράφημα θώρακος είναι μια δυναμική εξέταση μέσω της οποίας εκτός από την αναγνώριση του διαφράγματος, μπορεί ταυτόχρονα να εκτιμηθεί η κινητικότητα του. Κατά τη βαθιά εισπνοή, στον υγιή άνθρωπο το ημιδιάφραγμα κατασπάται προς την κοιλιά μετατοπίζοντας τις παρακείμενες δομές, το ήπαρ και το σπλήνα (**Εικόνα 9**). Με τον τρόπο αυτό μπορούν να αποκλειστούν παθολογικές καταστάσεις όπως η ακινησία ή η παράδοξη κινητικότητα του ημιδιαφράγματος κατά τις οποίες το ημιδιάφραγμα στη βαθιά εισπνοή μένει ακίνητο ή ανασπάται προς τον ηχοβολέα αντίστοιχα [195].



**Εικόνα 9A, 9B:** Σάρωση στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα σε υγιή εθελοντή στην αρχή (A) και στο τέλος της εισπνοής (B). Ο πνεύμονας (Π) φυσιολογικά σκεπάζει το ήπαρ (Η) λόγω κατάσπασης του διαφράγματος (Δ) (Εικόνα από υγιή εθελοντή. Επισυνάπτεται κατόπιν συγκατάθεσης του).

### 3.3.2 ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Ο φυσιολογικός υπεζωκότας έχει περίπου πάχος 0.2-0.4 mm και απεικονίζεται κατά την υπερηχογραφική σάρωση σαν μια μονή υπερηχοϊκή οριζόντια γραμμή κάτω από το θωρακικό τοίχωμα, όταν χρησιμοποιείται η καμπυλόγραμμη κεφαλή με συχνότητες 3-5 MHz (**Εικόνα 10**) [194]. Το βάθος στο οποίο μπορεί να απεικονιστεί ο υπεζωκότας εξαρτάται από το πάχος του θωρακικού τοιχώματος και μπορεί να αναγνωρισθεί εύκολα σε σχέση με τις παρακείμενες πλευρές με την τοποθέτηση της κεφαλής του ηχοβολέα κάθετα στο μεσοπλεύριο διάστημα.



**Εικόνα 10:** Σάρωση στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα σε υγιή εθελοντή. Ο υπεζωκότας (Υ) απεικονίζεται ως μια μονή υπερηχοϊκή γραμμή κάτω από το θωρακικό τοίχωμα. Κάτωθεν του υπεζωκότα, ο αέρας που πληρεί το πνευμονικό παρέγχυμα δεν επιτρέπει την απεικόνιση του, συνεπώς η υπερηχογραφική “εικόνα” του πνευμονικού παρεγχύματος δεν είναι άλλο από artifact. Οι γραμμές Α είναι παράλληλες με τον υπεζωκότα υπερηχοϊκές γραμμές [195]. Αποτελούν φυσιολογικό εύρημα στο υπερηχογράφημα θώρακος και προκαλούνται από την έντονη διαφορά ακουστικής εμπέδησης μεταξύ του υπεζωκότα και του υποκείμενου αέρα. (Εικόνα από υγιή εθελοντή. Επισυνάπτεται κατόπιν συγκατάθεσης του).

Η κίνηση του πνεύμονα έναντι του πνευμονικού παρεγχύματος μπορεί να απεικονιστεί κατά την υπερηχογραφική σάρωση και είναι γνωστή ως σημείο ολίσθησης [195]. Η απώλεια του σημείου ολίσθησης υποδηλώνει υποκείμενη παθολογία του υπεζωκότα όπως σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε πλευρόδεση [196], σε ασθενείς με παχυπλευρίτιδα ή σε ασθενείς με βαρύ εμφύσημα ή υποκείμενο πνευμοθώρακα [197].

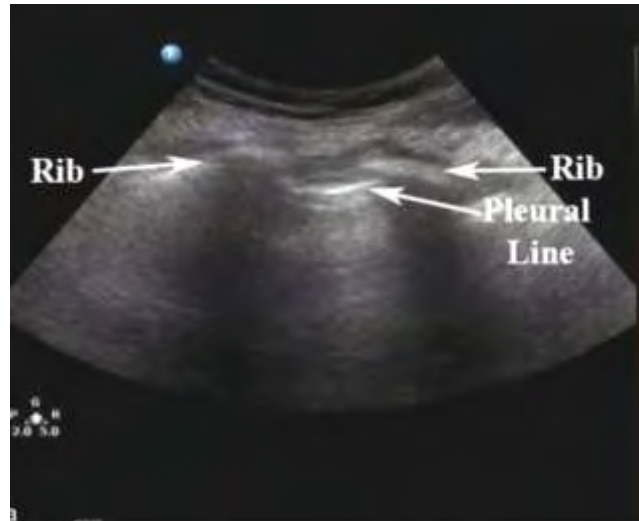
### 3.3.3 ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Το θωρακικό τοίχωμα αποτελείται από τον υποδόριο ιστό, τους μύες και τις πλευρές. Μια σειρά από υπερηχοϊκά στρώματα μυών και περιτονιών απεικονίζονται κατά την υπερηχογραφική σάρωση (**Εικόνα 11**).



**Εικόνα 11:** Υπερηχογραφική σάρωση οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος όπου απεικονίζονται ο υποδόριος ιστός (ΥΙ) και οι θωρακικοί μύες (ΘΜ). Ο υπεζωκότας του ασθενή ελέγχεται πεπαχυσμένος (ΠΥ) με πάχος περίπου 1 cm στα πλαίσια ιστορικού παχυπλευρίτιδας (Εικόνα από ασθενή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτεται έπειτα από συγκατάθεση του).

Για την βέλτιστη απεικόνιση των πλευρών η κεφαλή του ηχοβολέα τοποθετείται κάθετα στις πλευρές και το μεσοπλεύριο διάστημα. Με τον τρόπο αυτό οι πλευρές απεικονίζονται ως μονές υπερηχοϊκές γραμμές κάτωθεν των οποίων δημιουργείται ακουστική σκιά λόγω πλήρους ανάκλασης της υπερηχογραφικής δέσμης [194]. Ο υπεζωκότας αντίστοιχα θα απεικονιστεί μεταξύ των πλευρών κάτωθεν αυτών με την επακόλουθη δημιουργία της υπερηχογραφικής εικόνας που περιγράφεται ως σημείο νυχτερίδας (**Εικόνα 12**). Μία λύση της συνέχειας της υπερηχοϊκής γραμμής κατά τη σάρωση που αντιπροσωπεύει την πλευρά μπορεί να υποδηλώνει κάταγμα αυτής [198].



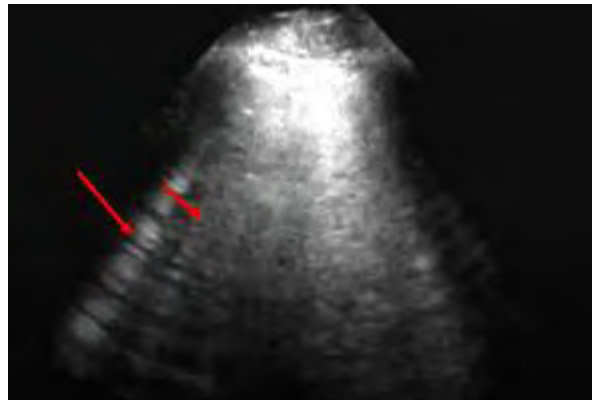
**Εικόνα 12:** Η τοποθέτηση της κεφαλής του ηχοβολέα κάθετα στις πλευρές κατά τη σάρωση του θωρακικού τοιχώματος προκαλεί την εμφάνιση του σημείου νυκτερίδας. Απεικονίζονται οι πλευρές (Rib) ως υπερηχοϊκές γραμμές με ακουστική σκιά κάτωθεν αυτών. Μεταξύ αυτών σε λίγο μεγαλύτερο βάθος διακρίνεται ο υπεζωκότας (Pleural Line) ως μονή υπερηχοϊκή γραμμή. (Προσαρμοσμένο από Husain LF et al [198]).

### 3.3.4 ΣΥΧΝΕΣ ΨΕΥΔΕΙΣ ΕΙΚΟΝΕΣ ΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ

Μια σειρά ψευδών εικόνων μπορούν να φανούν κατά την υπερηχογραφική σάρωση σε υγιή άτομα. Εκτός από την ύπαρξη των Α γραμμών που περιγράφηκαν ήδη (**Εικόνα 10**), συχνή είναι η εμφάνιση των Β γραμμών (**Εικόνα 13**). Οι γραμμές αυτές είναι υπερηχοϊκές γραμμές οι οποίες εκκινούν κάθετα από τον υπεζωκότα, εξασθενούν όσο αυξάνεται το βάθος της υπερηχογραφικής εικόνας, ασαφοποιούν τις Α γραμμές ενώ μετακινούνται κατά τον αναπνευστικό κύκλο. Προκαλούνται από τη συνεχή παλινδρόμηση των υπερηχοϊκών κυμάτων λόγω της έντονης διαφοράς ακουστικής εμπέδησης μεταξύ των πεπαχυσμένων δομών των μεσολοβιδίων διαστημάτων και του παρακείμενου αέρα.

Η ύπαρξη αυτών των γραμμών έχει χρησιμοποιηθεί ως σημείο αποκλεισμού του πνευμοθώρακα [199]. Στα υγιή άτομα οι Β γραμμές εμφανίζονται κυρίως στο τελευταίο μεσοπλεύριο διάστημα άνωθεν του ημιδιαφράγματος [193]. Οι παθολογικές καταστάσεις που

συνδέονται με την εμφάνιση Β γραμμών περιλαμβάνουν αυτές που δύνανται να προκαλέσουν πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων όπως το πνευμονικό οίδημα, η πνευμονική ίνωση και η λεμφαγγειακή διασπορά. Η παρουσία περισσότερων από 2 γραμμές, με απόσταση μεταξύ μικρότερη από 7 mm, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα όριο μεταξύ του φυσιολογικού και του παθολογικού [200].



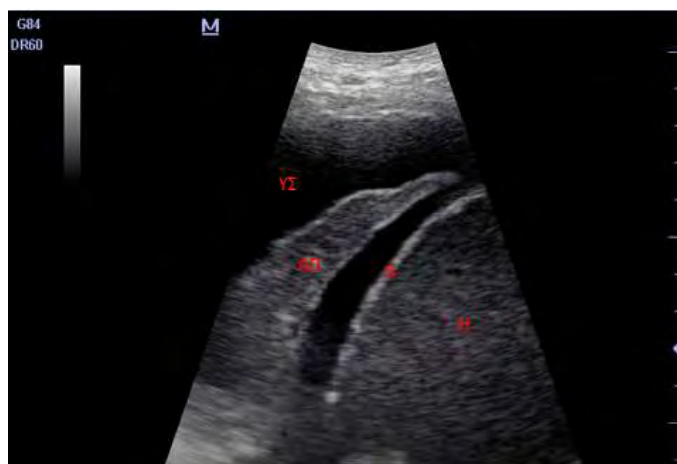
**Εικόνα 13:** Υπερηχογραφική σάρωση οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος σε ασθενή με οξύ πνευμονικό οίδημα. Διακρίνονται πολλές Β γραμμές (Βέλη) σε κοντινή απόσταση μεταξύ τους. (Εικόνα από ασθενή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτεται έπειτα από συγκατάθεση του.)

Ένα άλλο σημείο που παρατηρείται συχνά κατά την υπερηχογραφική σάρωση είναι το σημείο της κουρτίνας. Σε υγιή άτομα, το σημείο της κουρτίνας περιγράφει την απώθηση υποκείμενων δομών από ιστό πλούσιο σε αέρα. Συνήθως ανευρίσκεται στις πλευροδιαφραγματικές γωνίες όπου τα όργανα της άνω κοιλίας (ήπαρ, σπλήνας, νεφροί) παρεκτοπίζονται προσωρινά κατά τη βαθιά εισπνοή από τον φυσιολογικά εκπτυσσόμενο πνεύμονα ο οποίος προβάλλει μπροστά από την κεφαλή του ηχοβολέα. Η ανεύρεση αυτού του σημείου υποδηλώνει τη μη ύπαρξη ελεύθερου πλευριτικού υγρού (**Εικόνα 9A, 9B**)[195].

## 3.4 ΤΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΣΤΙΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ

### 3.4.1 ΣΥΝΗΘΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Στην υπερηχογραφία θώρακος το πλευριτικό υγρό απεικονίζεται συνήθως σαν ανηχοϊκή (μαύρη) περιοχή διαμέσου της οποίας δύνανται να απεικονιστούν βαθύτερες δομές. Αυτή η απεικόνιση αφορά συνήθως σε υπεζωκοτικές συλλογές οι οποίες είναι ελεύθερες, χωρίς διαφραγμάτια [191]. Οι συλλογές αυτές λόγω της βαρύτητας συσσωρεύονται στο κατώτερο τμήμα του θώρακα κοντά στο ημιδιάφραγμα και στα όργανα της άνω κοιλίας. Οι μεγαλύτερες υπεζωκοτικές συλλογές συνυπάρχουν συνήθως και με ατελεκτατικό πνευμονικό παρέγχυμα το οποίο κινείται εντός του υγρού, κίνηση που επάγεται από τη μεταφορά των καρδιακών χτύπων από αυτό. (Εικόνα 14) [193].

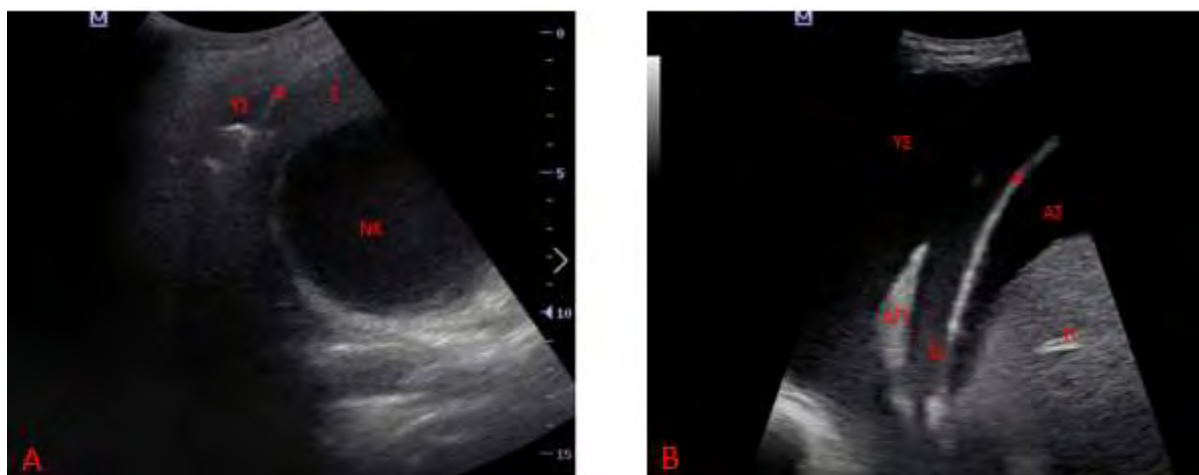


**Εικόνα 14:** Υπερηχογραφική σάρωση στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα. Διακρίνεται μια μεγάλη ανηχοϊκή υπεζωκοτική συλλογή (ΥΣ) που προκαλεί πιεστική ατελεκτασία του πνευμονικού παρεγχύματος (ΑΠ). Η ΥΣ δρα ως ακουστικό παράθυρο και επιτρέπει την απεικόνιση δομών όπως το ημιδιάφραγμα (Δ) και το ήπαρ (Η) κάτωθεν αυτού. (Εικόνα από ασθενή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτεται έπειτα από συγκατάθεση του).

Ο χειριστής του υπερήχου πρέπει πάντα να λαμβάνει υπόψιν του ότι μια ανηχοϊκή περιοχή δεν υποδηλώνει πάντοτε την παρουσία πλευριτικού υγρού. Διαφοροδιαγνωστικά η ανεύρεση μια



ανηχοϊκής περιοχής μπορεί να οφείλεται σε κακή τεχνική κατά την οποία ο ηχοβολέας τοποθετείται πάνω από την πλευρά όπως προαναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο (**Εικόνα 12**). Επίσης, η σωστή αναγνώριση των παρακείμενων δομών με σάρωση σε βάθος τουλάχιστον 10cm βοηθούν το χειριστή να διακρίνει μια υπεζωκοτική συλλογή από άλλες παθήσεις όπως για παράδειγμα η νεφρική κύστη ή η ασκίτική συλλογή (**Εικόνα 15A, 15B**).



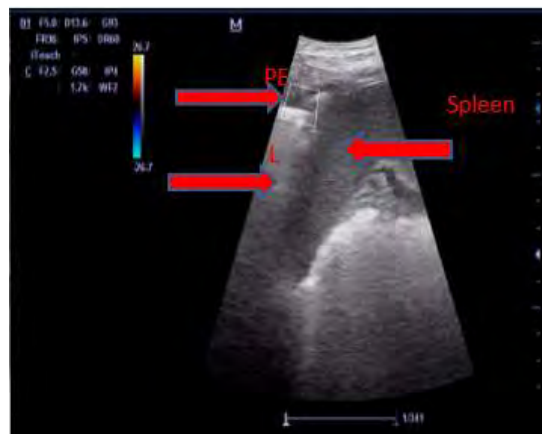
**Εικόνα 15:** **A.** Υπερηχογραφική σάρωση οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος. Αναδεικνύεται μικρή υποηχοϊκή υπεζωκοτική συλλογή (ΥΣ) σε επαφή με το αριστερό ημιδιάφραγμα (Δ). Ο σπλήνας (Σ) πιέζεται από μια μεγάλη νεφρική κύστη (ΝΚ) με υπερηχοϊκό περιεχόμενο. Ο άπειρος χειριστής με τη μη σωστή αναγνώριση των παρακείμενων δομών, ενδέχεται να θεωρήσει τη ΝΚ μια εγκυστωμένη υπεζωκοτική συλλογή. **B.** Υπερηχογραφική σάρωση οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος. Διακρίνεται μια μεγάλη ανηχοϊκή υπεζωκοτική συλλογή δεξιά (ΥΣ) με συνοδό πιεστική ατελεκτασία του πνευμονικού παρεγχύματος (ΑΠ). Κάτωθεν του ημιδιαφράγματος (Δ) παρατηρείται επίσης ανηχοϊκή συλλογή υγρού που πρέπει να θεωρηθεί ασκίτική συλλογή (ΑΣ) η οποία ασκεί πίεση στο ήπαρ (Η). Η περιοχή με τις μικρές υπερηχοϊκές κουκκίδες (SL) δεν αντιπροσωπεύει υλικό εντός της συλλογής αλλά αφορά σε ψευδή εικόνα (Side Lobe Artifact). (Οι εικόνες είναι από ασθενείς της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτονται έπειτα από τη συγκατάθεση τους).

### 3.4.2 ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Έχει τεκμηριωθεί βιβλιογραφικά ότι το υπερηχογράφημα θώρακος υπερέρχει σημαντικά της ακτινογραφίας θώρακος στην ανίχνευση μικρής ποσότητας υπεζωκοτικών συλλογών [201]. Είναι γνωστό ότι προκειμένου να ασαφοποιηθεί η πλευροδιαφραγματική γωνία χρειάζεται να

συσσωρευτούν περίπου 200 ml υγρού στην όρθια οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος. Παρότι περίπου έως 50 ml πλευριτικού υγρού μπορεί να ανιχνευθούν στην πλάγια

κατακεκλιμένη ακτινογραφία θώρακος, το υπερηχογράφημα φαίνεται ανώτερο σαν μέθοδος απεικόνισης δεδομένου ότι μπορεί να ανιχνεύσει έως και 10 ml πλευριτικού υγρού (**Εικόνα 16**) [203]. Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι ένας βασικός λόγος της ραγδαίας εξάπλωσης του υπερηχογραφήματος στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η δυνατότητα αυτή που παρέχει στην έγκαιρη και με ακρίβεια αναγνώριση μιας μικρής υπεζωκοτικής συλλογής και στη διάκριση της από άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως για παράδειγμα η παχυπλευρίτιδα που μπορεί επίσης να εμφανίζει ίδια μορφολογικά χαρακτηριστικά στην ακτινογραφία θώρακος [195]. Επίσης, προσφέρει μια ασφαλή διέξοδο στα προβλήματα που ανακύπτουν σε ασθενείς που αδυνατούν να κινητοποιηθούν όπως για παράδειγμα είναι οι κατασταλαμένοι ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας όπου η αναγνώριση μια υπεζωκοτικής συλλογής στην προσθιοπίσθια ακτινογραφία θώρακος αποτελεί διαγνωστική πρόκληση [201][204],[205].



**Εικόνα 16:** Υπερηχογραφική σάρωση οπισθίου θωρακικού τοιχώματος. Διακρίνεται μια μόλις υποσημειωμένη ανηχοϊκή υπεζωκοτική συλλογή αριστερά (PE) που επιτρέπει την απεικόνιση του υποκείμενου σπλαχνικού υπεζωκότα ως μια άσπρη υπερηχοϊκή γραμμή. Κάτωθεν αυτού ψευδείς εικόνες (L) που προκύπτουν από την έντονη διαφορά ακουστικής εμπέδωσης μεταξύ του σπλαχνικού υπεζωκότα και του υποκείμενου αέρα. Στα δεξιά της εικόνας και κάτωθεν του διαφράγματος που δεν απεικονίζεται εμφανίζεται ο σπλήνας (Spleen).

Επίσης, ένας ακόμη βασικός λόγος της ταχείας διάδοσης της διενέργειας υπερηχογραφήματος θώρακος είναι η ασφάλεια που προσφέρει στη σωστή αναγνώριση του σημείου της θωρακοκέντησης ελαττώνοντας σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο ιατρογενών

επιπλοκών όπως ο ιατρογενής πνευμοθώρακας ή ο τραυματισμός οργάνων όπως το ήπαρ και ο σπλήνας [206]. Σε μια μελέτη φάνηκε ότι η συνδυασμένη εκτίμηση της κλινικής εξέτασης και της ακτινογραφίας θώρακος ακόμα και από ειδικούς οδήγησε στη λανθασμένη διαπίστωση της ύπαρξης πλευριτικού υγρού με ποσοστό σφάλματος περίπου 15%. Χωρίς την υπερηχογραφική εξέταση ένα 10% των ασθενών θα παρουσίαζαν ιατρογενείς επιπλοκές από τραυματισμό του πνεύμονα, του ήπατος ή του σπληνός κατά την παρακέντηση [207]. Σε μια άλλη μελέτη φάνηκε ότι η παρακέντηση πλευριτικού υγρού ήταν επιτυχής στο 87% των ασθενών που απέτυχε με τη συνδυασμένη αξιολόγηση της ακτινογραφίας θώρακος και της κλινικής εξέτασης [206].

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι το υπερηχογράφημα θώρακος συμβάλλει καθοριστικά στην ασφάλεια των επεμβατικών παρεμβάσεων προκειμένου να διερευνηθεί η αδιάγνωστη υπεζωκοτική συλλογή κυρίως μέσω της επιβεβαίωσης της ύπαρξης του πλευριτικού υγρού αλλά και της ασφαλούς παρακέντησης αυτού [208][209].

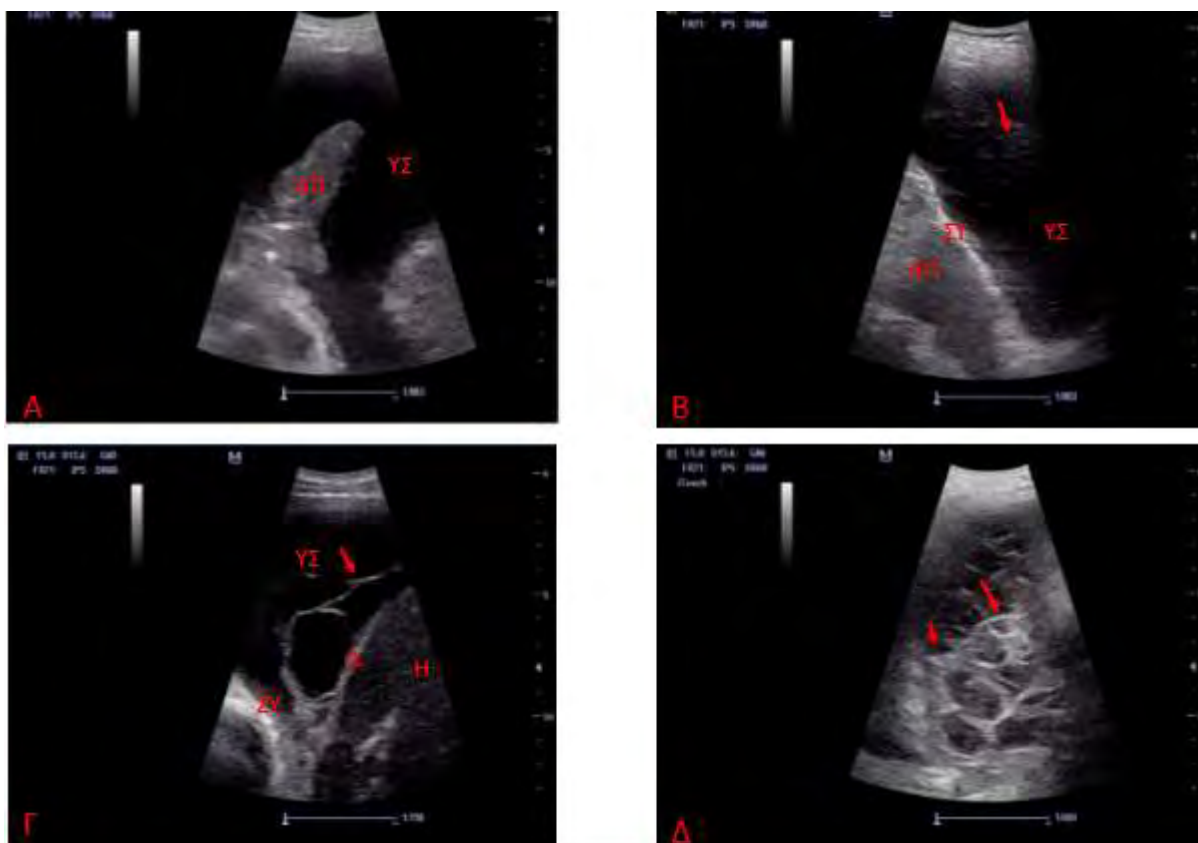
### **3.4.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Η εκτίμηση του όγκου του πλευριτικού υγρού έχει επιχειρηθεί σε διάφορες μελέτες με διαφορετική επιτυχία [210][211]. Οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί ως τώρα στηρίζονται στη μέτρηση του βάθους της συλλογής, υπολογίζοντας την απόσταση μεταξύ του τοιχωματικού και του σπλαχνικού υπεζωκότα, στο χαμηλότερο σημείο του ημιθωρακίου και στο βαθύτερο σημείο της συλλογής. Ωστόσο, η μέτρηση αυτή της απόστασης δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί πάντα με ακρίβεια δεδομένου ότι μεταβάλλεται εύκολα τόσο λόγω του αναπνευστικού κύκλου όσο και λόγω του περιεχομένου του υγρού, αλλά και από το γεγονός ότι η απόσταση αντιπροσωπεύει διαφορετικούς όγκους σε ασθενείς με διαφορετικά σωματομετρικά χαρακτηριστικά. Συνεπώς το υπερηχογράφημα θώρακος ως δυναμική εξέταση δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον ακριβή υπολογισμό του όγκου του πλευριτικού υγρού.

Παρόλα αυτά, το υπερηχογράφημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αδρή εκτίμηση του όγκου του πλευριτικού υγρού. Πιο συγκεκριμένα ένα εκτιμώμενο βάθος υγρού μεγαλύτερο από 2 εκατοστά θεωρείται ότι υποδηλώνει όγκο πλευριτικού υγρού περίπου 500 ml[211]. Επίσης ένας άλλος αδρός κανόνας που χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη κατά την υπερηχογραφική σάρωση στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα ενός ασθενή σε καθιστή θέση, αφορά στον αριθμό των μεσοπλευρίων που αναγνωρίζεται η υπεζωκοτική συλλογή. Αν η συλλογή ανιχνεύεται μόνο σε ένα μεσοπλεύριο στη βάση του ημιθωρακίου τότε χαρακτηρίζεται ως μικρή, αν ανιχνεύεται σε δύο έως τέσσερα μεσοπλεύρια διαστήματα χαρακτηρίζεται ως μεσαία ενώ αν καταλαμβάνει περισσότερο από το μισό του ημιθωρακίου χαρακτηρίζεται ως μεγάλη [195].

### **3.4.4 ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΗΧΟΓΕΝΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Η εξέταση των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών του ανιχνευθέντος υπεζωκοτικού υγρού μπορεί να προσδώσει χρήσιμες πληροφορίες όσον αφορά την προέλευση του. Το υπερηχογράφημα θώρακος μπορεί να διαχωρίσει το πλευριτικό σε ηχογενές όπου επιπλεύουσες ή αναδευθείσες αντηχήσεις διακρίνονται εντός αυτού και σε ανηχοϊκό όπου η εμφάνιση του είναι ομοιογενής, αμβλεία και μαύρη. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεύρεση αντηχήσεων εντός του υγρού μπορεί να υπονοήσει την ύπαρξη μιας εξιδρωματικής φύσεως υπεζωκοτικής συλλογής δεδομένου ότι πάσχει ο υπεζωκότας και το υγρό μπορεί να είναι πλούσιο σε πρωτεΐνες. Οι ανακλάσεις αυτές πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν την ύπαρξη πρωτεΐνης, ινικής, αίματος, πνού ή αέρα εντός της συλλογής. Σε αυτή τη μελέτη επιχειρήθηκε επίσης η ταξινόμηση των υπεζωκοτικών συλλογών ανάλογα με το υπερηχογραφικό πρότυπο που αυτές παρουσιάζουν [212] (**Εικόνα 17**).



**Εικόνα 17:** Ταξινόμηση κατά Yang et al. [212] των υπεζωκοτικών συλλογών ανάλογα με την ηχογένεια τους. **Α. Ανηχοϊκή** ευμεγέθους υπεζωκοτική συλλογή με πιεστική ατελεκτασία του υποκείμενου πνευμονικού παρεγχύματος. **Β. Σύνθετη, χωρίς διαφραγμάτια** υπεζωκοτική συλλογή, παρουσία πολυάριθμων μικρών περιοχών αντήχησης, που απεικονίζονται ως υπερηχοϊκές κουκκίδες (βέλος). Ο σπλαχνικός υπεζωκότας (ΣΥ) ελέγχεται πεπαχυσμένος. Κάτωθεν αυτού ψευδής εικόνα από την έντονη διαφορά ακουστικής εμπέδησης μεταξύ του ΣΥ και του αέρα του υποκείμενου πνευμονικού παρεγχύματος (ΑΠ). **Γ. Σύνθετη, με διαφραγμάτια** υπεζωκοτική συλλογή, όπου τα διαφραγμάτια απεικονίζονται ως υπερηχοϊκές λεπτές ταινίες που επιπλέουν εντός της συλλογής. Διακρίνεται επίσης ο πεπαχυσμένος σπλαχνικός υπεζωκότας (ΣΥ), το διάφραγμα (Δ) και κάτωθεν αυτού το ήπαρ (Η). **Δ. Ομοιογενώς υπερηχοϊκή** υπεζωκοτική συλλογή με πολυάριθμα διαφραγμάτια και εγκυστώσεις (βέλη) που έχουν αλλοιώσει πλήρως την αρχιτεκτονική της υπεζωκοτικής κοιλότητας. (Εικόνες από ασθενείς της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτονται έπειτα από συγκατάθεση τους).

Επίσης, το σημείο κατά το οποίο πολυάριθμες μικρές περιοχές αυξημένης αντήχησης εντός του υπεζωκοτικού υγρού οι οποίες αναδεύονται και μετακινούνται με τον αναπνευστικό κύκλο είναι γνωστό ως σημείο υπερηχογενούς ανάδευσης. Η ανεύρεση αυτού του σημείου έχει βρεθεί ότι έχει υψηλή ευαισθησία στον χαρακτηρισμό ενός υγρού ως εξιδρωματικό [213].

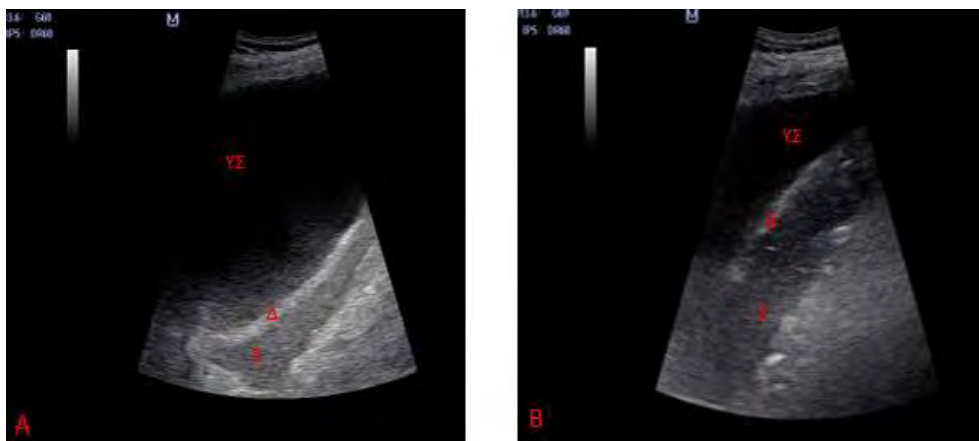
Η υπερηχογραφική ανεύρεση μιας υπεζωκοτικής συλλογής που εμφανίζει μεγάλη ηχογένεια(Εικόνα 17Δ) έχει φανεί ότι σχετίζεται με παθήσεις που προκαλούν εναπόθεση πυκνού,

παχύρρευστου υλικού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας όπως το πύον στο εμπύημα ή το αίμα στον αιμοθώρακα [212]. Επίσης στην περίπτωση του εμπύματος με παχύρρευστο πύον μπορεί υπερηχογραφικά να απεικονιστούν περιοχές αέρα εντός αυτού με την μορφή μικρών υπερηχοϊκών κουκκίδων.

Ως διαφραγμάτια ορίζονται περιοχές ινικής εντός μιας ελεύθερης υπεζωκοτικής συλλογής που απεικονίζονται με την μορφή λεπτών υπερηχοϊκών ταινιών που επιπλέουν ελεύθερα εντός αυτής (**Εικόνα 17Γ**). Τα διαφραγμάτια ωστόσο πρέπει να διαχωρίζονται από τις εγκυστώσεις υγρού όπου δημιουργούνται ξεχωριστοί χώροι εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας που αλλοιώνουν την αρχιτεκτονική της (**Εικόνα 17Δ**). Παρότι οι εγκυστώσεις μπορεί να απεικονιστούν καλύτερα σε τρισδιάστατες εξετάσεις όπως η αξονική τομογραφία θώρακος, το υπερηχογράφημα υπερέχει ξεκάθαρα στην ανεύρεση διαφραγματίων έναντι των άλλων απεικονιστικών εξετάσεων [214]. Η μορφολογία των διαφραγματίων και πιο συγκεκριμένα το πάχος τους αλλά και η κινητικότητα τους εντός της συλλογής μπορεί να παρέχει περαιτέρω πληροφορίες όσον αφορά την κινητοποίηση των μηχανισμών ίνωσης. Τα πρώιμα διαφραγμάτια απεικονίζονται συνήθως ως λεπτές υπερηχοϊκές ταινίες εντός της υπεζωκοτικής συλλογής, οι οποίες κινούνται ελεύθερα, σε αντίθεση με τις όψιμες συμφύσεις. Παρότι κάθε υπεζωκοτική συλλογή συμπεριλαμβανομένων των διϋδρωματικών αν παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να εμφανίσει διαφραγμάτια, η εντόπιση τους έχει παρατηρηθεί κατά κύριο λόγο στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές ή στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές που έχει προηγηθεί θεραπευτική παρέμβαση όπως στην πλευρόδεση. Παρότι η ανεύρεση διαφραγματίων έχει συνδεθεί σε ορισμένες μελέτες με τις παραπνευμονικές συλλογές εκείνες που θα απαιτήσουν χειρουργική παρέμβαση, περισσότερες προοπτικές μελέτες θα χρειαστούν για να επιβεβαιώσουν αυτό το εύρημα [215][216].

### 3.4.5 ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

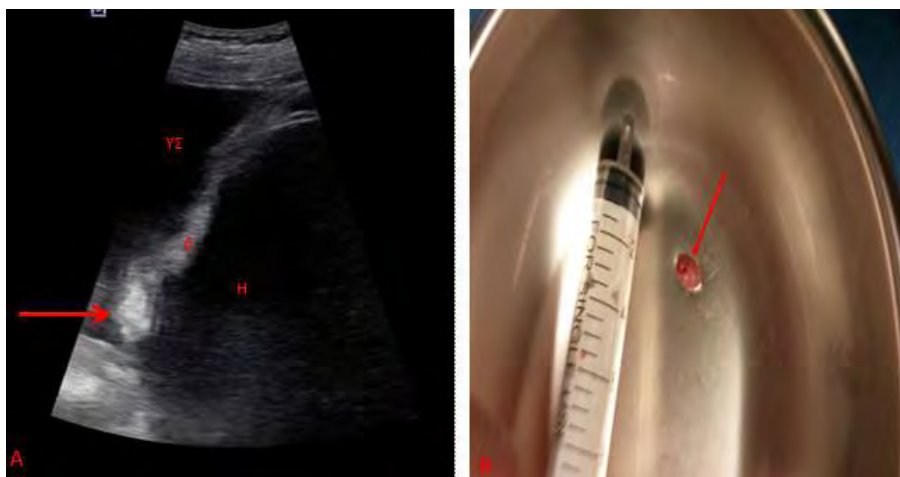
Κατά την υπερηχογραφική εξέταση, ο κλινικός ιατρός εκτός από την ανίχνευση, τον ασφαλή καθορισμό του σημείου παρακέντησης και τον χαρακτηρισμό της ηχογένειας της υπεζωκοτικής συλλογής, μπορεί ταυτόχρονα να λάβει και άλλες χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες. Είναι γνωστό ότι η πρόκληση της δύσπνοιας στην υπεζωκοτική συλλογή σχετίζεται άμεσα με τη διαταραχή της μορφολογίας και της κινητικότητας του ημιδιαφράγματος [109][110]. Οι διαταραχές αυτές όπως για παράδειγμα η αναστροφή του ημιδιαφράγματος, μπορεί να εντοπιστεί υπερηχογραφικά, δεδομένου ότι η υπεζωκοτική συλλογή δρα ως ακουστικό παράθυρο για τη λεπτομερή απεικόνιση της μορφολογίας του. Η ανεύρεση αυτής της αναστροφής αποτελεί ένδειξη για άμεση εκκενωτική παρακέντηση προκειμένου ο ασθενής να ανακουφιστεί από τα συμπτώματα του και να βελτιωθεί η οξυγόνωση του [217][218] (**Εικόνα 18**). Παράλληλα, δεδομένου ότι το υπερηχογράφημα είναι μια δυναμική εξέταση, μπορεί κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου να αναγνωριστούν και διαταραχές της κινητικότητας του είτε αυτό είναι παράλυση είτε παράδοξη κινητικότητα [217][218].



**Εικόνα 18:** Υπερηχογραφική σάρωση οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος. **A.** Μεγάλη ανηχοϊκή υπεζωκοτική συλλογή (ΥΣ) που προκαλεί αναστροφή του αριστερού ημιδιαφράγματος (Δ). Κάτωθεν αυτού διακρίνεται ο σπλήνας (Σ) που πιέζεται από το μεγάλο όγκο της ΥΣ. **B.** Μετά την εκκενωτική παρακέντηση 1500 ml πλευριτικού υγρού, ο όγκος του (ΥΣ) είναι ελαττωμένος ενώ έχει αποκατασταθεί η μορφολογία του ημιδιαφράγματος (Δ). (Εικόνες από ασθενή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτονται έπειτα από συγκατάθεση του).



Παράλληλα, η διαφραγματική επιφάνεια του υπεζωκότα είναι ένα από τα συχνότερα σημεία μεταστατικών εντοπίσεων, οι οποίες μπορεί να απεικονισθούν υπερηχογραφικά ως όζοι ή μεγαλύτερες μάζες (**Εικόνα 19**). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη δυνατότητα απεικόνισης όζων του σπλαχνικού υπεζωκότα με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως η αξονική τομογραφία θώρακος καθώς και το ότι υπερηχογραφικά μπορεί να εντοπιστούν αλλοιώσεις όπως η πάχυνση του υπεζωκότα μεγαλύτερη από 1 cm με την ίδια ακρίβεια με την αξονική τομογραφία προσδίδουν στο υπερηχογράφημα μεγάλη διαγνωστική αξία για τη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής. Αυτό αποδείχτηκε και σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη όπου φάνηκε η δυνατότητα αυτή του υπερηχογραφήματος θώρακος με καλή ευαισθησία και ειδικότητα [219].



**Εικόνα 19:** **A.** Κατά την υπερηχογραφική σάρωση του οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος αναγνωρίζεται στη βάση του δεξιού ημιδιαφράγματος (Δ) υπερηχοϊκός όζος (βέλος). Αναγνωρίζεται επίσης μεγάλη ανηχοϊκή υπεζωκοτική συλλογή (ΥΣ), καθώς και το ήπαρ (H). **B.** Έπειτα από πλευροσκόπηση επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη του όζου, έγινε αφαίρεση αυτού και εστάλη για βιοψία. Η διάγνωση ήταν υπέρ επιθηλιοειδούς μεσοθηλιώματος. (Εικόνες από ασθενή της Πνευμονολογικής Κλινικής του πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτονται έπειτα από συγκατάθεση του.)

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

---

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το υπερηχογράφημα θώρακος έχει καθιερωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη ως ένα αναπόσπαστο εργαλείο για τη διαχείριση ασθενών με υπεζωκοτικές συλλογές. Οι κύριες χρήσεις του αφορούν στην εντόπιση της υπεζωκοτικής συλλογής αλλά και στην ορθή σήμανση του σημείου παρακέντησης προκειμένου να αποφευχθούν ιατρογενείς επιπλοκές [207][209]. Βιβλιογραφικά, τα τελευταία 30 χρόνια επιχειρήθηκε σε μια σειρά μελετών να διευρυνθεί η διαγνωστική αξία του υπερηχογραφήματος στις υπεζωκοτικές συλλογές με την ποιοτική αξιολόγηση της ηχογένειας τους και συσχέτιση αυτών με την υποκείμενη διάγνωση [212][213]. Η αξιολόγηση αυτή βασίζεται στην παρουσία ή όχι ηχογενούς υλικού εντός αυτών, υλικό το οποίο μπορεί να αντιπροσωπεύει για παράδειγμα πρωτεΐνες, ινική ή ράκη κυττάρων ανάλογα με την υποκείμενη πάθηση. Η προτεινόμενη ταξινόμηση που υιοθετήθηκε έκτοτε παρουσιάζεται στην **Εικόνα 17**. Οι ποιοτικές ωστόσο αυτές εκτιμήσεις είναι υποκειμενικές και υπόκεινται στην ικανότητα και εμπειρία του εκάστοτε χειριστή ενώ η μεταβολή των υπερηχογραφικών ρυθμίσεων (για παράδειγμα του gain) μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη ταξινόμηση της συλλογής όσον αφορά την ηχογένεια της. Μέχρι τώρα δεν υπήρχε βιβλιογραφικά κάποια ποσοτική μέθοδος εκτίμησης της ηχογένειας της υπεζωκοτικής συλλογής που θα επέτρεπε την αντικειμενικότερη αξιολόγηση της.

Η μεγαλύτερη πρόκληση στην εφαρμογή μιας τέτοιας μεθόδου είναι η τυποποίηση της διαδικασίας με την οποία θα συλλέγονται και θα ερμηνεύονται οι εικόνες, καθώς η υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να είναι ανομοιογενής ως προς την ηχογένεια της και η υπερηχογραφική εικόνα μπορεί να μεταβάλλεται κατά τις αναπνευστικές κινήσεις, δεδομένου οι καρδιακές ώσεις μεταδίδονται στο πλευριτικό υγρό προκαλώντας ανάδευση του περιεχομένου του [213]. Επίσης ο σωματότυπος κάθε ασθενούς και οι ρυθμίσεις του βάθους και της έντασης του σήματος σε κάθε συσκευή υπερήχων

μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα της ψηφιακής εικόνας που αποδίδει ο επεξεργαστής της συσκευής. Ο πιο επιστημονικά ορθός τρόπος για την εκτίμηση των δεδομένων της εικόνας της συλλογής θα ήταν η αντιπαραβολή τους με ένα συμπαγές και σταθερό ανατομικό σημείο.

Στη μελέτη της βιβλιογραφίας για την επεξεργασία και εκτίμηση υπερηχογραφικών εικόνων συναντούμε το δείκτη αγγειοβρίθειας VI (=Vascularity Index) και τον δείκτη υποηχοϊκότητας HI (=Hypoechoogenicity Index) κατά την υπερηχογραφική μελέτη του θυροειδούς. Ο VI εκφράζει τον λόγο του συνολικού αριθμού των εικονοστοιχείων (pixel) των αγγείων στην υπερηχογραφική εικόνα ενός λοβού του θυροειδούς προς το συνολικό αριθμό των pixel της εικόνας του λοβού. Αντίστοιχα ο δείκτης HI υπολογίζεται ως ο λόγος του αριθμού των pixel μύς που εμφανίζεται στην ίδια υπερηχογραφική λήψη προς το συνολικό αριθμό των pixel του λοβού του θυροειδούς (**Εικόνα 20**). Και οι δύο δείκτες υποηχογένειας έχει βρεθεί ότι αποτελούν ευαίσθητους δείκτες για τη διάγνωση αυτοάνοσων θυροειδοπαθειών, ειδικά σε περιστατικά με συνυπάρχουσα κλινική υποψία [220].



**Εικόνα 20:** **A.** Εγκάρσια διατομή του αριστερού λοβού του θυροειδούς (LL), όπως φαίνεται στην υπερηχογραφία με έγχρωμο Doppler. I: ισθμός, T: τραχεία, E: οισοφάγος, C: αριστερή καρωτίδα, J: αριστερή σφαγιτιδα φλέβα. **B.** Χειροκίνητος σχεδιασμός του περιγράμματος του αριστερού λοβού του θυροειδούς. Το πρόγραμμα μέτρησε αυτομάτως τον αριθμό των pixel (ALL). **Γ.** Χειροκίνητος σχεδιασμός του περιγράμματος όλων των αγγείων και επακόλουθη αυτόματη μέτρηση του αριθμού των pixel για κάθε περίγραμμα αγγείου (A1, A2, A3, A4). Ο vascularity index υπολογίστηκε από τη διαίρεση του αριθμού των pixel των αγγείων προς τον αριθμό των pixel του AP λοβού του θυροειδούς. (Προσαρμοσμένο από Banaka I. et al. [220])

Αντίστοιχη τεχνική θελήσαμε να εφαρμόσουμε στη μελέτη υπεζωκοτικών συλλογών. Ορίσαμε σαν σημείο υπερηχογραφικής απεικόνισης της συλλογής την κάθετη λήψη ανάμεσα στην 9<sup>η</sup> και στην 10<sup>η</sup> πλευρά. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι το υπερηχογράφημα θώρακος είναι μια δυναμική εξέταση που απεικονίζει την υπεζωκοτική συλλογή σε όλα τα στάδια του αναπνευστικού κύκλου και με δεδομένο ότι αυτή μπορεί να μεταβάλλεται ως προς την ηχογένεια της, λόγω ανάδευσης του υλικού εντός αυτής από την μετάδοση των καρδιακών ώσεων, αποφασίσαμε να λάβουμε 5 συνεχόμενες εικόνες από κάθε ασθενή κατά τη διάρκεια ενός πλήρους αναπνευστικού κύκλου. Ως αριθμητή του HI και ως συμπαγή ανατομική δομή αναφοράς των οπτικών παραμέτρων (Depth, Dynamic range) της εικόνας που απέδιδε ο επεξεργαστής του υπερήχου θέσαμε την εγκάρσια τομή της 10<sup>ης</sup> πλευράς.

## **ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ**

### **1. ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός του πρώτου σκέλους της μελέτης αποτέλεσε η εισαγωγή και τυποποίηση ενός νέου ποσοτικού υπερηχογραφικού δείκτη, του δείκτη υποηχοϊκότητας (HI index), στην αντικειμενική αξιολόγηση της ηχογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών κατά την υπερηχογραφική εξέταση. Παράλληλα, μελετήθηκε η πιθανή συσχέτιση αυτού με κυτταρολογικές και βιοχημικές παραμέτρους του πλευριτικού υγρού.

## 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### 2.1. ΔΕΙΓΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στο πρώτο σκέλος της μελέτης εξετάσαμε προοπτικά 62 ασθενείς με υπεζωκοτικές συλλογές οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας μεταξύ του Αυγούστου του 2014 και του Ιανουαρίου του 2017. Από τους ασθενείς αυτούς 42 ήταν άντρες και 20 ήταν γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας  $\pm$  SD τα  $62.3 \pm 18.4$  έτη. Κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη ήταν η υπερηχογραφικά επιβεβαιωμένη ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής μεταξύ  $9^{ns}$  και  $10^{ns}$  πλευράς. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η αδυναμία υπερηχογραφικής απεικόνισης της υπεζωκοτικής συλλογής στο προαναφερθέν μεσοπλεύριο διάστημα, η αδυναμία απεικόνισης της  $10^{ns}$  πλευράς, το αυξημένο σωματικό βάρος ( $BMI > 30$ ) το οποίο επηρεάζει την ποιότητα και αξιοπιστία των λαμβανόμενων εικόνων όπως και το ιστορικό οστεοπόρωσης που ενδέχεται να αλλοιώνει τον μετρούμενο αριθμό εικονοστοιχείων (pixel) της  $10^{ns}$  πλευράς. Κατά την εισαγωγή των ασθενών κατεγράφη πλήρες ιστορικό και ευρήματα από την κλινική εξέταση όπως η ύπαρξη εμπυρέτου ή θωρακαλγίας.

### 2.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΗΙ

Όλοι οι ασθενείς προ της διαγνωστικής ή εκκενωτικής παρακέντησης της υπεζωκοτικής συλλογής υπεβλήθησαν σε εξέταση με φορητό υπέρηχο θώρακος (Mindray M5) με καμπυλόγραμμη (curvilinear) κεφαλή συχνοτήτων 3.5-5.0 MHz καθώς και σε ακτινογραφία θώρακος. Οι ασθενείς ήταν σε καθιστή θέση με τον ηχοβολέα να τοποθετείται αρχικά παράλληλα με τα μεσοπλεύρια διαστήματα και στη συνέχεια κάθετα προκειμένου να απεικονιστεί με ευκρίνεια η  $10^{th}$  πλευρά. Οι σταθεροί παράμετροι ως προς τις ρυθμίσεις του υπέρηχου ήταν το βάθος στα 10cm όπου μπορούν να απεικονιστούν με ασφάλεια και οι παρακείμενες δομές και το dynamic range (THI) που αφορά

στην ακουστική ενίσχυση της λαμβανόμενης εικόνας το οποίο ορίστηκε στα 60 dBs για περιορισμό του side lobe artifact. Ακολούθως, αξιολογήθηκε ποιοτικά η ηχογένεια της υπεζωκοτικής συλλογής και ταξινομήθηκε σε τέσσερα διαφορετικά ποιοτικά πρότυπα ηχογένειας [212]. Ως ανηχοϊκή ταξινομήθηκε η συλλογή εκείνη που δεν παρουσίαζε υπερηχοϊκά στοιχεία εντός αυτής, σύνθετη χωρίς διαφραγμάτια εκείνη με ετερογενές υπερηχοϊκό υλικό, σύνθετη με διαφραγμάτια αυτή που παρουσίαζε επιπλέοντα διαφραγμάτια ή εγκυστώσεις εντός αυτής και ομοιογενώς υπερηχοϊκή εκείνη με εκτεταμένη ομοιογενή εναπόθεση υπερηχοϊκών στοιχείων εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας που αλλοίωνε τη φυσιολογική αρχιτεκτονική της. (Εικόνα 17). Η εκτίμηση της ποσότητας του πλευριτικού υγρού πραγματοποιήθηκε από την αδρή εκτίμηση της A/A θώρακος. Ως μικρή υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίστηκε εκείνη που καταλάμβανε κάτω από το 1/3 του πάσχοντος ημιθωρακίου, μέτρια εκείνη που καταλάμβανε το 1/3-2/3 και μεγάλη εκείνη που καταλάμβανε περισσότερο από τα 2/3. Τα κυριότερα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον

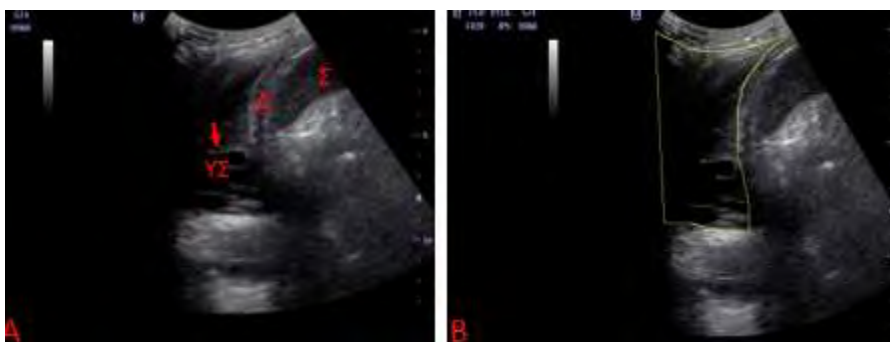
### **Πίνακα 3.**

Όλες οι εικόνες (πέντε διαδοχικές λήψεις της συλλογής και μία λήψη της 10ης πλευράς) αποθηκεύτηκαν στη μνήμη του υπερήχου και μεταφέρθηκαν ασυμπίεστες σε υπολογιστή για περαιτέρω επεξεργασία, προς υπολογισμό του δείκτη HI.



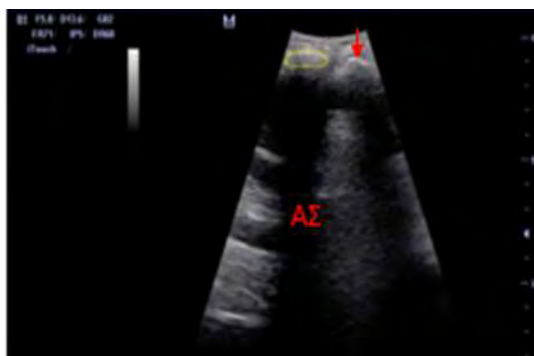
## Επεξεργασία εικόνας και υπολογισμός HI

Όλες οι αποθηκευμένες υπερηχογραφικές εικόνες υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με ένα διαδεδομένο shareware πρόγραμμα, το Image J (Image J, 1.42q; National Institutes of Health, Bethesda, MD; <http://rsb.info.nih.gov/ij>). Με τη χρήση του λογισμικού σε κάθε μία από τις συνολικά πέντε διαδοχικές λήψεις σχεδιάστηκε χειροκίνητα η περιοχή που κάλυπτε η υπεζωκοτική συλλογή και ακολούθως υπολογίστηκε αυτόματα ο μέσος αριθμός των pixel που περιείχε η περιοχή αυτή (Εικόνα 21).



**Εικόνα 21:** Υπερηχογραφική σάρωση του μεσοπλευρίου διαστήματος μεταξύ 9<sup>ης</sup> και 10<sup>ης</sup> πλευράς, στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα AP. **A.** Υπεζωκοτική συλλογή (ΥΣ) με υπερηχοϊκά στοιχεία εντός αυτής (βέλος). Αναγνωρίζεται επίσης το αριστερό ημιδιάφραγμα (Δ) και κάτωθεν αυτού ο σπλήνας. **B.** Χειροκίνητος σχεδιασμός του περιγράμματος της περιοχής που καλύπτει το υγρό προκειμένου στη συνέχεια να υπολογιστεί ο συνολικός αριθμός των εικονοστοιχείων (pixel). (Εικόνες από ασθενή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτονται έπειτα από συγκατάθεση του)

Τα pixel βαθμονομήθηκαν ανάλογα με την ηχογένεια τους από το πρόγραμμα επεξεργασίας της εικόνας με ακραίες τιμές το 255 για κάθε λευκό (υπερηχοϊκό) pixel και 0 για κάθε μαύρο (ανηχοϊκό) pixel. Η μέση τιμή pixel της περιοχής που καταλάμβανε η υπεζωκοτική συλλογή αθροίστηκε για τις πέντε διαδοχικές λήψεις και ακολούθως υπολογίστηκε ο μέσος όρος για κάθε ασθενή. Ανάλογη επεξεργασία της εικόνας πραγματοποιήθηκε και για την εγκάρσια τομή της 10<sup>ης</sup> πλευράς όπου και υπολογίστηκε η μέση τιμή pixel αυτής (Εικόνα 22).



**Εικόνα 22:** Υπερηχογραφική σάρωση οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος με τον ηχοβολέα τοποθετημένο κάθετα μεταξύ 10<sup>ης</sup> και 11<sup>ης</sup> πλευράς. Οι πλευρές (βέλος) λόγω συστάσεως αντανακλούν πλήρως την υπερηχογραφική δέσμη και απεικονίζονται ως εντόνως υπερηχοϊκές δομές οι οποίες καταλείπουν κάτωθεν αυτών ακουστική σκιά. Χειροκίνητος σχεδιασμός του περιγράμματος της πλευράς για επακόλουθο υπολογισμό των pixel (κίτρινο περίγραμμα). (Εικόνα από ασθενή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επισυνάπτεται έπειτα από συγκατάθεση του)

Ο δείκτης υποηχογένειας υπολογίστηκε με την εξής μέθοδο:

ΗΙ = μέσος όρος ηχογένειας όλων των pixel της 10<sup>ης</sup> πλευράς/ μέσος όρος ηχογένειας όλων των pixel της υπεζωκοτικής συλλογής.

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι όσο πιο υπερηχοϊκή είναι μια συλλογή, τόσο χαμηλότερος θα είναι ο δείκτης υποηχοϊκότητας.

### 2.3 ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Έπειτα από την υπερηχογραφική ανίχνευση της υπεζωκοτικής συλλογής και τη σήμανση αυτής, σε κάθε ασθενή της μελέτης πραγματοποιήθηκε διαγνωστική ή εκκενωτική παρακέντηση οπότε και συλλέχθηκε το υπεζωκοτικό υγρό ενώ ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκε και λήψη φλεβικού αίματος. Το πλευριτικό υγρό μελετήθηκε αρχικά ως προς την όψη και προσδιορίστηκε ο συνολικός αριθμός κυττάρων καθώς και ο τύπος. Μετρήθηκε το pH σε αναλυτή αερίων αίματος, άμεσα μετά τη λήψη του πλευριτικού υγρού και αφού το δείγμα τοποθετήθηκε σε ηπαρινισμένη σύριγγα. Παράλληλα δείγμα πλευριτικού υγρού απεστάλη για τον ποσοτικό προσδιορισμό της γλυκόζης, των

ολικών πρωτεϊνών, της αλβουμίνης, της LDH και της ADA. Τέλος εστάλη ποσότητα πλευριτικού υγρού για κυτταρολογική εξέταση καθώς και καλλιέργειες για κοινά και β-Koch επί ενδείξεων.

Οι υπεζωκοτικές συλλογές ταξινομήθηκαν αρχικά αιτιολογικά ως εξιδρώματα και διϊδρώματα, με την εφαρμογή των κριτηρίων του Light, αφότου πρώτα προσδιορίστηκαν και οι ανάλογοι βιοχημικοί δείκτες στο αίμα [182]. Για την τελική διάγνωση συνεκτιμήθηκαν όλες οι εξετάσεις σε συνδυασμό με το ιστορικό, την κλινική εξέταση καθώς και το λοιπό απεικονιστικό και εργαστηριακό έλεγχο.

### 3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση και σταθερή απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation (SD) για συνεχείς μεταβλητές και ποσοστιαία αναλογία σε κατηγορίες μεταβλητών. Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον έλεγχο one-sample Kolmogorov-Smirnov Test. Χρησιμοποιήθηκε επίσης απλή γραμμική παλινδρόμηση (simple linear regression) για την προσέγγιση μοντελοποίησης της σχέσης των μεταβλητών. Οι στατιστικές συσχετίσεις εκτιμήθηκαν ανά περίπτωση μεταβλητών με τις μεθόδους συσχέτισης Pearson's R και Spearman's  $\rho$  ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι κανονικότητας στην κατανομή τους.

Για όλες τις αναλύσεις τιμή  $p \leq 0.05$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν το IBM SPSS 20.0 (IBM Corporation, San Diego, CA, US).

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν συνολικά 62 ασθενείς, 42 άντρες και 20 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας  $62.3 \pm 18.4$  έτη. Από τους 62 ασθενείς 30 (48.4%) παρουσίασαν μικρή, 25 (40.3%) μέτρια και 7 (11.3%) μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή κατά την εκτίμηση αυτής με την απλή ακτινογραφία θώρακος. Από την ποιοτική υπερηχογραφική κατάταξη της ηχογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών 27 (43.5%) ταξινομήθηκαν ως ανηχοϊκές, 14 (22.6%) ως σύνθετες χωρίς διαφραγμάτια, 18 (29%) ως σύνθετες με διαφραγμάτια και 3 (4.9%) ως ομοιογενώς επιπλεγμένες (**Πίνακας 4**).

Από την αιτιολογική ταξινόμηση των υπεζωκοτικών συλλογών με βάση τα κριτήρια του Light, 9 συλλογές είχαν διϋδρωματικό χαρακτήρα ενώ 53 είχαν εξιδρωματικό χαρακτήρα. Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζονται βασικά δημογραφικά δεδομένα σε συνδυασμό με τις διαγνώσεις των ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη.

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε στατιστική συσχέτιση του δείκτη υποηχοϊκότητας με κυτταρολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πλευριτικού υγρού. Από την επεξεργασία προέκυψε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση του HI με τον ολικό αριθμό κυττάρων του υγρού, την LDH και στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το pH (**Πίνακας 6**). Χρησιμοποιήσαμε επίσης το μοντέλο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης για να καθορίσουμε τη σχέση ανάμεσα στις μεταβλητές (**Πίνακας 7**).

Ακολούθως δημιουργήθηκαν καμπύλες παλινδρόμησης για τα τρία ζεύγη μεταβλητών για τα οποία και υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον HI. (**Εικόνα 23, 24, 25**)

Θεωρούμε, ότι λόγω της ανομοιογένειας του δείγματος ως προς την αιτιολογική ταξινόμηση και το είδος των υπεζωκοτικών συλλογών, καθώς και λόγω του μικρού αριθμού - αναλογικά με τις υπόλοιπες - των παραπνευμονικών συλλογών δεν υπήρξε άλλη στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους υπόλοιπους βιοχημικούς, κλινικούς και απεικονιστικούς δείκτες.

<b>Συνολικός Αριθμός Ασθενών, N Pixel Ratio's Correlations.</b>	62 (100 %)	
<b>Μέγεθος Συλλογής στην A/A</b>		
<1/3	30 (48.4 %)	
1/3-2/3	25 (40.3 %)	
>2/3	7 (11.3 %)	
<b>Περιγραφή US εικόνας</b>		
Ανηχοϊκή	27 (43.5 %)	
Σύνθετη χωρίς διαφραγμάτια	14 (22.6 %)	Σύνθετη
με διαφραγμάτια	18 (29.0%)	
Ομοιογενώς υπερηχοϊκή	3 (4.9 %)	

**Πίνακας 4:** Μέγεθος και ποιοτική κατάταξη ηχογένειας υπεζωκοτικών συλλογών με την ακτινογραφία θώρακος και το υπερηχογράφημα αντίστοιχα.

**Πίνακας 5:** Βασικά δημογραφικά δεδομένα και διαγνώσεις των υπό μελέτη υπεζωκοτικών συλλογών (N=62)

<b>Ηλικία</b>		62.3 +/- 18.4
<b>Φύλο</b>		67.7% Άρρενες
<b>Φυλή</b>		100% Καυκάσιοι
<b>Είδος συλλογής</b>		16,1% Διϊδρώματα
<b>Διαγνώσεις</b>	Παραπνευμονικές	27%
	Νεοπλασματικές	17.5%
	Καρδιακή Ανεπάρκεια	15.9%
	Αυτοάνοσες	6.3%
	Φυματιώδεις	4.8%
	Τραυματικές	3.2%
	Αδιάγνωστες	25.3%

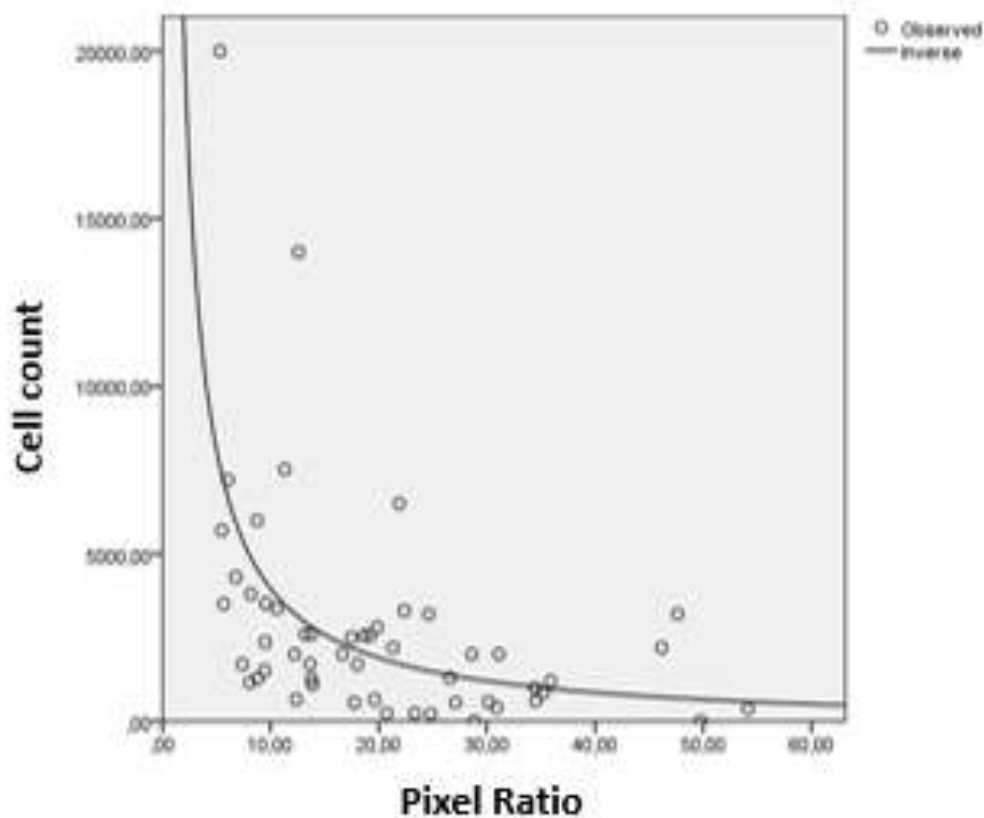
<b>Variable</b>	<b>Coefficient</b>	<b>p-value</b>
LDH	-0.815	<0.0001
Cell Count	-0.559	<0.0001
pH	0.499	<0.0001
Effusion Pixels (Mean)	-0.813	<0.0001

**Πίνακας 6:** Ο συντελεστής (Coefficient) είναι ο Spearman's  $\rho$  για την LDH, τον αριθμό των κυττάρων και το pH; Pearson's R για το μέσο όρο ηχογένειας pixel της συλλογής. Η LDH, ο αριθμός των κυττάρων, το pH και ο μέσος όρος ηχογένειας των pixel της συλλογής παρουσίασαν στατιστική συσχέτιση με το δείκτη υποηχοϊκότητας.

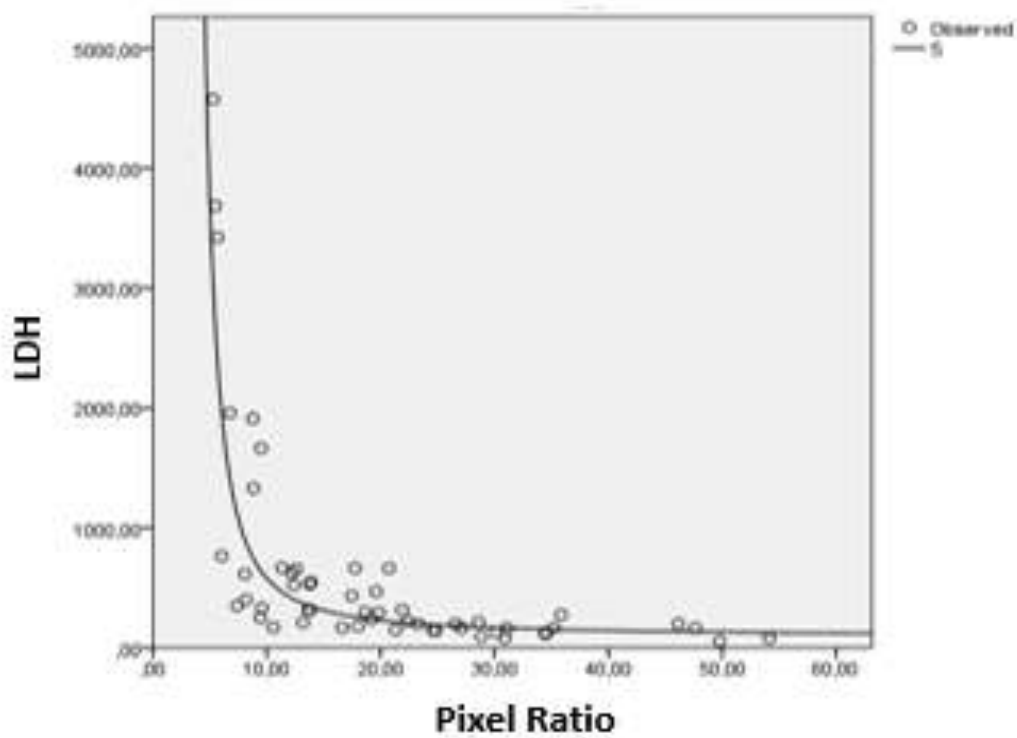
<b>Pixel Ratio's Associations</b>			
<b>Variable</b>	<b>Model</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>p-value</b>
LDH	S	0.690	<0.0001
Cell Count	Inverse	0.294	<0.0001
pH	S	0.427	<0.0001
Effusion Pixels (Mean)	Inverse	0.800	<0.0001

**Πίνακας 7:** Μοντέλο απλής γραμμικής απεικόνισης από όπου αναγνωρίζεται η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη υποηχοϊκότητας και της LDH, του αριθμού των κυττάρων, του PH και του μέσου όρου ηχογένειας των pixel της συλλογής.

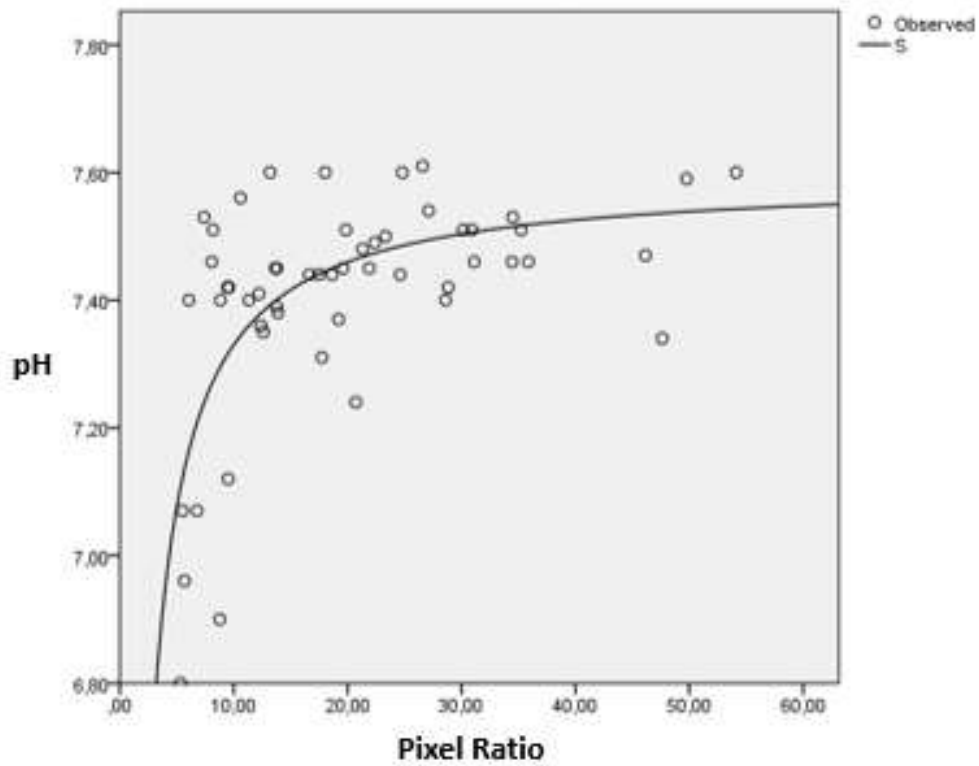




Εικόνα 23: Καμπύλη παλινδρόμησης του δείκτη υποηχοϊκότητας με τον αριθμό των κυττάρων



Εικόνα 24: Καμπύλη παλινδρόμησης του δείκτη υποηχοϊκότητας με την LDH



**Εικόνα 25:** Καμπύλη παλινδρόμησης του δείκτη υποηχοϊκότητας με το pH

## **ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ**

### **1. ΣΚΟΠΟΣ**

Στο πρώτο μέρος της μελέτης, παρουσιάσαμε έναν καινοτόμο, ποσοτικό υπερηχογραφικό δείκτη, του ΗΙ για την αντικειμενική αξιολόγηση της ηχογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών και τη στατιστική συσχέτιση αυτού με κυτταρολογικές και βιοχημικές παραμέτρους του πλευριτικού υγρού.

Σκοπός του δεύτερου μέρους της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η στατιστική συσχέτιση του ΗΙ με κυτταρολογικούς και βιοχημικούς δείκτες των παραπνευμονικών συλλογών καθώς και η αξία του στον καθορισμό της πορείας έκβασης της νοσηλείας των πασχόντων από αυτές ασθενών.

## 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### 2.1 ΔΕΙΓΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Για το διάστημα μεταξύ 1<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2017 και 1<sup>ης</sup> Αυγούστου 2018 μελετήσαμε προοπτικά 24 ασθενείς που εισήχθησαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με διάγνωση παραπνευμονικής συλλογής. Από αυτούς 19 (79.1%) ήταν άντρες και 5 (20.9%) ήταν γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών  $\pm$  SD ήταν τα  $54,54 \pm 17,073$  έτη.

Κατά τη νοσηλεία των ασθενών έγινε λεπτομερής καταγραφή του ιστορικού τους, των ευρημάτων από την κλινική εξέταση, των εργαστηριακών παραμέτρων του πλευριτικού υγρού και των απεικονιστικών εξετάσεων. Τέλος, σημειώθηκαν η ανάγκη ή μη τοποθέτησης θωρακοσωλήνα και η χρονική διάρκεια έως την αφαίρεση του, οι ημέρες έως την απυρεξία καθώς και οι συνολικές ημέρες νοσηλείας με την τελική έκβαση αυτής'.

### 2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Προκειμένου να συμπεριληφθούν στη μελέτη οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα παρακάτω κριτήρια:

1. Η πλευριτική συλλογή με βάση την αιτιολογική ταξινόμηση των κριτηρίων του Light να είναι εξίδρωμα [182].
2. Από τον προσδιορισμό του τύπου των κυττάρων τα κύτταρα να είναι περισσότερο από 50% πολυμορφοπύρηνα.
3. Να είναι τεκμηριωμένη η διάγνωση της πνευμονίας [221].
4. Να δύναται να απεικονισθεί η παραπνευμονική συλλογή κατά την παράλληλη τοποθέτηση του ηχοβολέα στο μεσοπλεύριο διάστημα μεταξύ 9<sup>ης</sup> και 10<sup>ης</sup> πλευράς καθώς και η 10<sup>η</sup> πλευρά κατά την κάθετη τοποθέτηση του ηχοβολέα ως προς αυτή.

Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η παχυσαρκία με BMI>30 όπου δεν μπορούσαν να αποτυπωθούν με ακρίβεια οι υπερηχογραφικές εικόνες καθώς και το ατομικό ιστορικό οστεοπόρωσης ή καταγμάτων της 10ης πλευράς που ενδέχεται να αλλοίωσε τον ποσοτικό προσδιορισμό των pixel αυτής.

### **2.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ**

Οι υπεζωκοτικές συλλογές ταξινομήθηκαν σε ανεπίπλεκτες αν βελτιώνονταν μόνο με την χορήγηση ενδοφλέβιων αντιβιοτικών ή/και εκκενωτικής παρακέντησης και επιπλεγμένες στις οποίες κρίθηκε απαραίτητη η τοποθέτηση θωρακοσωλήνα. Κριτήρια τοποθέτησης θωρακοσωλήνα αποτέλεσαν [91]:

1. Το pH να είναι μικρότερο από 7.2.
2. Η γλυκόζη του πλευριτικού υγρού να είναι μικρότερη από 40mg/dl ή/και η LDH να είναι μεγαλύτερη από 1000 IU/L.
3. Το υγρό να είναι μακροσκοπικά πύον (εμπύημα).
4. Το υγρό να έχει θετική Gram χρώση ή θετική καλλιέργεια.

### **2.4 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ HI**

Όπως και στο πρώτο μέρος της μελέτης όλοι οι ασθενείς προ της διαγνωστικής ή εκκενωτικής παρακέντησης της υπεζωκοτικής συλλογής υπεβλήθησαν σε εξέταση με φορητό υπέρηχο θώρακος (Mindray M5) με καμπυλόγραμμη (curvilinear) κεφαλή συχνοτήτων 3.5-5.0 MHz καθώς και σε ακτινογραφία θώρακος. Οι ασθενείς ήταν σε καθιστή θέση με τον ηχοβολέα να τοποθετείται αρχικά παράλληλα με τα μεσοπλεύρια διαστήματα και στη συνέχεια κάθετα προκειμένου να απεικονιστεί με ευκρίνεια η 10<sup>η</sup> πλευρά. Οι σταθεροί παράμετροι ως προς τις ρυθμίσεις του υπερήχου ήταν το βάθος στα 10cm όπου μπορούν να απεικονιστούν με ασφάλεια και οι παρακείμενες δομές και το dynamic range (THI) που αφορά στην ακουστική ενίσχυση της

λαμβανόμενης εικόνας το οποίο ορίστηκε στα 60 dBs για ελάττωση του side lobe artifact. Ακολούθως, αξιολογήθηκε ποιοτικά η ηχογένεια της υπεζωκοτικής συλλογής και ταξινομήθηκε σε τέσσερα διαφορετικά ποιοτικά πρότυπα ηχογένειας [212] (**Εικόνα 17**). Η εκτίμηση της ποσότητας του πλευριτικού υγρού πραγματοποιήθηκε από την αδρή εκτίμηση της A/A θώρακος. Ως μικρή υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίστηκε εκείνη που καταλάμβανε κάτω από το 1/3 του πάσχοντος ημιθώρακίου, μέτρια εκείνη που καταλάμβανε το 1/3-2/3 και μεγάλη εκείνη που καταλάμβανε περισσότερο από τα 2/3.

Όλες οι εικόνες (πέντε διαδοχικές λήψεις της συλλογής και μία λήψη της 10ης πλευράς) αποθηκεύτηκαν στη μνήμη του υπερήχου και μεταφέρθηκαν ασυμπιεστές σε υπολογιστή για περαιτέρω επεξεργασία, προς υπολογισμό του δείκτη HI. Η επεξεργασία της εικόνας και ο προσδιορισμός των τιμών του HI πραγματοποιήθηκε με τον τρόπο που παρουσιάστηκε αναλυτικά στο πρώτο μέρος της μελέτης.

## **2.5 ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Έπειτα από την υπερηχογραφική εξέταση, την εντόπιση του πλευριτικού υγρού και τη σήμανση του σημείου παρακέντησης, πραγματοποιήθηκε διαγνωστική ή εκκενωτική παρακέντηση προ της έναρξης της αντιβιοτικής θεραπείας. Ακολούθως συλλέχθηκε το υγρό της πρώτης παρακέντησης σε συνδυασμό με λήψη φλεβικού αίματος προκειμένου στη συνέχεια να ταξινομηθεί αιτιολογικά με βάση τα κριτήρια του Light [182]. Το πλευριτικό υγρό αρχικά αξιολογήθηκε μακροσκοπικά και διαχωρίστηκε με βάση την όψη του σε διαυγές, ελαφρώς θολό, θολό, οροαιματηρό, αιματηρό ή πυώδες. Στη συνέχεια προσδιορίστηκε με άμεση μικροσκόπηση ο απόλυτος αριθμός των κυττάρων συνολικά αλλά και επιμέρους ο τύπος αυτών.

Αμέσως μετά τη λήψη του πλευριτικού υγρού, μια μικρή ποσότητα τοποθετήθηκε σε ηπαρινισμένη σύριγγα και μετρήθηκε το pH σε αναλυτή αερίων αίματος, εκτός από την περίπτωση που το υγρό ήταν μακροσκοπικά πύον προς αποφυγή βλάβης του αναλυτή. Παράλληλα,

πραγματοποιήθηκε ανάλυση των βιοχημικών χαρακτηριστικών του υγρού και του αίματος και πιο συγκεκριμένα προσδιορίστηκε η γλυκόζη, η LDH, οι ολικές πρωτεΐνες και η αλβουμίνη. Τέλος, υπολογίστηκε η ADA του πλευριτικού υγρού, ενώ σε όλες τις περιπτώσεις απεστάλησαν καλλιέργειες για κοινά και β-Koch σε φιαλίδια αιμοκαλλιέργειας καθώς και κυτταρολογικές εξετάσεις.

### 3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση και σταθερή απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation (SD) για συνεχείς μεταβλητές και ποσοστιαία αναλογία σε κατηγορίες μεταβλητών. Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον έλεγχο one-sample Kolmogorov-Smirnov Test. Προκειμένου να εξεταστεί λεπτομερώς η υποκείμενη σχέση της εξαρτώμενης μεταβλητής pixel\_ratio(HI) με κάθε μια από τις άλλες μεταβλητές (θεωρούμενες ως παράγοντες πρόβλεψης), υπολογίστηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson's R ή Spearman's (όπου ενδεικνυόταν).

Για όλες τις αναλύσεις τιμή  $p \leq 0.05$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν το IBM SPSS 20.0 (IBM Corporation, San Diego, CA, US).



## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 4.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Για το διάστημα μεταξύ 1<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2017 και 1<sup>ης</sup> Αυγούστου 2018 μελετήσαμε προοπτικά 24 ασθενείς που εισήχθησαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με διάγνωση παραπνευμονικής συλλογής. Από αυτούς 19 (79.1%) ήταν άντρες και 5 (20.9%) ήταν γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας  $\pm$  SD των ασθενών ήταν τα  $54,54 \pm 17,07$  έτη. Στους 24 ασθενείς, δεκαέξι (66.6%) παρουσίασαν υπεζωκοτική συλλογή δεξιά ενώ οκτώ (33.3%) εμφάνισαν αριστερή πλευριτική συλλογή. Δώδεκα (50%) ασθενείς εμφάνισαν κατά την εισαγωγή τους πυρετό μεγαλύτερο από 38°C, δέκα (41.7%) δεκατική πυρετική κίνηση από 37-38°C, ενώ δύο (8.3%) ήταν απύρετοι. Οι ασθενείς προκειμένου να απυρετήσουν χρειάστηκαν  $6,04 \pm 4,823$  ημέρες. Θωρακαλγία πλευριτικού τύπου παρατηρήθηκε στο 87.5% των ασθενών. Το μέγεθος των υπεζωκοτικών συλλογών υπολογίστηκε αδρά από την ακτινογραφία θώρακος. Δέκα (41.7%) ασθενείς παρουσίασαν μικρή, εννέα (37.5%) παρουσίασαν μέτρια και το υπόλοιπο 20.8% μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή.

Στο σύνολο των 24 ασθενών, οκτώ (33.3%) βελτιώθηκαν με χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής και απλή παρακέντηση και χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με ανεπίπλεκτες υπεζωκοτικές συλλογές. Ανάγκη παροχέτευσης της παραπνευμονικής συλλογής με θωρακοσωλήνα αναγνωρίστηκε στους υπόλοιπους δεκαέξι (66.7%), εκ των οποίων σε τρεις παροχτετεύθηκε πύον κατά την διαγνωστική παρακέντηση οπότε και οι συλλογές αυτές ταξινομήθηκαν ως εμπύημα.

Στους ασθενείς που τοποθετήθηκε θωρακοσωλήνας ο μέσος όρος ημερών παραμονής αυτού  $\pm$  SD ήταν  $8,67 \pm 10,37$ . Καταγράφηκε επίσης η μέση διάρκεια της νοσηλείας  $\pm$  SD στις  $15,54 \pm 9,95$  ημέρες. Δύο ασθενείς κατέληξαν κατά τη νοσηλεία τους λόγω σηπτικού shock.

## 4.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Τα αποτελέσματα από την παρακέντηση του πλευριτικού υγρού ήταν γνωστά στο σύνολο των ασθενών. Έπειτα από την παρακέντηση της υπεζωκοτικής συλλογής το πλευριτικό υγρό εξετάστηκε αρχικά ως προς την όψη του. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων το υγρό ήταν θολερό (58.3%). Όπως προαναφέρθηκε σε τρεις περιπτώσεις ασθενών παροχετεύθηκε κατά την πρώτη παρακέντηση πύον.

Όπως αναμενόταν το σύνολο των παραπνευμονικών συλλογών είχαν αυξημένο αριθμό κυττάρων (μέση τιμή  $\pm$  SD, 12971,2  $\pm$  1649,5) με τον τύπο να είναι πολυμορφοκυτταρικός με μέσο ποσοστό πολυμορφοκυττάρων  $\pm$  SD 73,5  $\pm$  18,7% και λεμφοκυττάρων  $\pm$  SD 23,3  $\pm$  17,7%. Παράλληλα, άμεσα μετά την παρακέντηση προσδιορίστηκε το pH το οποίο εμφάνισε μέσες τιμές  $\pm$  SD 7,20  $\pm$  0,25.

Προσδιορίστηκαν επίσης τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των παραπνευμονικών συλλογών στο σύνολο των ασθενών. Μετρήθηκαν οι μέσες τιμές της γλυκόζης  $\pm$  SD στα 79,7  $\pm$  50,7 mg/dl και της LDH στα 2092,3  $\pm$  1503,3. Προκειμένου να ταξινομηθούν οι υπεζωκοτικές συλλογές βάση των κριτηρίων του Light προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των πρωτεϊνών (μέση τιμή  $\pm$  SD, 4,6  $\pm$  0,8 mg/dl) και της αλβουμίνης (μέση τιμή  $\pm$  SD, 2,4  $\pm$  0,5 mg/dl). Τέλος, συνήθης πρακτική της κλινικής μας είναι ο προσδιορισμός της ADA σε όλες τις υπεζωκοτικές συλλογές (Μέση τιμή  $\pm$  SD, 22,4  $\pm$  13,8 U/l).

Μόνο δύο από τους ασθενείς είχαν θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού. Ο χαμηλός αριθμός θετικών καλλιέργειών πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών ελάμβανε ήδη αντιβίωση προ της προσέλευσης ή παραπομπής τους από άλλο νοσοκομείο. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε θετική κυτταρολογική ή καλλιέργεια υγρού για β-Koch.

### 4.3 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΗΙ

Στο σύνολο των ασθενών πριν από την παρακέντηση πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφική εξέταση στα πλαίσια της οποίας αποθηκεύτηκαν οι ληφθείσες εικόνες προς περαιτέρω επεξεργασία και προσδιορισμό των τιμών του ΗΙ. Αρχικά ωστόσο οι υπεζωκοτικές συλλογές ταξινομήθηκαν ποιοτικά ανάλογα με την ηχογένεια τους. Πέντε (20.8%) ασθενείς είχαν ανηχοϊκές συλλογές, δεκαέξι (66.7%) παρουσίασαν συλλογές με διαφραγμάτια ενώ σε τρεις (12.5%) ασθενείς η συλλογή ήταν ομοιογενώς υπερηχοϊκή.

Ακολούθως οι αποθηκευμένες εικόνες μεταφέρθηκαν ασυμπίεστες σε ηλεκτρονικό υπολογιστή και με την χρήση ευρέως διαδεδομένου προγράμματος υπολογίστηκε ο λόγος ΗΙ για κάθε υπεζωκοτική συλλογή. Η μέση τιμή ΗΙ  $\pm$  SD των παραπνευμονικών συλλογών προσδιορίστηκε στο  $9,2 \pm 4,1$ .

#### 4.3.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΗΙ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Μετά την επιλογή των μεταβλητών που συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τη σχετική πυκνότητα των pixel, εξήχθη ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Οι μεταβλητές γλυκόζη, pH, LDH υγρού παρουσίασαν κανονική κατανομή και έτσι υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson's R. Για τις άλλες μεταβλητές εξήχθη ο μη παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης Spearman  $\rho$  (**Πίνακας 8**).

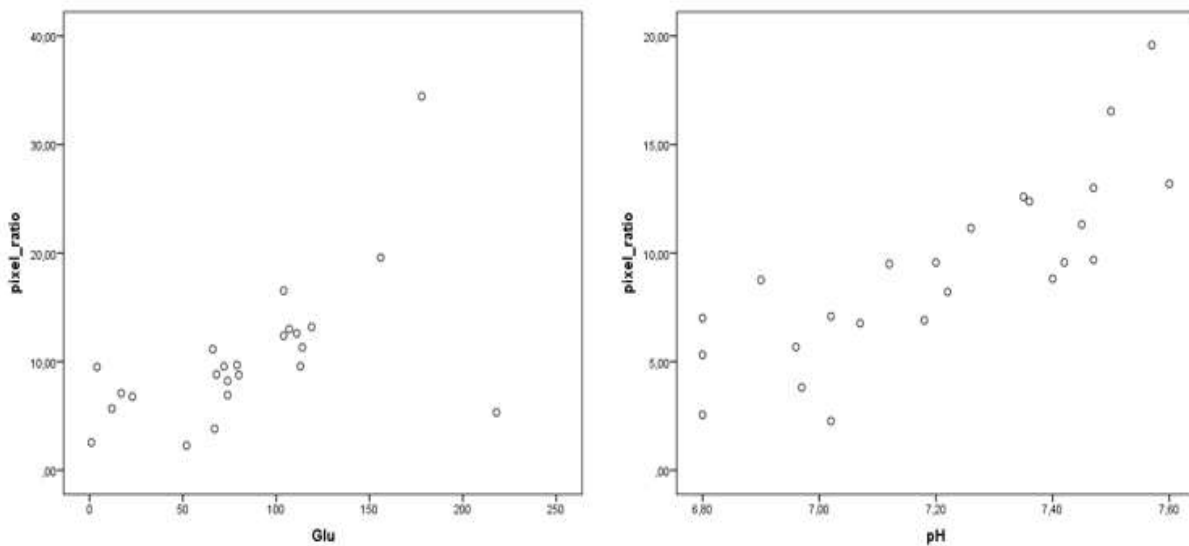
Όπως φαίνεται από τον **Πίνακα 8**, ο δείκτης ΗΙ σε ένα πιο μικρό αλλά ομοιογενές δείγμα ασθενών παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με βιοδείκτες που απεικονίζουν την ένταση της φλεγμονής της παραπνευμονικής συλλογής όπως η LDH (αρνητική συσχέτιση), ο ολικός αριθμός κυττάρων και το ποσοστό των πολυμορφοπυρήνων (αρνητικές συσχέτισεις), η γλυκόζη και το pH (θετικές συσχέτισεις). Παράλληλα παρουσιάστηκε αρνητική συσχέτιση και με την ADA των παραπνευμονικών συλλογών.

Variable	Coefficient	S ig.
Glu	0.474	0 .022
pH	0.811	0 .000
ADA	-0.552	0 .005
LDH	-0.831	0 .000
Ολικός αριθμός κυττάρων υγρού	-0.657	0 .000
% Πολυμορφοπυρήνων	-0.590	0 .02

**Πίνακας 8:** Συντελεστές συσχέτισης του HI με τα κυτταρολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πλευριτικού υγρού. Οι συντελεστές συσχέτισης είναι το Pearson's R για Glu, pH, ADA, LDH και το Spearman's ρ για τις υπόλοιπες μεταβλητές (λόγω έλλειψης κανονικότητας).

Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ του HI και ορισμένων παραμέτρων της υπεζωκοτικής φλεγμονής υποστηρίζεται από διαγράμματα διασποράς (**Εικόνα 26**). Έτσι ένα μοντέλο γραμμικής

παλινδρόμησης, επιχειρήθηκε για όλες τις παραμέτρους της μελέτης. Μετά από πολλές μεθόδους επιλογής το γραμμικό μοντέλο που ταίριαζε καλύτερα στα δεδομένα περιείχε μόνο τις μεταβλητές pH και γλυκόζη, επιτυγχάνοντας τιμή  $R^2$  53.8%. Οι συντελεστές και η σημαντικότητα των παραγόντων του προτιμώμενου μοντέλου παρουσιάζεται στον **Πίνακα 9**.



**Εικόνα 26:** Διάγραμμα διασποράς της γλυκόζης (Glu) και του pH με την εξαρτώμενη μεταβλητή HI.

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	-92,425	30,970		-2,984	,007
pH	13,712	4,373	,512	3,136	,005
Glu	,043	,020	,352	2,154	,043

a. Dependent Variable: pixel\_ratio

**Πίνακας 9:** Συντελεστές του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης

#### 4.3.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΗΙ ΜΕ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η αποδεδειγμένη, στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ΗΙ με ορισμένους βιοδείκτες που αποδεδειγμένα αντανακλούν την ένταση της φλεγμονής εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας μας οδήγησε στο να εξετάσουμε την ενδεχόμενη αξία του στην πορεία έκβασης της νοσηλείας ασθενών με παραπνευμονικές συλλογές. Επιχειρήθηκε συσχέτιση λοιπόν αυτού με τις συνολικές ημέρες νοσηλείας, με τις ημέρες παραμονής του θωρακοσωλήνα αλλά και τις ημέρες έως την απυρεξία.

Από τη στατιστική επεξεργασία διεπιστώθη ότι οι ημέρες έως την απυρεξία είχαν κανονική κατανομή και έτσι υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson's R, ενώ οι υπόλοιπες προγνωστικές παράμετροι είχαν μη κανονική κατανομή και υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's  $\rho$ .

Όπως φαίνεται από τον **Πίνακα 10**, ο δείκτης ΗΙ παρουσίασε σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με όλους τους δείκτες έκβασης της νοσηλείας που μελετήθηκαν.

Variable	Coefficient	Sig.
Ημέρες έως την απυρεξία	-0.411	.046
Ημέρες παραμονής του θωρακοσωλήνα	-0.806	.000
Ημέρες νοσηλείας	-0.501	.013

**Πίνακας 10:** Συντελεστές συσχέτισης του ΗΙ με δείκτες έκβασης νοσηλείας ασθενών με παραπνευμονικές συλλογές. . Οι συντελεστές συσχέτισης είναι το Pearson's R για τις ημέρες έως την απυρεξία και το Spearman's ρ για τις υπόλοιπες δύο μεταβλητές.



## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε η εισαγωγή ενός καινοτόμου, ποσοτικού υπερηχογραφικού δείκτη, του HI, για την αντικειμενική αξιολόγηση της ηχογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών και η πιθανή συσχέτιση αυτού με κυτταρολογικές και βιοχημικές παραμέτρους του πλευριτικού υγρού [222]. Ακολούθως, μελετήθηκε η δυνατότητα του δείκτη στο να εκφράσει την ένταση της υποκείμενης υπεζωκοτικής φλεγμονής και η αξία του στην πορεία έκβασης των παραπνευμονικών συλλογών.. Από όσο γνωρίζουμε η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην προσπάθεια ποσοτικοποίησης της ηχογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών.

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι ο δείκτης HI μπορεί να ποσοτικοποιήσει με αξιοπιστία την ηχογένεια μιας υπεζωκοτικής συλλογής, μέσω της μέτρησης της ηχογένειας του συνόλου των εικονοστοιχείων (pixel) εντός αυτής. Ταυτόχρονα φάνηκε ότι οι τιμές του HI έχουν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον ολικό αριθμό κυττάρων και την LDH του πλευριτικού υγρού και στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το pH, παραμέτρων που υποδηλώνουν την ένταση της φλεγμονής εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας [159][223].

Το υπερηχογράφημα θώρακος έχει πλέον καθιερωθεί ως ένα αναπόσπαστο εργαλείο του Πνευμονολόγου στην καθημερινή κλινική πράξη [195][224]. Η χρήση του ωστόσο στις υπεζωκοτικές συλλογές περιορίζεται κυρίως στην ανίχνευση του υγρού, στην ορθή σήμανση του σημείου παρακέντησης και την εντόπιση και χαρακτηρισμό των υποκείμενων δομών. Η Βρετανική Θωρακική Εταιρεία, στις οδηγίες της για τη διαχείριση των ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή, προτείνει τη διενέργεια υπερηχογραφήματος θώρακος προ της διαγνωστικής ή εκκενωτικής παρακέντησης [91].

Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, η υπόθεση ότι η ποιοτική ερμηνεία της υπερηχογραφικής απεικόνισης του πλευριτικού υγρού δύναται να παρέχει σημαντικές κλινικές πληροφορίες τόσο για τα κυτταρολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του όσο και για την αιτιολογική ταξινόμηση του,

εξετάστηκε στο παρελθόν με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη, 320 ασθενείς με υπεζωκοτικές συλλογές διαφορετικής αιτιολογίας εξετάστηκαν υπερηχογραφικά και ταξινομήθηκαν ποιοτικά ανάλογα με την ηχογένεια και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των εικονοστοιχείων (pixel) σε 4 διαφορετικά υπερηχογραφικά πρότυπα: ανηχοϊκές, σύνθετες χωρίς διαφραγμάτια, σύνθετες με διαφραγμάτια και ομοιογενώς υπερηχοϊκές (**Εικόνα 17**) [212]. Σε αυτή τη μελέτη, 96 συλλογές που διαγνώστηκαν ως διϊδρώματα εμφάνισαν στο σύνολο τους ανηχοϊκό πρότυπο. Το εύρημα αποδόθηκε στο γεγονός ότι η παρουσία οποιουδήποτε είδους ηχογενούς υλικού εντός της συλλογής (λευκοκύτταρα, αίμα, ινική) υπονοεί την ύπαρξη εξιδρώματος και αποκλείει στην πράξη την ύπαρξη διϊδρώματος. Τα αποτελέσματα ωστόσο αυτά αμφισβητήθηκαν στη συνέχεια από μεταγενέστερες μελέτες. Σε μια μελέτη του 2008, ο Chen et al. [225] χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση που προαναφέραμε, μελέτησε υπερηχογραφικά 127 διϊδρωματικές συλλογές και διεπίστωσε ότι αυτές μπορεί να μιμηθούν οποιοδήποτε από τα 4 υπερηχογραφικά πρότυπα. Στην πλειοψηφία μάλιστα των περιπτώσεων οι συλλογές αυτές δεν ήταν ανηχοϊκές αλλά σύνθετες, χωρίς διαφραγμάτια εμφάνισαν δηλαδή διάσπαρτα υπερηχοϊκά εικονοστοιχεία εντός της συλλογής.

Η ασυμφωνία στα αποτελέσματα των δύο μελετών που προαναφέρθηκαν, αποδόθηκαν κατά κύριο λόγο στην έλλειψη τυποποίησης των παραμέτρων της υπερηχογραφικής εξέτασης. Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι η αύξηση της έντασης του ηλεκτρικού σήματος (gain) του υπερήχου, μπορεί να μεταβάλλει σημαντικά την ποιότητα της προσλαμβανόμενης εικόνας ως προς την ευκρίνεια της, αυξάνοντας την ευαισθησία του στην ανίχνευση ασθενώς υπερηχοϊκών εικονοστοιχείων (pixel) (**Εικόνα 27**). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα πολλές υπεζωκοτικές συλλογές που με χαμηλό gain ταξινομούνται ως ανηχοϊκές, με υψηλότερο gain να ταξινομούνται ως σύνθετες χωρίς διαφραγμάτια. Επιπρόσθετα, πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι η ίδια η τεχνολογική εξέλιξη των υπερήχων την τελευταία 25ετία, έχει βελτιώσει σημαντικά την ικανότητα τους να απεικονίζουν την υποκείμενη σύσταση των υπεζωκοτικών συλλογών με μεγαλύτερη ακρίβεια [226].

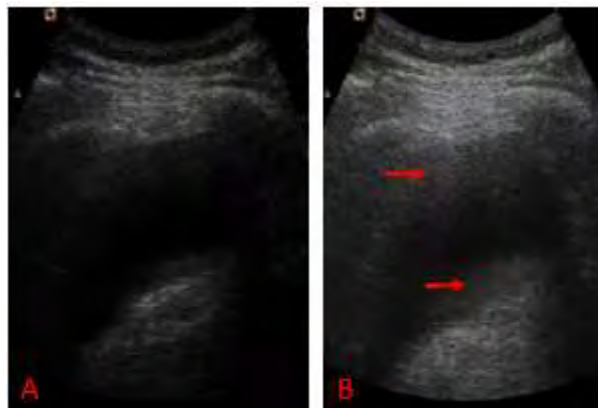
Από όσα προαναφέρθηκαν γίνεται κατανοητό ότι η ποιοτική ερμηνεία της ηχογένειας μιας συλλογής είναι υποκειμενική, μη τυποποιημένη και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις χρησιμοποιούμενες υπερηχογραφικές ρυθμίσεις. Η μέθοδος υπολογισμού του ΗΙ είναι ποσοτική και αντικειμενική, ενώ οι τιμές του διαμορφώνονται βάσει του συνολικού αριθμού και ηχογένειας όλων των εικονοστοιχείων εντός της συλλογής. Αποφασίσθηκε ο δείκτης αυτός να εκφραστεί ως λόγος μιας σταθερής υπερηχογραφικής δομής όπως είναι η  $10^{11}$  πλευρά. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται ότι οι τιμές του ΗΙ θα παραμείνουν ανεπηρέαστες από την αλλαγή των υπερηχογραφικών ρυθμίσεων. Αυτό συμβαίνει διότι μια ενδεχόμενη μεταβολή του gain, θα επηρεάσει την απεικόνιση και συνεπώς την ηχογένεια τόσο της πλευράς όσο και της υπεζωκοτικής συλλογής.

Το υπερηχογράφημα θώρακος είναι μια δυναμική εξέταση. Το περιεχόμενο της υπεζωκοτικής συλλογής και συνεπώς η εικόνα που την εκφράζει διαφοροποιείται με τον αναπνευστικό κύκλο, δεδομένου ότι μπορεί να επέλθει ανάδευση των συστατικών της λόγω της μετάδοσης των καρδιακών δονήσεων εντός αυτής. Σε ορισμένους ασθενείς, η ανάδευση αυτή προκαλεί την εμφάνιση ενός δυναμικού σημείου, γνωστού ως σημείο ηχογενούς ανάδευσης, η παρουσία του οποίου βρέθηκε ότι μπορεί να υποδηλώνει κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή σε ασθενείς με γνωστή κακοήθεια [227]. Το σημείο αυτό καταδεικνύει ότι δύναται να υπάρξει σαφής διαφοροποίηση του αριθμού και της ηχογένειας των εικονοστοιχείων σε διαφορετικές φάσεις του κύκλου. Επιλέγοντας την επεξεργασία πέντε διαδοχικών εικόνων της υπεζωκοτικής συλλογής στοχεύσαμε στον περισσότερο αντιπροσωπευτικό και δυναμικό χαρακτηρισμό της ηχογένειας της, ενσωματώνοντας πρακτικά την πιθανότητα ύπαρξης του σημείου ηχογενούς ανάδευσης και άρα τον καλύτερο χαρακτηρισμό της ηχογένειας της υπεζωκοτικής συλλογής.

Σε διάφορες μελέτες στο παρελθόν επιχειρήθηκε η συσχέτιση της ποιοτικής ταξινόμησης της ηχογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών με κυτταρολογικές και βιοχημικές παραμέτρους των υπεζωκοτικών συλλογών [225][227][228]. Πιο συγκεκριμένα, σε μία από τις μελέτες 127 ασθενείς με

διϋδρωματικές συλλογές διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το υπερηχογραφικό τους πρότυπο και επιχειρήθηκε συσχέτιση τους με την LDH, τις ολικές πρωτεΐνες καθώς και τον ολικό αριθμό κυττάρων του πλευριτικού υγρού, χωρίς ωστόσο να αποδειχθεί συσχέτιση [225]. Η προσπάθεια συσχέτισης επιχειρήθηκε και σε ετερογενή πληθυσμό, σε ασθενείς δηλαδή με υπεζωκοτική συλλογή ποικίλης αιτιολογίας, όπου συμπεριλήφθησαν και τα 4 κοινώς αποδεκτά υπερηχογραφικά πρότυπα με παρόμοια ανεπιτυχή αποτελέσματα [227].

Στην παρούσα ωστόσο μελέτη, παρά τον ετερογενή πληθυσμό, διεπιστώθη ότι ο HI παρουσιάζει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον αριθμό των κυττάρων, την LDH, καθώς και θετική συσχέτιση με το pH του πλευριτικού υγρού. Η διαπίστωση αυτή καταδεικνύει τη δυνατότητα του καινοτόμου αυτού υπερηχογραφικού δείκτη, να παρέχει σημαντικές κλινικές πληροφορίες σχετικές με την παθοφυσιολογία και την ένταση της υποκείμενης φλεγμονής εντός της υπεζωκοτικής συλλογής.



**Εικόνα 27:** Ίδια υπερηχογραφική εικόνα με ελαττωμένο (A) και αυξημένο (B) gain. Με την αύξηση της έντασης του ηλεκτρικού σήματος αυξάνεται η ευαισθησία του υπερήχου στην απεικόνιση ασθενέστερων ως προς την ηχογένεια τους εικονοστοιχείων (βέλη)

Οι παραπνευμονικές συλλογές μπορεί να εμφανιστούν σε πάνω από τους μισούς ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας, με περίπου 10% από τις συλλογές αυτές στην πορεία τους να επιπλέκονται λόγω επιμόλυνσης της υπεζωκοτικής κοιλότητας [229][230]. Η διαχείριση των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή από τον κλινικό ιατρό επιβάλλεται να γίνεται πάντα με την

αίσθηση του επείγοντος [231]. Η μη έγκαιρη αναγνώριση της μετατροπής μιας στείρας ανεπίπλεκτης υπεζωκοτικής συλλογής σε επιπλεγμένη επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση του ασθενή και αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου [232]. Οι έως τώρα χρησιμοποιούμενοι δείκτες για τον διαχωρισμό μιας παραπνευμονικής συλλογής σε ανεπίπλεκτη και επιπλεγμένη είναι κατά κύριο λόγο βιοχημικοί και αφορούν στο pH, τη γλυκόζη και την LDH του πλευριτικού υγρού, σε συνδυασμό με τον αυξημένο αριθμό ολικών κυττάρων με επικρατούντα πολυμορφοπυρηνικό τύπο [233][234]. Η Βρετανική Θωρακική και η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία προτείνει την άμεση παροχέτευση του υγρού με θωρακοσωλήνα σε περίπτωση που το pH του πλευριτικού υγρού είναι κάτω από 7.2 ή η γλυκόζη είναι μικρότερη από 40mg/dl ή/και η LDH είναι μεγαλύτερη από 1000 IU/L [91].

Αποφασίσαμε λοιπόν με βάση τα όσα αναφέρθηκαν να εξειδικεύσουμε την ενδεχόμενη διαγνωστική αξία του ΗΙ στην απεικόνιση της έντασης της φλεγμονής της υπεζωκοτικής κοιλότητας στις παραπνευμονικές συλλογές. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι τιμές του ΗΙ σε αυτή την ομοιογενή ομάδα ασθενών εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με όλες τις σημαντικές κυτταρολογικές και βιοχημικές παραμέτρους χαρακτηρισμού μιας υπεζωκοτικής συλλογής ως ανεπίπλεκτης ή επιπλεγμένης και πιο συγκεκριμένα με το pH, την γλυκόζη (θετικές συσχετίσεις) και την LDH (αρνητική συσχέτιση). Επίσης ο ΗΙ συσχετίστηκε θετικά και με άλλες παραμέτρους που είναι συμβατές με τον χαρακτηρισμό μιας υπεζωκοτικής συλλογής ως παραπνευμονική όπως ο αυξημένος τύπος κυττάρων, το ποσοστό πολυμορφοπυρήνων αλλά και η ADA (αρνητικές συσχετίσεις) [88][229].

Από όσο γνωρίζουμε ο ΗΙ είναι ο πρώτος ποσοτικός δείκτης συσχέτισης της λαμβανόμενης υπερηχογραφικής εικόνας με την βιοχημική και κυτταρολογική σύσταση του πλευριτικού υγρού στις παραπνευμονικές συλλογές. Η ερμηνεία αυτής της συσχέτισης είναι εμφανής αν λάβουμε υπόψιν τα διακριτά παθοφυσιολογικά στάδια εξέλιξης της παραπνευμονικής συλλογής από ανεπίπλεκτη σε εμπύημα [237].

Στο πρώτο εξιδρωματικό στάδιο, το υπεζωκοτικό υγρό προέρχεται από την αυξημένη διαπερατότητα των μεσοθηλιακών κυττάρων είναι στείρο χωρίς ιδιαίτερα βιοχημικά χαρακτηριστικά επιμόλυνσης αυτού. Η υπερηχογραφική εικόνα σε αυτό το στάδιο είναι συνήθως ανηχοϊκή ή υποηχοϊκή δεδομένου του χαμηλού αριθμού κυττάρων και της χαμηλής περιεκτικότητας σε ινική. Αυτό μεταφράζεται ποσοτικά σε χαμηλό αριθμό υπερηχοϊκών εικονοστοιχείων (pixel) με αποτέλεσμα οι τιμές του ΗΙ να είναι υψηλότερες δεδομένου ότι τα υπερηχοϊκά pixel της συλλογής βρίσκονται στον παρονομαστή του δείκτη. Με την μετάπτωση ωστόσο στο δεύτερο στάδιο, βακτήρια εισέρχονται στην υπεζωκοτική κοιλότητα και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται με αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού ουδετεροφίλων εντός αυτής που οδηγεί στην μείωση των τιμών του pH και της γλυκόζης καθώς και στην αύξηση της LDH. Η κινητοποίηση αυτή ωστόσο συνδυάζεται με την αναστολή της ινωδόλυσης και τον σχηματισμό ινικής που είναι ισχυρά υποδηλωτική επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής [238]. Η ινική, αλλά και τα διαφραγμάτια που σταδιακά σχηματίζονται με την προοδευτική αύξηση της έντασης της φλεγμονής ανιχνεύονται με αξιοπιστία υπερηχογραφικά ως υπερηχοϊκές κουκκίδες ή λεπτές επιπλέουσες ταινίες αντίστοιχα. Αυτό οδηγεί σε συνολική αύξηση των ηχογενών εικονοστοιχείων (pixel) εντός της συλλογής και περαιτέρω ελάττωση του ΗΙ.

Το υπερηχογράφημα θώρακος απεικονίζει την ινική και κυρίως τα διαφραγμάτια με μεγαλύτερη αξιοπιστία σε σχέση με την αξονική τομογραφία θώρακος [212][214]. Η ύπαρξη ή όχι διαφραγματίων επιχειρήθηκε στο παρελθόν να συσχετιστεί με τον διαχωρισμό μιας παραπνευμονικής συλλογής σε επιπλεγμένη και ανεπίπλεκτη [235][236][239]. Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη 66 ασθενών με παραπνευμονική συλλογή το υπερηχογράφημα θώρακος υπερείχε έναντι της αξονικής τομογραφίας θώρακος και της ακτινογραφίας θώρακος στον χαρακτηρισμό μιας παραπνευμονικής συλλογής ως επιπλεγμένη με ευαισθησία 69.2% και ειδικότητα 90.0% [235]. Η μελέτη βασίστηκε στην ποιοτική αξιολόγηση της υπερηχογραφικής εικόνας ως προς την αναγνώριση διαφραγματίων εντός της υπεζωκοτικής συλλογής. Ωστόσο, ο

ποσοτικός προσδιορισμός που επιχειρήθηκε στην παρούσα μελέτη υπερέχει της ποιοτικής παρατήρησης και προσδιορίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ένταση της υποκείμενης φλεγμονής. Στον ποσοτικό προσδιορισμό του HI συνυπολογίζεται ο συνολικός αριθμός των διαφραγματιών μέσω του υπολογισμού του αριθμού και της ηχογένειας των εικονοστοιχείων (pixel) που αυτά παράγουν ενώ η ποιοτική καταγραφή βασίζεται μόνο στην επιβεβαίωση ή μη της ύπαρξής τους, χωρίς να λαμβάνει υπόψιν τον αριθμό τους.

Σε ορισμένες περιπτώσεις η υπερηχογραφική εικόνα μπορεί να υπερέχει των βιοχημικών δεικτών στον χαρακτηρισμό μιας παραπνευμονικής συλλογής και άρα στην περαιτέρω θεραπευτική διαχείριση της. Όπως προαναφέραμε δείκτες όπως το Ph, η γλυκόζη και η LDH καθοδηγούν τον κλινικό ιατρό στην καθημερινή πράξη για την ανάγκη ή όχι τοποθέτησης θωρακοσωλήνα. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι σε ορισμένες επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και ιδίως σε εμπυήματα είναι συχνή η δημιουργία εγκυστώσεων. Έχει αποδειχτεί βιβλιογραφικά ότι οι τιμές του pH αλλά και της γλυκόζης μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με το διαμέρισμα της εγκύστωσης που παρακεντάται [240], γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη περαιτέρω διαχείριση της. Το υπερηχογράφημα θώρακος μπορεί να απεικονίσει λεπτομερώς το ενδεχόμενο της ύπαρξης ξεχωριστών χώρων εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας (**Εικόνα 17Δ**). Κατά τον υπολογισμό του HI ο χειριστής μπορεί με ακρίβεια να δημιουργήσει το περίγραμμα της εικόνας και να συμπεριλάβει με αυτό τον τρόπο το σύνολο των εικονοστοιχείων μιας πολυεγκυστωμένης υπεζωκοτικής συλλογής (**Εικόνα 21B**). Για τους λόγους που προαναφέρθηκαν η υπερηχογραφική εικόνα πρέπει να συνεκτιμάται με τις λοιπές βιοχημικές και κυτταρολογικές παραμέτρους του υγρού για την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή [237].

Εξετάζοντας άλλους βιοχημικούς δείκτες του πλευριτικού υγρού που μπορεί να συνδέονται με τις τιμές HI φάνηκε μια ενδιαφέρουσα αρνητική συσχέτιση των τιμών του HI με την ADA στους ασθενείς με παραπνευμονικές συλλογές. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει τις βιβλιογραφικές αναφορές ότι η ADA παρουσιάζει αυξανόμενες τιμές στην πορεία μετατροπής μιας παραπνευμονικής

συλλογής από ανεπίπλεκτη σε επιπλεγμένη στα πλαίσια της αυξανόμενης έντασης της υπεζωκοτικής φλεγμονής [88][173].

Από τις σημαντικότερες ίσως αποτελέσματα που φάνηκαν στη μελέτη μας ήταν η συνάφεια των τιμών του HI με ορισμένους σημαντικούς δείκτες έκβασης της νοσηλείας των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή. Πιο συγκεκριμένα οι τιμές HI παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την διάρκεια παραμονής του θωρακοσωλήνα, τις ημέρες έως την απυρεξία και την συνολική διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με παραπνευμονικές συλλογές που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Μέχρι σήμερα η συνδυασμένη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής και τοποθέτησης θωρακοσωλήνα αποτελούν την κυρίαρχη επιλογή στην αντιμετώπιση ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή [237]. Η διάρκεια παραμονής του θωρακοσωλήνα ουσιαστικά εκφράζει την ευκολία με την οποία παροχετεύεται μια επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή. Ο κύριος παράγοντας που εκφράζει την επιτυχή παροχέτευση μιας υπεζωκοτικής συλλογής είναι η ίδια η σύσταση της [166]. Όπως προαναφέρθηκε, ένα βασικό χαρακτηριστικό της υπεζωκοτικής φλεγμονής είναι η αναστολή της ινωδόλυσης που οδηγεί στο σχηματισμό ινικής και διαφραγματίων. Το πλευριτικό υγρό εμπεριέχει κυτταρικά ράκη και αποκτά μεγαλύτερο ιξώδες, ενώ σταδιακά δημιουργούνται χώροι εγκύστωσης που αλλοιώνουν την φυσιολογική αρχιτεκτονική της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ο θωρακοσωλήνας να αποφράσσει ευκολότερα ή να παροχετεύει ένα τμήμα μιας πολυεγκυστωμένης υπεζωκοτικής συλλογής και η θεραπευτική παροχέτευση του υγρού να είναι ανεπιτυχής. Ο HI δεδομένης της ιδιότητας του να ποσοτικοποιεί το σύνολο των υπερηχοϊκών συστατικών του υπεζωκοτικού υγρού (όπως είναι η ινική, τα διαφραγμάτια και ο αριθμός των κυττάρων) μπορεί να προβλέψει την ευκολία παροχέτευσης μιας επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής. Το αποτέλεσμα μας επιβεβαιώνει δύο παλαιότερες μελέτες που συσχέτισε την ύπαρξη διαφραγματίων στην υπερηχογραφική εικόνα με την



ανεπιτυχή παροχέτευση της υποκείμενης παραπνευμονικής συλλογής με καθετήρες 12-16 F [228],[241].

Παράλληλα, όπως προαναφέραμε ο δείκτης HI συσχετίστηκε αρνητικά με τις ημέρες απυρεξίας και τις συνολικές ημέρες νοσηλείας των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή. Η σχέση αυτή μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι ο HI μπορεί να εκφράσει την ένταση της υπεζωκοτικής φλεγμονής μέσω της συσχέτισής της με βιοχημικούς δείκτες όπως το pH, η γλυκόζη και η LDH.. Οι ασθενείς με στείρες, ανεπίπλεκτες παραπνευμονικές συλλογές απυρετούν γρηγορότερα με την χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής δεδομένου ότι η υπεζωκοτική τους κοιλότητα δεν είναι επιμολυσμένη και άρα η συνολική τους νοσηλεία είναι αναμενόμενο να διαρκέσει λιγότερες ημέρες [243]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, ασθενείς με επιπλεγμένες υπεζωκοτικές συλλογές παρουσιάζουν επιμόλυνση του πλευριτικού υγρού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να προάγεται η φλεγμονή σε χώρο όπου η αντιβιοτική δράση είναι περιορισμένη. Η μη έγκαιρη παροχέτευση της συλλογής οδηγεί σε παράταση του εμπυρέτου, ενώ η ίδια η τοποθέτηση του θωρακοσωλήνα μπορεί να συνδέεται με ιατρογενείς επιπλοκές (υποδόριο εμφύσημα, τρώση μεσοπλεύριων αγγείων) που μπορεί να παρατείνουν το χρόνο νοσηλείας του ασθενή [244].

Σε αυτό το σημείο καλό θα ήταν να αναφερθούν και οι περιορισμοί που υπάρχουν στην μέτρηση του HI. Το αυξημένο σωματικό βάρος μπορεί να επηρεάσει σε σημαντικό βαθμό την αξιοπιστία και ευκρίνεια της λαμβανόμενης υπερηχογραφικής εικόνας με αποτέλεσμα να μην μπορεί να μετρηθεί με ασφάλεια ο HI. Επίσης, όπως αναφέραμε οι υπερηχογραφικές εικόνες που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του HI ήταν από το μεσοπλεύριο διάστημα μεταξύ της 9<sup>ης</sup> και 10<sup>ης</sup> πλευράς κατά την υπερηχογραφική σάρωση του οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος, διάστημα στο οποίο απεικονίζεται το μεγαλύτερο ποσοστό των ελεύθερων υπεζωκοτικών συλλογών. Ωστόσο, σε περίπτωση ύπαρξης μιας πλήρως εγκυστωμένης υπεζωκοτικής συλλογής σε άλλο ανατομικό σημείο η μέτρηση του HI δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την εφαρμοσιμότητα του σε ένα ποσοστό ασθενών κυρίως με εγκυστωμένες παραπνευμονικές συλλογές

σε άλλες θέσεις. Παράλληλα, απαραίτητη για τον προσδιορισμό του δείκτη είναι ο προσδιορισμός του συνόλου των ηχογενών εικονοστοιχείων (pixel) της  $10^{15}$  πλευράς. Σε περιπτώσεις για παράδειγμα οστεοπόρωσης, κατάγματος ή άλλων οστικών παθήσεων ενδέχονται οι τιμές του λόγου να επηρεαστούν.

Συμπερασματικά, ο ΗΙ απεδείχθη ότι μπορεί να διαδραματίσει ένα σημαντικό ρόλο στον ποσοτικό χαρακτηρισμό της ηχογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών και να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ένταση της υποκείμενης φλεγμονής της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Η εφαρμογή του στις παραπνευμονικές συλλογές μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το παθοφυσιολογικό τους στάδιο αλλά και την έκβαση της νοσηλείας των πασχόντων από αυτές ασθενών.

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

## ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΥΠΕΞΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΥΣ ΚΑΙ

### ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ

*Χαράλαμπος Βαρσαμάς*

Πνευμονολογική Κλινική

Τμήμα Ιατρικής – Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

(Διευθυντής: Καθ. Κ.Ι.Γουργουλιάνης)

*ΣΚΟΠΟΣ* Στο πρώτο μέρος της μελέτης, παρουσιάσαμε έναν καινοτόμο, ποσοτικό υπερηχογραφικό δείκτη, του δείκτη υποηχοϊκότητας ( $\Delta Y$ ) για την αντικειμενική αξιολόγηση της ηχογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών και τη συσχέτιση αυτού με κυτταρολογικές και βιοχημικές παραμέτρους του πλευριτικού υγρού. Σκοπός του δεύτερου μέρους της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η στατιστική συσχέτιση του  $\Delta Y$  με κυτταρολογικούς και βιοχημικούς δείκτες των παραπνευμονικών συλλογών καθώς και η προγνωστική του αξία σε αυτές

*ΥΛΙΚΟ* Στο πρώτο μέρος της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 62 ασθενείς με υπεζωκοτικές συλλογές ποικίλης αιτιολογίας. Αρχικά μελετήθηκαν υπερηχογραφικά και στη συνέχεια παρακεντήθηκαν για τον προσδιορισμό κυτταρολογικών και βιοχημικών παραμέτρων του πλευριτικού υγρού. Στο δεύτερο μέρος της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 24 ασθενείς με ανεπίπλεκτες και επιπλεγμένες υπεζωκοτικές συλλογές. Το σύνολο των ασθενών υπεβλήθη σε υπερηχογραφική σάρωση και ακολούθως σε παρακέντηση προκειμένου να σταλούν οι απαραίτητες κυτταρολογικές και βιοχημικές εξετάσεις του πλευριτικού υγρού.

*ΜΕΘΟΔΟΙ* Πέντε συνεχείς υπερηχογραφικές εικόνες της υπεζωκοτικής συλλογής ελήφθησαν με εγκάρσια λήψη μεταξύ της 9<sup>ης</sup> και 10<sup>ης</sup> πλευράς και μια εικόνα με κάθετη λήψη της 10<sup>ης</sup> πλευράς και μετατράπηκαν σε εικόνα υψηλής ανάλυσης. Μετρήθηκε η μέση ηχογένεια όλων των εικονοστοιχείων της υπεζωκοτικής συλλογής και της 10<sup>ης</sup> πλευράς και ο δείκτης υποηχοϊκότητας ( $\Delta Y$ ) υπολογίστηκε με την ακόλουθη σχέση  $\Delta Y = \text{μέση ηχογένεια όλων των εικονοστοιχείων της 10<sup>ης</sup> / μέση ηχογένεια όλων των εικονοστοιχείων της υπεζωκοτικής συλλογής}$ .  $\Delta Y$  μεγαλύτερος από 1 υποδεικνύει την υποηχοϊκότητα της υπεζωκοτικής συλλογής. Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον έλεγχο one-sample Kolmogorov-Smirnov Test. Χρησιμοποιήθηκε επίσης απλή γραμμική παλινδρόμηση για την προσέγγιση μοντελοποίησης της σχέσης των μεταβλητών. Οι στατιστικές συσχετίσεις εκτιμήθηκαν ανά περίπτωση μεταβλητών με τις μεθόδους συσχέτισης Pearson's R και Spearman's  $\rho$  ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι κανονικότητας στην κατανομή τους. Για όλες τις αναλύσεις τιμή  $p \leq 0.05$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν το IBM SPSS 20.0 (IBM Corporation, San Diego, CA, US).

*ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ* Σε 63 ασθενείς με υπεζωκοτικές συλλογές ποικίλης αιτιολογίας η LDH, ο αριθμός των κυττάρων, το pH, τα εικονοστοιχεία της συλλογής (μέσος όρος) είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το δείκτη υποηχοϊκότητα. Στους 24 ασθενείς με παραπνευμονικές συλλογές η LDH, το pH, η γλυκόζη, η ADA, ο αριθμός των κυττάρων και το ποσοστό των πολυμορφοκυττάρων είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το δείκτη υποηχοϊκότητας. Παράλληλα, η διάρκεια παραμονής του θωρακοσωλήνα, οι ημέρες έως την απυρεξία όπως και οι ημέρες νοσηλείας συσχετίστηκαν με το δείκτη υποηχοϊκότητας.

*ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ* Η μελέτη αυτή εισήγαγε το  $\Delta Y$  ως ένα νέο δείκτη, που μπορεί να υποδηλώσει την ένταση της υποκείμενης φλεγμονής. Παράλληλα, ο  $\Delta Y$  φαίνεται να έχει αξία στον καθορισμό της έκβασης της νοσηλείας των ασθενών με παραπνευμονικές συλλογές.

# ABSTRACT

## Follow up of pleural effusions with imaging and biochemical markers

*Charalampos Varsamas*

Respiratory Medicine Department

School of Medicine – University of Thessaly

(Director: Prof. K.I.Gourgoulianis)

**OBJECTIVE:** In the first part of our study, we introduced a novel, quantitative ultrasound index, hypoechogenicity index (HI), for the objective evaluation of pleural effusion's echogenicity and its correlation with cytological and biochemical parameters of the pleural fluid. The aim of the second part of the study was to examine the potential correlation of HI with cytological and biochemical markers of parapneumonic effusions and its prognostic value.

**STUDY SUBJECTS:** In the first part of the study 62 patients with pleural effusions of various origins were included. Initially they were examined via thoracic ultrasound and then a paracentesis was performed for the definition of cytological and biochemical parameters of the pleural fluid. In the second part, 24 patients with uncomplicated and complicated parapneumonic pleural effusions were included. All patients underwent sonographic evaluation and paracentesis in order to assess the essential cytological and biochemical markers of the fluid.

**METHODS:** Five consequent images of the pleural effusion were retrieved through axial view between the 9<sup>th</sup> and the 10<sup>th</sup> rib and one from the 10<sup>th</sup> rib through coronal view and converted into the high-resolution tagged image file format. The mean echo levels of all pixels of the pleural effusion and of the 10<sup>th</sup> rib were counted, and the hypoechogenicity index (HI) was calculated according to the following formula:  $HI = \text{mean echo level of all pixels of the rib} / \text{mean}$

echo levels of all pixels of pleural effusion. HI greater than 1 indicated pleural effusion's hypoechogenicity. Normality was assessed via the one-sample Kolmogorov-Smirnov Test. Relationships were assessed via Pearson's R or Spearman's  $\rho$  correlation coefficients, where appropriate. Associations were assessed via simple linear regression; Curve estimation/Nonlinear regression was subsequently employed to determine the model that best fits the data. For all tests, a P value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. IBM SPSS 20.0 (IBM Corporation, San Diego, CA, USA).

*RESULTS:* Regarding the first cohort of our population, 63 patients with pleural effusions of various origins, LDH, total cell count, pH, mean effusion pixel were significantly correlated with hypoechogenicity index. Similarly, for the 24 patients with parapneumonic effusions, LDH, pH, glucose, ADA, total cell count and the percentage of neutrophils significantly correlated with the hypoechogenicity index. Additionally, the number of days needed for the pleural effusion's drainage via chest tube, the number of days until the patients were afebrile and the total duration of their hospitalization were also correlated with the hypoechogenicity index.

*CONCLUSION:* This study introduced HI as new index, which could demonstrate the inflammation density of pleural effusions. Hypoechogenicity index might have prognostic value for patients with parapneumonic effusions.

## Βιβλιογραφία

- [1] **Williams PL, Warwick R, Dyson M, et al. eds.** "Gray's Anatomy", *Edinburgh: Churchill Livingstone*, 1995.
- [2] **Murray IF, Nadel IA. eds.** "Textbook of Respiratory Medicine". *Philadelphia: Saunders*, 1988.
- [3] **Wang NS.** "Anatomy and physiology of the pleural space". *Clin Chest Med* 1985;6:3-16.
- [4] **Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N.** "Anatomy and Pathophysiology of the Pleura and Pleural Space". *Thorac Surg Clin* 2013;23(1):1-10.
- [5] **Lai-Fook SJ.** "Pleural mechanics and fluid exchange". *Physiol Rev* 2004;84:385-410.
- [6] **Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC.** "Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep visceral pleura". *Am J Anat* 1982;165:277-294
- [7] **Light RW, Lee WC, eds.** "Textbook of pleural diseases". *London, Arnold Publishers*, 2003:3-16.
- [8] **Lemos M, Pozo RM, Montes GS, et al.** "Organization of collagen and elastic fibers studied in stretch preparations of whole mounts of human visceral pleura". *Anat Anz* 1997;179:447-452.
- [9] **Antony VB, Sahn SA, Mossman B, et al.** "NHLBI workshop summaries. Pleural cell biology in health and disease". *Am Rev Respir Dis* 1992:1236-1239.
- [10] **Jones JS.** "The pleura in health and disease". *Lung* 2001;179:397-413.
- [11] **Jantz MA, Antony VB.** "Pathophysiology of the pleura". *Respiration* 2008;75:121-133.
- [12] **Kroegel C, Antony VB.** "Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy". *Eur Respir J* 1997;10:2411-2418.
- [13] **Lee YC, Knight DA, Lane KB, et al.** "Activation of proteinase-activated receptor-2 in mesothelial cells induces pleural inflammation". *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L734-740.
- [14] **Ohtsuka A, Yamana S, Murakami T.** "Localization of membrane-associated sialomucin on the free surface of mesothelial cells of the pleura, pericardium and peritoneum". *Histochem Cell Biol* 1997;107:441-447.

- [15] **Sassetti C, Van Zante A, Rosen SD.** "Identification of endoglycan, a member of the CD34/Podocalyxin family of sialomucins". *J Biol Chem* 2000;275:9001-9010.
- [16] **Niyonsaba F, Ogawa H, Nagaoka I.** "Human beta defensin 2 functions as a chemotactic agent for tumour necrosis factor-alpha-treated human neutrophils". *Immunology* 2004;111:273-281.
- [17] **Ashitani J, Mukae H, Nakazato M, et al.** "Elevated pleural fluid levels of defensins in patients with empyema". *Chest* 1998;113:788-794.
- [18] **Varano Della Vergiliana JF, Lansley S, Tan AL, et al.** "Mesothelial cells activate the plasma kallikrein-kinin system during pleural inflammation. *Biol Chem* 2011;392:633-642.
- [19] **Peng M-J, Wang NS, Vargas FS, et al.** "Subclinical surface alterations of human pleura". *Chest* 1994;106:351-353.
- [20] **Efrati P, Nir E.** "Morphological and cytochemical investigation of human mesothelial cells from pleural and peritoneal effusions. A light and electron microscopy study". *Isr J Med Sci* 1976;12:662-673.
- [21] **Willis BC, duBois RM, Borok Z.** "Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung". *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:377-382.
- [22] **Chilosi M, Poletti V, Zamo A, et al.** "Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis". *Am J Pathol* 2003;162:1495-1502.
- [23] **Lee YC, Lane KB, Zoia O, et al.** "Transforming growth factor-beta induces collagen synthesis without inducing IL-8 production in mesothelial cells". *Eur Respir J* 2003;22:197-202.
- [24] **Miserochi G.** "Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover". *Eur Respir J* 1997; 10:219-225.
- [25] **Miserochi G, Agostoni E.** "Contents of the pleural space". *J Appl Physiol* 1971;30:208-213.
- [26] **Noppen M, De Waele M, Li R, et al.** "Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage". *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1023-1026
- [27] **Agostoni E, D'Angelo E, Roncoroni G.** "The thickness of the pleural liquid". *Respir Physiol* 1968;5:1-13.



- [28] **Lai-Fook SJ, Kaplowitz M.** "Pleural space thickness in situ by light microscopy in five mammalian species". *J Appl Physiol* 1985;59:603-610.
- [29] **Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Bastacky J, et al.** "No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of the sheep". *J Appl Physiol* 1991;70:123-134.
- [30] **Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Licko V, et al.** "Protein egress and entry rates in pleural fluid and plasma in sheep". *J Appl Physiol* 1984;56:459-463.
- [31] **Miseroocchi G, Negrini D, Gonano C.** "Parenchymal stress affects interstitial and pleural pressures in *in situ* lung". *J Appl Physiol* 1991;71:1967-1972.
- [32] **Sahn SA, Willcox ML, Good Jr. JT, et al.** "Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications". *Lung* 1979;156:63-69.
- [33] **Miseroocchi G, Negrini D, Mortola JP.** "Comparative features of Starling- lymphatic interaction at the pleural level in mammals". *J Appl Physiol* 1984;56:1151-1156.
- [34] **Auckland K, Reed R.** "Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume". *Physiol Rev* 1993;73:1-78.
- [35] **Broaddus VC, Araya M, Carlton D.** "Developmental changes in pleural liquid protein concentration in sheep" *Am Rev Respir Dis* 1991;143:38-41.
- [36] **Zocchi L, Agostoni E, Cremaschi D.** "Electrocyte transport across the pleura of rabbits" *Respir Physiol* 1991;86.
- [37] **Rolf LL, Travis DM.** "Pleural fluid- plasma bicarbonate gradients in oxygentoxic and normal rats". *Am J Physiol* 1972;224:857-861.
- [38] **D'Angelo E, Heisler N, Agostoni E.** "Acid-base balance of pleural liquid in dogs" *Respir Physiol* 1979;37:137-149.
- [39] **George RB, Light RW, Matthay MA, et al.** "Mechanics of respiration" *Chest medicine: essentials of pulmonary and critical care medicine, 4<sup>th</sup> ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders 2005:1913-1960.
- [40] **Broaddus V, Light RW.** "Disorders of the pleura: general principles and diagnostic approach" *Textbook of respiratory medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders Company 1994;1:2145-2163.

- [41] **Fenn N.** "The pressure- volume diagram of the breathing mechanism". *Respiratory Physiology in Aviation. Rundolph Field USAF School of Aviation Medicine* 1954:19-27.
- [42] **Agostoni E.** "Mechanics of the pleural space". *Physiol Rev* 1972;52:57-128.
- [43] **Ward ME.** "Respiratory Mechanics". *Textbook of Respiratory Medicine . Philadelphia: W.B. Saunders Company* 1994;1:90-138.
- [44] **Akulian J, Yarmus L, Feller-Kopman D.** "The evaluation and clinical application of pleural physiology". *Clin Chest Med* 2013 Mar;34(1):11-19.
- [45] **Agostoni E, D' Angelo E.** "Pleural liquid pressure". *J Appl Physiol* 1991;71:393-403.
- [46] **Lee KF, Olak J.** "Anatomy and physiology of the pleural space". *Physiol Rev* 1972;52:57-128.
- [47] **Milik- Emily J, Henderson JA, Dolovich MB, et al.** "Regional distribution of inspired gas in the lung" *J Appl Physiol* 1966;21:749-759.
- [48] **Mitrouska I, Klimathianaki M, Sifakas NM.** "Effects of pleural effusion on respiratory function". *Can Respir J* 2004 Oct;11(7):499-503.
- [49] **Lai- Fook SJ, Rodarte JR.** "Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure". *J Appl Physiol* 1985 Mar;70(3):967-978.
- [50] **Buytendijk JH.** "Intraesophageal pressure and lung elasticity [thesis]". *Groningen, the Netherlands: University of Groningen* 1949.
- [51] **Dornhorst AC, Leathart GL.** "A method of assessing the mechanical properties of lungs and air passages". *Lancet* 1952;2:109-111.
- [52] **Cherniack RM, Farhi LE, Armstrong BW.** "A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man". *J Appl Physiol* 1955;8:203-211.
- [53] **Hedenstierna G.** "Esophageal pressure: Benefits and limitations". *Minerva Anesthesiol* 2012;78:959-966.
- [54] **Milic- Emili J, Mead J, Turner JM, et al.** "Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons". *J Appl Physiol* 1964;19:207-211.
- [55] **Petit JM, Milic- Emili G.** "Measurement of endoesophageal pressure". *J Appl Physiol* 1958;13:481-485.

- [56] **Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza Franco, et al.** “The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure”. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 Mar 1;189(5):520-531.
- [57] **Miseroocchi G, Negrini D.** “Pleural space: Pressures and fluid dynamics”. *The Lung. Scientific Foundations. Volume 1. New York. Raven Press.* 1997;1217-1225
- [58] **Hills BA.** “Graphite like lubrication of mesothelium by oligolamellar pleural surfactant”. *J Appl Physiol* 1992;73:1034-1039.
- [59] **Miseroocchi G, Venturoli D, Negrini D, et al.** “Model of pleural fluid turnover” *J Appl Physiol* 1993;75:1798-1806.
- [60] **Miseroocchi G.** “Mechanisms controlling the volume of pleural fluid and extravascular lung water”. *Eur Respir J* 2009 Dec;18(114):244-252.
- [61] **Parameswaran S, Brown LV, Ibbott GS, et al.** “Hydraulic conductivity, albumin reflection and diffusion coefficients of pig mediastinal pleura”. *Microvasc Res* 1999;58:114-127.
- [62] **Levick JR.** “Capillary-filtration absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors”. *Exper Physiol* 1991;76:825-857.
- [63] **Michel CC, Curry FE.** “Microvascular permeability” *Physiol Rev* 1999;79:703-761.
- [64] **Negrini D.** “Integration of capillary, interstitial and lymphatic function in the pleural space”. *Interstitial Connective Tissues and Lymphatics London, Portland Press* 1995;283-299.
- [65] **Wang NS.** “Anatomy of the pleura”. *Clin Chest Med* 1998;19:229-240
- [66] **Negrini D, Del Fabbro M, Gonano C, et al.** “Distribution of diaphragmatic lacunae” *J Appl Physiol* 1992;72:1166-1172.
- [67] **Negrini D, Ballard ST, Benoit JN.** “Contribution of lymphatic myogenic activity and of respiratory movements to pleural lymph flow”. *J Appl Physiol* 1994;76:1579-1585.
- [68] **Miseroocchi G, Negrini D, Mukenge S, et al.** “Liquid drainage through the peritoneal diaphragmatic surface”. *J Appl Physiol* 1989;66:1579-1585.
- [69] **Broaddus VC, Wiener- Kronish JP, Bertiaume Y, et al.** “Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep”. *J Appl Physiol* 1988;64:384-390.
- [70] **Wang NS.** “The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura”. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:12-20.

- [71] **Starling EH.** “On the absorption of fluids from the connective tissue spaces”. *J Physiol* 1896;19:312.
- [72] **Staub NC.** “Pulmonary edema”. *Physiol Rev* 1974;54:678-811.
- [73] **Kraft A, Weindel K, Ochs A, et al.** “Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease”. *Cancer* 1999;85:178-187.
- [74] **Bradshaw M, Mansfield A, Peikert T.** “The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion”. *Curr Oncol Rep* 2013;15:207-216.
- [75] **Giannou AD, Marazioti A, Spella M, et al.** “Mast cells mediate malignant pleural effusion formation”. *J Clin Invest* 2015;125:2317-2334.
- [76] **Leckie WJ, Tothill P.** “Albumin turnover in pleural effusions”. *Clin Sci* 1965;29:339-352.
- [77] **Erdmann AJ 3<sup>rd</sup>, Vaughan TR Jr, Brigham KL, et al.** “Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep”. *Circ Res* 1975;37:271-284.
- [78] **Broadus VC, Wiener- Kronish JP, Staub NC.** “Clearance of lung edema into the pleural space of volume-loaded anesthetized sheep”. *J Appl Physiol* 1990;68:2623-2630.
- [79] **Staub NC, Nagano H, Pearce ML.** “Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs”. *J Appl Physiol* 1967;22:227-240.
- [80] **Gee MH, Havill AM.** “The relationship between pulmonary perivascular cuff fluid and lung lymph in dogs with edema”. *Microvasc Res* 1980;19:209-216.
- [81] **Mackersie RC, Christensen J, Lewis FR.** “The role of pulmonary lymphatics in the clearance of hydrostatic pulmonary edema”. *J Surg Res* 1987;43:495-504.
- [82] **Joseph J, Strange C, Sahn SA.** “Pleural effusions in hospitalized patients with AIDS”. *Ann Intern Med* 1993;118:856-859.
- [83] **Prais D, Kuzmenko E, Amir J, Harel L.** “Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia”. *Pediatrics* 2008;128:e533-538.
- [84] **Quick CM, Venugopal AM, Dongaonkar RM, et al.** “First order approximation for the pressure-flow relationship of spontaneously contracting lymphagions”. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(5):H2144-2149.
- [85] **Hosking B, Makinen T.** “Lymphatic vasculature: a molecular perspective”. *Bioessays* 2007;29:1192-1202.
- [86] **Stewart PB.** “The rate of formation and lymphatic removal of fluid in pleural effusions”. *J Clin Invest* 1963;42:258-262.

- [87] **Collins TR, Sahn SA.** “Thoracocentesis. Clinical value, complications, technical problems and patient experience”. *Chest* 1987;91(6):817-822.
- [88] **Light RW, ed.** “Pleural diseases” 6<sup>th</sup> ed. *Philadelphia: Lipincott Williams &Wilkins*;2013.
- [89] **Marel M, Zrůstová M, Stasný B, et al.** “The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia”. *Chest* 1993;104(5):1486-1489.
- [90] **Light RW.** “Pleural effusions”. *Med Clin North Am.* 2011;95:1055–1070.
- [91] **Hooper C, Lee YC, Maskell N.** “Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010”. *Thorax* 2010 Aug;65 Suppl 2:ii4-17.
- [92] **Porcel JM, Light RW.** “Pleural effusions”. *Dis Mon.* 2013 Feb;59(2):29-57.
- [93] **Khan FY, Alsamawi M, Yasin M ,et al.** “Etiology of pleural effusion among adults in the state of Qatar: a 1-year hospital- based study”. *East Mediterr Health J* 2011;17:611–618.
- [94] **Utine GE, Ozcelik U, Kiper N, et al.** “Pediatric pleural effusions: etiological evaluation in 492 patients over 29 years”. *Turk J Pediatr* 2009;51:214–219.
- [95] **Jiménez D1, Díaz G, Gil D, et al.** “Etiology and prognostic significance of massive pleural effusions”. *Respir Med* 2005 Sep;99(9):1183-1187.
- [96] **Mishra E, Davies HE, Lee YC.** “Malignant pleural disease in primary lung cancer”. In: Spiro S, Janes S, Huber R, editors. “Thoracic malignancies”. *European respiratory monograph. 3rd edition. Sheffield (UK): European Respiratory Society Journals Ltd* 2009;318–55.
- [97] **Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al.** “The European mesothelioma epidemic”. *Br J Cancer* 1999;79(3–4):666–72.
- [98] **Yang H, Testa JR, Carbone M.** “Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis”. *Curr Treat Options Oncol* 2008;9(2–3):147–57.
- [99] **Koegelenberg CF, Diaconi AH, Bolligeri CT.** “Parapneumonic pleural effusion and empyema”. *Respiration* 2008;75(3):241–50.
- [100] **Davies HE, Lee YCG.** “Pleural effusion, empyema and pneumothorax”. In: Albert RK, Spiro S, Jett J, editors. “Clinical pulmonary medicine”. *3rd edition. Philadelphia:Elsevier* 2008;853–67.
- [101] **Marel M, Stanstny B, Melinova L, et al.** “Diagnosis of pleural effusion- experience with clinical studies 1986-1990”. *Chest* 1995;107:1598-1603
- [102] **Brims FJH, Davies HE, GaryLee YC.** “Respiratory chest pain: diagnosis and treatment”. *Med Clin North Am* 2010;94:217–232.

- [103] **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al.** “Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study”. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809–15.
- [104] **Anthonisen NR, Martin RR.** “Regional lung function in pleural effusions”. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:201-207.
- [105] **Dechman G, Mishima M, Bates JH.** “Assessment of acute pleural effusion in dogs by computed tomography”. *J Appl Physiol* 1994;76:1993–1998.
- [106] **Krell WS, Rodarte JR.** “Effects of acute pleural effusion on respiratory system mechanics in dogs». *J Appl Physiol* 1985;59:1458–1463.
- [107] **Sousa AS, Moll RJ, Pontes CF, et al.** “Mechanical and morphometrical changes in progressive bilateral pneumothorax and pleural effusion in normal rats”. *Eur Respir J* 1995;8:99–104.
- [108] **Wang JS, Tseng CH.** “Changes in pulmonary mechanics and gas exchange after thoracentesis on patients with inversion of a hemidiaphragm secondary to large pleural effusion”. *Chest* 1995;107:1610–1614.
- [109] **Wang LM, Cherng JM, Wang JS.** “Improved lung function after thoracocentesis in patients with paradoxical movement of a hemidiaphragm secondary to a large pleural effusion”. *Respirology* 2007;12:719–723.
- [110] **Thomas R, Jenkins S, Eastwood P.** “Physiology of breathlessness associated with pleural effusions”. *Curr Opin Pulm Med* 2015 Jul;21(4): 338–345.
- [111] **Kataoka H.** “Pericardial and pleural effusions in de-compensated chronic heart failure”. *Am Heart J* 2000;139(5):918-923.
- [112] **Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ.** “Does this patient have community-acquired pneumonia? diagnosing pneumonia by history and physical examination”. *JAMA* 1997;278(17):1440-1445.
- [113] **Dock W.** “Examination of the chest: Advantages of conducting and reporting it in English”. *Bull N Y Acad Med* 1973;49(7):575-582.
- [114] **Yernault JC, Bohadana AB.** “Chest percussion”. *Eur Respir J* 1995;8(10):1756-1760.
- [115] **Guarino JR, Guarino JC.** “Auscultatory percussion: a simple method to detect pleural effusion”. *J Gen Intern Med* 1994;9(2):71-74.
- [116] **Bernstein A, White FZ.** “Unusual physical findings in pleural effusion: intrathoracic manometric studies”. *Ann Intern Med* 1952;37(4):733-738.

- [117] **Wong CL, Holroyd- Leuc J, Straus SE.** “Does this patient have a pleural effusion?” *JAMA* 2009;301:309–317.
- [118] **PorcelJM.** “Pleural effusions from congestive heart failure”. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:689–697.
- [119] **Porcel JM, Vives M.** “Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions”. *Chest* 2003;124:978–983.
- [120] **Raj V, Kirke R, Bankart MJ, et al.** “Multidetector CT imaging of pleura: comparison of two contrast infusion protocols”. *Br J Radiol* 2011;84:796–799.
- [121] **Yilmaz U, Polat G, Sahin N, et al.** “UCT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease”. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63:17–22.
- [122] **Seely JM, Nguyen ET, Churg AM.** “Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology”. *Eur J Radiol* 2009;70:485–491.
- [123] **Metintas M, Ucgun I, Elbek O, et al.** “Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases”. *Eur J Radiol* 2002;41:1–9.
- [124] **Porcel JM, Pardina M, Alemán C, et al.** “Computed tomography scoring system for discriminating between parapneumonic effusions eventually drained and those cured only with antibiotics”. *Respirology* 2017 Aug;22(6):1199-1204.
- [125] **Duysinx B, Nguyen D, Louis R, et al.** “Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging”. *Chest* 2004;125:489–493.
- [126] **Duyxinx BC, Larock MP, Nguyen D, et al.** “18-FDG PET imaging in assessing exudative pleural effusions”. *Nucl Med Commun* 2006;27:971–976.
- [127] **Francis R, Segard T, Morandea L.** “Novel molecular imaging in lung and pleural diseases”. *Respirology* 2011;16:1173–1188.
- [128] **Owings MF, Kozak LJ.** “Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1996”. *Vital Health Stat 13* 1998;139:1–119.
- [129] **Havelock T, Teoh R, Laws D, et al.** “Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010”. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii61–ii76.
- [130] **Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, et al.** “Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions”. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:727–736.
- [131] **Puchalski JT, Argento AC, Murphy TE, et al.** “The safety of thoracentesis in patients with uncorrected bleeding risk”. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:336–341.

- [132] **Grogan DR, Irwin RS, Channick R, et al.** “Complications associated with thoracentesis. A prospective, randomized study comparing three different methods”. *Arch Intern Med* 1990;150:873–877.
- [133] **Raptopoulos V, Davis LM, Lee G, et al.** “Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis”. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:917-20.
- [134] **Heidecker J, Huggins JT, Sahn SA, et al.** “Pathophysiology of pneumothorax following ultrasound-guided thoracentesis”. *Chest* 2006;130:1173–1184.
- [135] **Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, et al.** “Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis”. *Arch Intern Med* 2010;170:332–339.
- [136] **Duncan DR, Morgenthaler TI, Ryu JH, et al.** “Reducing iatrogenic risk in thoracentesis: establishing best practice via experiential training in a zero risk environment”. *Chest* 2009;135:1315–1320.
- [137] **Wilcox ME, Chong CA, Stanbrook MB, et al.** “Does this patient have an exudative pleural effusion? The Rational Clinical Examination systematic review”. *JAMA* 2014; 311:2422–2431.
- [138] **Ragozzino MW, Greene R.** “Bilateral reexpansion pulmonary edema following unilateral pleurocentesis”. *Chest* 1991;99:506–508.
- [139] **Tarver RD, Broderick LS, Conces DJ Jr.** “Reexpansion pulmonary edema”. *J Thorac Imaging* 1996;11:198–209.
- [140] **Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boisselle P, et al.** Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1656–1661.
- [141] **Feller-Kopman D.** “Therapeutic thoracentesis: the role of ultrasound and pleural manometry”. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:312–318.
- [142] **Sahn SA.** “The diagnostic value of pleural fluid analysis”. *Semin Respir Crit Care Med* 1995;16:269–278.
- [143] **Villena V, Lopez-Encuentra A, Garcia-Lujan R, et al.** “Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis”. *Chest* 2004;125:156-159.
- [144] **Joseph J, Sahn SA.** “Thoracic endometriosis syndrome: New observations from an analysis of 110 cases”. *Am J Med* 1996;100:164–170.
- [145] **Doerr C, Allen M, Nichols FR, et al.** “Etiology of chylothorax in 203 patients”. *Mayo Clin Proc* 2005;80:867–870.
- [146] **Coe JE, Aikawa JK.** “Cholesterol pleural effusion”. *Arch Intern Med* 1961;108:763–774.



- [147] **Strange C, Allen ML, Freedland P, et al.** “Bilioleural fistula as a complication of percutaneous biliary drainage: Experimental evidence for pleural inflammation”. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:959–961.
- [148] **Nosanchuk JS, Naylor B.** “A unique cytologic picture in pleural fluid from patients with rheumatoid arthritis”. *Am J Clin Pathol* 1968;50:330–335.
- [149] **Stark DD, Shanes JG, Baron RL, et al.** “Biochemical features of urinothorax”. *Arch Intern Med* 1982;42:1503–1511.
- [150] **Sahn SA.** “The pleura”. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184–234.
- [151] **Light RW, Erozan YS, Ball WC.** “Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis”. *Arch Intern Med* 1973;132:854–860.. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973;63:88–92.
- [152] **Berger HW, Mejia E.** “Tuberculous pleurisy”. *Chest* 1973;63:88–92.
- [153] **Pettersson T, Riska H.** “Diagnostic value of total and differential leukocyte counts in pleural effusions”. *Acta Med Scand* 1981;210:129–135.
- [154] **Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL, et al.** “Recruitment of inflammatory cells to the pleural space chemotactic cytokines, IL8, and monocyte chemotactic peptide 1 in human pleural fluid”. *J Immunol* 1993;151:7216–7223.
- [155] **Antony VB, Sahn SA, Antony AC, et al.** “Bacillus Calmette- Guerin stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural spaces and in vitro”. *J Clin Invest* 1985;76:1514–1521.
- [156] **Nakamura Y, Ozaki T, Kamei T, et al.** “Factors that stimulate proliferation and survival of eosinophils in eosinophilic pleural effusion: relationship to granulocytes/macrophage colony stimulating factor, interleukin-5, and interleukin-5”. *Am Rev Cell Mol Biol* 1993;8:605–611.
- [157] **Rubins JB, Rubins HB.** “Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions: A prospective study”. *Chest* 1996;110:1271–1274.
- [158] **Mishra EK, Rahman NM.** “Factors influencing the measurement of pleural fluid pH”. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:353-357.
- [159] **Sahn SA.** “Pleural fluid pH in the normal state and in diseases affecting the pleural space”. *New York: Marcel Dekker* 1985:253–266.
- [160] **Heffner JE, Heffner JN, Brown LK.** “Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions”. *Chest* 2003;123:1887-1894.
- [161] **Good JT, Taryle DA, Maulitz RM, et al.** “The diagnostic value of pleural fluid pH”. *Chest* 1980;78:55–59.

- [162] **Sahn SA.** “Pathogenesis and clinical features of diseases associated with a low pleural fluid glucose”. *New York: Marcel Dekker* ;1985:267–285.
- [163] **Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J.** “Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions”. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:663-667.
- [164] **Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F.** “ Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma revisited. Report of 125 cases”. *Chest* 1993;104:1482-1485.
- [165] **Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J.** “Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies”. *Chest* 1989;104:1482-1485.
- [166] **Light RW, Rodriguez RM.** “Management of parapneumonic effusions”. *Clin Chest Med* 1998;19:373-382.
- [167] **Dodson WH, Hollingsworth JW.** “Pleural effusion in rheumatoid arthritis”. *N. Engl J Med* 1966;275:1337-1342.
- [168] **Light RW, Ball WC.** “Glucose and amylase in pleural effusions”. *JAMA* 1973;225:257-260.
- [169] **Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, et al.** “Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates”. *Ann Intern Med* 1972;77:507-513.
- [170] **Colice GL, Curtis A, Desauriers J, et al.** “Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence based guideline”. *Chest* 2000;118;1158-1171.
- [171] **Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S.** “Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients”. *Eur J Intern Med* 2010 Oct;21(5):419-23.
- [172] **Daniil ZD, Zintzaras E, Kiropoulos T.** “Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters”. *Eur Respir J* 2007 Nov;30(5):957-64.
- [173] **Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, et al.** “Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions”. *Chest* 2001;120:356-361.
- [174] **Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, et al.** “Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study”. *Eur Respir J* 2003;22:589-591.
- [175] **Jarvi OH, Kunnas RJ, Laitio MT, et al.** “The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions”. *Acta Cytol* 1972;16:152–157.
- [176] **Sahn SA.** “Malignant pleural effusions”. *Semin Respir Med* 1987;9:43–53.
- [177] **Naylor B, Schmidt RW.** “The case for exfoliative cytology of serous effusions”. *Lancet* 1964;1:711–712.
- [178] **Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH.** “The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy”. *Mod Pathol* 1994;7:665-668.

- [179] **Arnold DT, De Fonseka D, Perry S, et al.** “Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology”. *Eur Respir J*. 2018 Nov 8;52(5). pii: 1801254
- [180] **Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, et al.** “Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection”. *Thorax* 2011;66:658-662.
- [181] **Light RW.** “Update on tuberculous pleural effusion”. *Respirology* 2010;15:451-458.
- [182] **Light RW, MacGregor I, Lusinger PC, et al.** “Pleural effusion: The diagnostic separation of transudates and exudates”. *Ann Intern Med* 1972;77:507–513.
- [183] **Romero-Candeira S, Fernandez C, Martin C, et al.** “Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure”. *Am J Med* 2001;110:681-686.
- [184] **Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, et al.** “Solving the Light’s criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates”. *Respirology* 2012;17:721-726.
- [185] **Sahn SA.** “Getting the most from pleural fluid analysis”. *Respirology* 2012;17:270-277.
- [186] **Prakash UB, Reiman HM.** “Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases”. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-
- [187] **Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ.** “Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial”. *Lancet* 2003;361:1326-1330.
- [188] **Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al.** “Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010”. *Thorax* 2010;65 Suppl 2:ii54-60.
- [189] **Farr RF, Allisy- Roberts PJ.** “Physics for medical imaging”. *Imaging with Ultrasound* 1997;7:183-212.
- [190] **Curry TS, Dowdy JE, Murry RC.** “Christensen’s physics of diagnostic radiology”. *Ultrasound* 1990;20:323-371.
- [191] **Diacon AH, Theron J, Bolliger CT.** “Transthoracic ultrasound for the pulmonologist”. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:307-312.
- [192] **Havelock T, Teoh R, Laws D, et al.** “Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010”. *Thorax* 2010;65 (Suppl 2):ii61-76.
- [193] **Koh D, Burke S, Davis N, et al.** “Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications”. *Radiographics* 2002;22(1):e1.
- [194] **Vollmer I, Gayette A.** “Chest ultrasonography”. *Arch Bronconeumol* 2010;46(1):27-34.
- [195] **Mercer RM, Psallidas I, Rahman NM.** “Ultrasound in the management of pleural disease”. *Expert Rev Respir Med* 2017 Apr;11(4):323-331.

- [196] **Psallidas I, Piotrowska HEG, Yousuf A.** “Efficacy of sonographic and biological pleurodesis indicators of malignant pleural effusion (SIMPLE): protocol of a randomised controlled trial”. *BMJ Open Respir Res* 2017 Nov 20;4(1):e000225.
- [197] **Volpicelli G.** “Lung Ultrasound in Pneumothorax: The Continuing Need for Appropriate Use and Correct Interpretation”. *J Emerg Med* 2017 Aug;53(2):e25-e26.
- [198] **Husain LF, Hagopian L, Wayman D, et al.** “Sonographic diagnosis of pneumothorax”. *J Emerg Trauma Shock* 2012 Jan;5(1):76-81.
- [199] **Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al.** “The comet tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax”. *Intensive Care Med* 1999;25:383-388.
- [200] **Lichtenstein D, Meziere G, Lascols N, et al.** “The comet tail artifact: An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome”. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1640-1646.
- [201] **Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, et al.** “Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography”. *Radiology* 1994 Jun;191(3):681-684.
- [202] **Kocijancic I1, Vidmar K, Ivanovi-Herceg Z.** “Chest sonography versus lateral decubitus radiography in the diagnosis of small pleural effusions”. *J Clin Ultrasound* 2003 Feb;31(2):69-74.
- [203] **Sperandeo M, Filabozzi P, Varriale A, et al.** “Role of thoracic ultrasound in the assessment of pleural and pulmonary diseases”. *J Ultrasound* 2008;11:39–46.
- [204] **Zanobetti M, Poggioni C, Pini R.** “Can chest ultrasonography replace chest radiography for evaluation of acute dyspnea in the ED” *Am J Med Sci* 2008;335:7-15.
- [205] **Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, et al.** “Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography”. *Intensive Care Med* 2011;37:1488-1493.
- [206] **Hirsch JH, Rogers JV, Mack LA.** “Real time sonography of pleural opacities”. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:297-301.
- [207] **Diacon AH, Brutsche MH, Soler M.** “Accuracy of pleural puncture sites. A prospective comparison of clinical examination with ultrasound”. *Chest* 2003;123:436-441.
- [208] **Ravin CE.** “Thoracocentesis of loculated pleural effusions using grey scale ultrasonic guidance”. *Chest* 1977;71:686-688.
- [209] **Duncan DR, Morgenthaler TL, Ryu JH, et al.** “Reducing iatrogenic risk in thoracocentesis”. *Chest* 2009;135:1315-1320.
- [210] **Balik M, Plasil P, Waldauf P, et al.** “Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients”. *Intensive Care Med* 2006;32(2):318-321.

- [211] **Roch A, Bojan M, Michelet P, et al.** “Usefulness of ultrasonography in predicting pleural effusions >500 mL in patients receiving mechanical ventilation”. *Chest* 2005;127(1):224-232.
- [212] **Yang PC, Luh KT, Chang DB, et al.** “Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases”. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:29–33.
- [213] **Chian CF, Su WL, Soh LH, et al.** “Echogenic swirling pattern as a predictor of malignant pleural effusions in patients with malignancies”. *Chest* 2004;126(1):129-134.
- [214] **Varsamas C, Kalkanis A, Gourgoulianis KI.** “CT versus thoracic ultrasound for discriminating uncomplicated and complicated parapneumonic pleural effusions”. *Respirology* 2018 Feb;23(2):232.
- [215] **Chen CH, Chen W, Chen HJ, et al.** “Transthoracic ultrasonography in predicting the outcome of small-bore catheter drainage in empyemas or complicated parapneumonic effusions”. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Sep;35(9):1468-74.
- [216] **Chen KY, Liaw YS, Wang HC.** “Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema”. *J Ultrasound Med.* 2000 Dec;19(12):837-43.
- [217] **Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP.** “Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion”. *J Ultrasound Med.* 2001 Jun;20(6):597-604.
- [218] **Gottesman E, McCool FD.** “Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm”. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 May;155(5):1570-4.
- [219] **Qureshi NR1, Rahman NM, Gleeson FV.** “Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion”. *Thorax* 2009 Feb;64(2):139-143.
- [220] **Banaka I, Kaltsas G, Antoniou S, et al.** “Prognostic value of vascularity index for the diagnosis of autoimmune thyroid disease”. *JBR-BTR* 2011 Jul-Aug;94(4):185-190.
- [221] **Lim WS, Smith DL, Wise MP, et al.** “British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together”. *Thorax* 2015 Jul;70(7):698–700.
- [222] **Kalkanis A, Varsamas C, Gourgoulianis K.** “Correlation of pleural effusions' grayscale sonographic parameters with fluid's analysis results”. *J Thorac Dis* 2017 Mar;9(3):543-546.
- [223] **Heffner JE1, Brown LK, Barbieri C.** “Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis”. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Jun;151(6):1700-1708.
- [224] **Porcel JM.** “Pleural ultrasound for clinicians”. *Rev Clin Esp.* 2016 Nov;216(8):427-435.
- [225] **Chen HJ, Tu CY, Ling SJ.** “Sonographic appearances in transudative pleural effusions: not always an anechoic pattern”. *Ultrasound Med Biol* 2008 Mar;34(3):362-9.

- [226] **Lane AB, Petteys S, Ginn M.** “Clinical Importance of Echogenic Swirling Pleural Effusions”. *J Ultrasound Med* 2016 Apr;35(4):843-7.
- [227] **Chian CF, Su WL, Soh JL, et al.** “Echogenic swirling pattern as a predictor of malignant pleural effusions in patients with malignancies”. *Chest* 2004;126:129–134.
- [228] **Chen CH, Chen W, Chen HJ.** “Transthoracic ultrasonography in predicting the outcome of small-bore catheter drainage in empyemas or complicated parapneumonic effusions”. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Sep;35(9):1468-74.
- [229] **Strange C, Sahn SA.** “The definitions and epidemiology of pleural space infection”. *Semin Respir Infect* 1999;14: 3–8.
- [230] **Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, et al.** “Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia”. *Thorax* 2009;64: 592–97
- [231] **Sahn SA, Light RW.** “The sun should never set on a parapneumonic effusion”. *Chest* 1989;95:945-947.
- [232] **Sahn SA.** “Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema”. *Clin Infect Dis.* 2007 Dec 1;45(11):1480-6.
- [233] **Potts DE, Levin DC, Sahn SA.** “Pleural fluid pH in parapneumonic effusions”. *Chest* 1976;70:326-331.
- [234] **Potts DE, Taryle DA, Sahn SA.** “The glucose –Ph relationship in parapneumonic effusions”. *Arch Intern Med* 1978;138:1378-1380.
- [235] **Svigals PZ, Chopra A, Ravenel JG.** “The accuracy of pleural ultrasonography in diagnosing complicated parapneumonic pleural effusions”. *Thorax* 2017 Jan;72(1):94-95.
- [236] **Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, et al.** “Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema”. *Clin Radiol* 2000;55:542–547.
- [237] **Corcoran JP, Wrightson JM, Belcher E.** “Pleural infection: past, present, and future directions”. *Lancet Respir Med* 2015 Jul;3(7):563-577.
- [238] **Idell S, Girard W, Koenig KB, et al.** “Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space”. *Am Rev Respir Dis* 1991;144: 187–194.
- [239] **Tu CY, Hsu WH, Hsia TC.** “Pleural effusions in febrile medical ICU patients: chest ultrasound study”. *Chest* 2004 Oct;126(4):1274-1280.
- [240] **Maskell NA, Gleeson FV, Darby M.** “Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions”. *Chest* 2004 Dec;126(6):2022-2024.

- [241] **Shankar S, Gulati M, Kang M.** “Image-guided percutaneous drainage of thoracic empyema: can sonography predict the outcome?” *Eur Radiol* 2000;10(3):495-499.
- [242] **McLoud TC, Flower CD.** “Imaging the pleura: sonography, CT, and MR imaging”. *Am J Roentgenol* 1991;156(6):1145-1153.
- [243] **Psallidas I, Corcoran JP, Rahman NM.** “Management of parapneumonic effusions and empyema”. *Semin Respir Crit Care Med* 2014 Dec;35(6):715-722.
- [244] **Corcoran JP, Halifax R, Rahman NM.** “New therapeutic approaches to pleural infection”. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26(2):196–202.