

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Υδατικό οξυγόνο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(4):516-519
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(4):516-519

**A. Κοπιτοπούλου,
X. Δημητρόπουλος**

9η Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ
«Σωτηρία», Αθήνα

Aqueous oxygen

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
Πνευμονική υπέρταση
Υδατικό οξυγόνο

Υποβλήθηκε 29.9.2010

Εγκρίθηκε 15.11.2010

Είναι γνωστό ότι η χορήγηση οξυγόνου με μηχανικό αερισμό μπορεί να αποτύχει στη διόρθωση της υποξυγοναιμίας, αλλά και να προκαλέσει πνευμονική τοξικότητα λόγω της χρήσης εισπνεόμενων μιγμάτων με υψηλή συγκέντρωση σε οξυγόνο.¹ Το πρόβλημα αυτό είναι ακόμη πιο έκδηλο όταν στη συστηματική υποξυγοναιμία επιπροστεθεί τοπική ισχαιμία των ιστών, λόγω μειωμένης αιματικής ροής. Νέες μέθοδοι οξυγόνωσης αναζητούνται συνεχώς για την καλύτερη αντιμετώπιση των υποξυγοναιμικών ασθενών.

Η υπεροξυγοναιμία μπορεί να έχει θέση στην αντιμετώπιση της τοπικής ισχαιμίας των ιστών, αλλά οι διαθέσιμες μέθοδοι για την πρόκλησή της είναι μη πρακτικές. Μέχρι σήμερα, η μόνη εναλλακτική μέθοδος εμπλουτισμού του αίματος με οξυγόνο, εκτός από τον αερισμό με υψηλά μίγματα, βασίζεται στη διάχυση του οξυγόνου μέσω μιας τεχνητής φάσης αερίου-υγρού. Όμως, η μαζική μεταφορά οξυγόνου μέσω διάχυσης είναι εκ φύσεως αργή και απαιτεί σχετικά μεγάλη επιφάνεια επαφής των δύο αυτών φάσεων τόσο στους εξωσωματικούς όσο και στους ενδαγγειακούς οξυγονωτές.²⁻⁴ Οι συγκεκριμένες συσκευές, λοιπόν, είναι αναπόφευκτα ογκώδεις και υπάρχει το επί πλέον μειονέκτημα ότι η παρατεταμένη επαφή της εν λόγω μεγάλης επιφάνειας με το αίμα μπορεί να σχετιστεί με πλειάδα επιπλοκών.⁵⁻¹⁴

Για τους προαναφερθέντες λόγους, Αμερικανοί ερευνητές από την Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Detroit, με τη συνδρομή του Τμήματος Μηχανολογίας του Πανεπιστημίου του Michigan, ανέπτυξαν μια μέθοδο

χορήγησης οξυγόνου στο αίμα χωρίς τη δημιουργία φυσαλίδων.¹⁵ Το οξυγόνο είναι διαλυμένο σε μερικές πιέσεις 3 MPa έως και 10 MPa σε φυσιολογικά κρυσταλλοειδή διαλύματα, και ονομάζεται aqueous oxygen (ΑΟ, υδατικό οξυγόνο). Μπορεί να χορηγηθεί με μεγάλη ταχύτητα μέσω τριχοειδικών σωλήνων *in vitro* σε υγρά ξενιστών σε πίεση περιβάλλοντος.¹⁶⁻¹⁹ Η συγκέντρωση του οξυγόνου στο ΑΟ είναι 1-3 mL O₂/g, συγκέντρωση σημαντικά μεγαλύτερη της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου του αίματος. Καθώς δεν απαιτείται διάχυση μέσω αέριας-υγρής φάσης, η ταχεία διάλυση της ροής του ΑΟ στο υγρό του ξενιστή κατά την ταχεία ανάμιξη, τους οδηγεί σε αποτελεσματική οξυγόνωση υποξυγοναιμικών υγρών. Άρα, το ΑΟ είναι ένας συνδυασμός οξυγόνου και ύδατος σε υγρή φάση, που μπορεί να αναμιχθεί με το αίμα σε συνθήκες περιβάλλοντος για τη διόρθωση της υποξυγοναιμίας ή την πρόκληση υπεροξυγοναιμίας, με τη χρήση μικρού όγκου διαλύματος. Η συγκεκριμένη υπεροξυγοναιμική επαναιμάτωση εφαρμόζεται με ένα τυπικό εξωσωματικό κύκλωμα με χρήση ΑΟ.

Η χρήση του ΑΟ έχει μελετηθεί στην επαναιμάτωση ισχαιμικών περιοχών στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από αγγειοπλαστική, κυρίως σε πειραματικά μοντέλα αλλά και σε τέσσερις έως τώρα κλινικές μελέτες. Το υπερβαρικό οξυγόνο βελτιώνει την κοιλιακή λειτουργία και ελαττώνει την ιστική βλάβη όταν χορηγείται στο εξελισσόμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου.^{20,21} Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται εν μέρει στην ελάττωση του ιστικού οιδήματος και της παραγωγής υπεροξειδικών ριζών λιπιδίων, στη μεταβολή της έκφρασης της συνθετά-

σης του μονοξειδίου του αζώτου και στην αναστολή της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και της επακόλουθης απόφραξης της μικροκυκλοφορίας. Βέβαια, η χρήση θαλάμων υπερβαρικού οξυγόνου δεν είναι πρακτική για ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Με τη μέθοδο του ΑΟ, όπου εγχέεται αίμα αναμεμιγμένο με υδατικό οξυγόνο, επιτυγχάνεται τοπική υπεροξυγοναιμία. Σε πειραματικά μοντέλα, η ενδοστεφανιαία υπεροξυγοναιμική επαναιμάτωση με ΑΟ έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη μικροκυκλοφορία και τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και ότι ελαττώνει το μέγεθος του εμφράκτου όταν χορηγείται μετά από τη στεφανιαία επαναιμάτωση.^{15,22-24}

Η πρώτη πολυκεντρική κλινική μελέτη²⁵ απέδειξε ότι η ενδοστεφανιαία υπεροξυγοναιμική επαναιμάτωση είναι ασφαλής, τεχνικά εφικτή και καλά ανεκτή από τους ασθενείς μετά από τη διενέργεια πρωτογενούς διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής (ΔΣΑ) για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το εν λόγω αποτέλεσμα δικαιολόγησε και τη διεξαγωγή των υπόλοιπων μελετών.²⁶⁻²⁸ Δύο μικρές κλινικές μελέτες^{26,27} έδειξαν ότι η θεραπεία με ΑΟ σε ασθενείς με πρόσθιο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου βελτιώνει την αριστερή κοιλιακή λειτουργία και την ιστική αναδιαμόρφωση. Μια μεγαλύτερη πολυκεντρική προοπτική διπλή μελέτη²⁸ με 269 ασθενείς σχεδιάστηκε για να διαπιστωθεί κατά πόσον η υπεροξυγοναιμική επαναιμάτωση με ΑΟ θα βελτιώνει την κοιλιακή λειτουργικότητα και την αιματική ροή στη μικροκυκλοφορία, ή αν θα μείωνε το μέγεθος του εμφράκτου μετά από πρωτογενή ή ΔΣΑ διάσωσης για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα συμπεράσματα δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, καθώς δεν διαπιστώθηκε βελτίωση της τοπικής κινητικότητας του τοιχώματος, ηλεκτροκαρδιογραφική λύση της ανύψωσης του ST τμήματος, ή μείωση του τελικού μεγέθους του εμφράκτου. Κάποια πιθανή ωφέλεια διαπιστώθηκε σε μια υποομάδα ασθενών με πρόσθιο έμφραγμα, που έλαβαν τη θεραπεία σε χρονικό διάστημα <6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Εδώ, πρέπει να σημειωθεί ότι η εν λόγω μελέτη είχε αρκετούς περιορισμούς, περιλαμβανομένων του μικρού δείγματος, της συμπερίληψης ασθενών μέχρι και 24 ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, του γεγονότος ότι ένας αριθμός ασθενών δεν έλαβε την πλήρη έγχυση ΑΟ, διάρκειας 90 min, λόγω τεχνικών δυσκολιών, των προβλημάτων στην επανεκτίμηση των ασθενών στους 3 μήνες και του περιορισμένου σχεδιασμού της μελέτης. Επίσης, τονίζεται από τους συγγραφείς ότι η υπεροξυγοναιμική επαναιμάτωση –ή οποιαδήποτε άλλη μορφή συμπληρωματικής θεραπείας– μπορεί να μην έχει θέση στο κατώτερο έμφραγμα, καθώς από μελέτες προκύπτει ότι το τελικό μέγεθος του εμφράκτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΔΣΑ είναι τυπικά <10% της μάζας της αριστερής κοιλίας.

Πρόσφατα, μελετάται και χρήση του ΑΟ για την ανακούφιση της υποξαιμικής πνευμονικής υπέρτασης. Ενώ στην οξεία υποξία τα πνευμονικά αρτηριακά αγγεία συσπώνται, η παρατεταμένη έκθεση σε περιβάλλον με χαμηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου οδηγεί σε δομική αναδιαμόρφωση των συγκεκριμένων αγγείων με πάχυνση του τοιχωματικού και του έσω χιτώνα, καθώς και με εμφάνιση μυϊκού ιστού στα προτριχοειδικά αγγεία.²⁹ Ο συνδυασμός της πνευμονικής αγγειοσύσπασης και της αγγειακής αναδιαμόρφωσης με τον αυξημένο αιματοκρίτη οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση και σε επακόλουθη υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας.^{30,31} Είναι κοινά αποδεκτό ότι οι διαθέσιμες σήμερα θεραπείες για την πνευμονική υπέρταση, όπως η συνεχής χορήγηση οξυγόνου, η αγγειοδιασταλτική αγωγή με τη χρήση ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, προσταγλανδινών και οξειδίου του αζώτου και οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, είναι αποτελεσματικές μόνο σε συγκεκριμένες οξείες ή χρόνιες καταστάσεις.³² Έτσι, σχεδιάστηκε ένα πειραματικό μοντέλο για την εξέταση της υπόθεσης ότι η υποξαιμική πνευμονική υπέρταση μπορεί να μειωθεί μέσω της χορήγησης υπερβαρικού διαλύματος οξυγόνου απ' ευθείας στην πνευμονική κυκλοφορία.³³ Έντεκα μόσχοι υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία, μηχανικό αερισμό και μέση στερνοτομή. Καθετήρες για συνεχή μέτρηση πίεσης και ανάλυσης αερίων αίματος τοποθετήθηκαν στις καρωτιδικές και στις μηριαίες αρτηρίες, τον αριστερό και το δεξιό κόλπο και την πνευμονική αρτηρία, καθώς και ένας καθετήρας ροής γύρω από την πνευμονική αρτηρία. Μετά από τη μέτρηση των βασικών τιμών εφαρμόστηκε υποξικός αερισμός για 30 min, που ελάττωσε τη μέση αρτηριακή pO_2 από 285 ± 115 mmHg σε 46 ± 11 mmHg. Στη συνέχεια, χωρίς αλλαγή στον υποξικό αερισμό χορηγήθηκαν 3 mL/min υπερβαρικού ΑΟ απ' ευθείας στην πνευμονική αρτηρία για 30 min με συνεχή καταγραφή των μετρούμενων παραμέτρων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο υποξικός αερισμός αύξησε σημαντικά τη συστολική, τη διαστολική και τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, το λόγο της πνευμονικής/ συστηματικής πίεσης για τις συστολικές και τις μέσες τιμές και την πνευμονική αγγειακή αντίσταση, ενώ ελάττωσε την πνευμονική ροή αίματος. Η έγχυση ΑΟ μείωσε σημαντικά τις τιμές που αποκτήθηκαν με τον υποξικό αερισμό για τη συστολική, τη διαστολική και τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, το λόγο της πνευμονικής/ συστηματικής πίεσης για τις συστολικές και τις μέσες τιμές και την πνευμονική αγγειακή αντίσταση, ενώ αύξησε την πνευμονική ροή αίματος. Συμπερασματικά από τη σχετική μελέτη, η οξεία έγχυση υπερβαρικού διαλύματος ΑΟ στην πνευμονική αρτηρία αναστρέφει πλήρως τα αρνητικά αποτελέσματα της οξείας υποξίας στην πνευμονική κυκλοφορία. Φυσικά, και εδώ υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί, καθ' όσον μελετήθηκαν μόνο τα άμεσα αποτελέσματα της χορήγησης

ΑΟ σε μια οξεία φάση, όπου η πνευμονική υπέρταση δημιουργήθηκε τεχνητά μέσα σε 30 min υποξικού αερισμού. Επίσης, παρά την εμφανή ωφέλεια του ΑΟ πειραματικά στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, δεν πρέπει να λησμονείται η πιθανότητα παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου κατά την ενδαγγειακή χορήγησή του.

Τα πρώτα πειραματικά και κλινικά δεδομένα για τη χρήση του ΑΟ στην επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μετά από αγγειοπλαστική σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι διφορούμενα. Απαιτείται η εκπόνηση μεγαλύτερων μελετών για να διαπιστωθεί κατά πόσον η υπεροξυγοναιμική

επαναιμάτωση θα βελτιώσει την κοιλιακή λειτουργικότητα ή την κλινική έκβαση στο πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όσον αφορά στη χρήση του ΑΟ σε πνευμονική υπέρταση, τα θετικά αποτελέσματα από το προαναφερθέν πειραματικό μοντέλο συγκλίνουν στη διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών σε πιο βαριές και χρόνιες καταστάσεις. Έτσι, θα μπορούσε να εκτιμηθεί και πιθανή κλινική αξιοποίηση αυτής της νέας τεχνολογίας. «Αν τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στην οξεία υποξία επιβεβαιωθούν σε ένα μοντέλο χρόνιας υποξίας, θα πρέπει να αξιολογηθεί η πιθανή κλινική εφαρμογή με τη χορήγηση του υπεροξικού διαλύματος στην πνευμονική κυκλοφορία μέσω μιας απλής κεντρικής φλεβικής γραμμής».³³

ABSTRACT

Aqueous oxygen

A. KOPITOPOULOU, C. DIMITROPOULOS

9th Department of Respiratory Medicine, "Sotiria" Chest Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(4):516–519

Administration of oxygen (O₂) by ventilation may either fail to correct arterial hypoxemia or be limited by its potential for pulmonary toxicity at high inspired O₂ concentrations. High levels of hyperoxemia may have utility in the treatment of regional tissue ischemia, but current methods for its implementation are impractical. Researchers have recently developed a bubbleless method for introducing O₂ into the bloodstream, namely aqueous oxygen (AO). The concentration of O₂ in AO is 1 to 3 mL O₂/g, which is an order of magnitude greater than the O₂ carrying capacity of blood. Rapid dilution of the AO effluent with the host liquid results in efficient oxygenation of hypoxemic liquids. The use of AO has been studied in the reperfusion of ischemic regions after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction, mostly in animal models but also in four clinical trials, while its use for the relief of hypoxemic pulmonary hypertension is also being investigated. The primary experimental and clinical data related to AO use in myocardial reperfusion after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction are contradictory. As for its use in pulmonary hypertension, the data from the first experimental model justify further research in more severe and chronic situations.

Key words: Acute myocardial infarction, Aqueous oxygen, Pulmonary hypertension

Βιβλιογραφία

- HUBER GL, DRATH DB. Pulmonary oxygen toxicity. In: Gilbert DL (ed) *Oxygen and living processes: An interdisciplinary approach*. Springer-Verlag, New York, 1981:273–357
- STINKENS D, HIMPE D, THYSSEN P, DE BAKKER A, SMETS W, BORMS S ET AL. Clinical evaluation of the oxygenation capacity and controllability of 15 commercially available membrane oxygenators during alpha-stat regulated hypothermic cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1996, 11:471–480
- VOORHEES ME, BRIAN BF 3rd. Blood-gas exchange devices. *Int Anesthesiol Clin* 1996, 34:29–45
- SIM KM, EVANS TW, KEOGH BF. Clinical strategies in intravascular gas exchange. *Artif Organs* 1996, 20:807–810
- VAN OEVEREN W, KAZATCHKINE MD, DESCAMPS-LATSCHA B, MAILLET F, FISCHER E, CARPENTIER A ET AL. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass: A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 89:888–899
- MARTIN W, McQUISTON AM, TWEDDEL AC, WHEATLEY DJ. Quantification of extracorporeal white cell and platelet deposition in cardiopulmonary bypass: Comparison of membrane and bubble oxygenators. *Nucl Med Commun* 1996, 17:378–384
- FUKUTOMI M, KOBAYASHI S, NIWAYA K, HAMADA Y, KITAMURA S. Changes in platelet, granulocyte, and complement activation during cardiopulmonary bypass using heparin-coated equipment. *Artif Organs* 1996, 20:767–776
- URLESBERGER B, ZOBEL G, ZENZ W, KUTTNIG-HAIM M, MAURER U, REITERER F ET AL. Activation of the clotting system during extracorporeal membrane oxygenation in term newborn in-

- fants. *J Pediatr* 1996, 129:264–268
9. FORTENBERRY JD, BHARDWAJ V, NIEMER P, CORNISH JD, WRIGHT JA, BLAND L. Neutrophil and cytokine activation with neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1996, 128:670–678
 10. DE SANCTIS JT, BRAMSON RT, BLICKMAN JG. Can clinical parameters help reliably predict the onset of acute intracranial hemorrhage in infants receiving extracorporeal membrane oxygenation? *Radiology* 1996, 199:429–432
 11. BUTCH SH, KNAFL P, OBERMAN HA, BARTLETT RH. Blood utilization in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenated therapy. *Transfusion* 1996, 36:61–63
 12. MARTIN W, CARTER R, TWEDDEL A, BELCH J, EL-FIKY M, McQUIS-
TON AM ET AL. Respiratory dysfunction and white cell activation following cardiopulmonary bypass: Comparison of membrane and bubble oxygenators. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996, 10:774–783
 13. DE SOMER D, FOUBERT L, VANACKERE M, DUJARDIN D, DELANGHE J, VAN NOOTEN G. Impact of oxygenator design on hemolysis, shear stress, and white blood cell and platelet counts. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996, 10:884–889
 14. MELLGREN K, SKOGBY M, JÄRNÅS A, FRIBERG LG, WADENVIK H, MELLGREN G. Platelet activation and degradation in an experimental extracorporeal system. A comparison between a silicone membrane and a hollow-fibre oxygenator. *Perfusion* 1996, 11:383–388
 15. SPEARS JR, WANG B, WU X, PRCEVSKI P, JIANG AJ, SPANTA AD ET AL. Aqueous oxygen: A highly O₂-supersaturated infusate for regional correction of hypoxemia and production of hyperoxemia. *Circulation* 1997, 96:4385–4391
 16. SPEARS JR. *Method and apparatus for delivering oxygen into blood*. US Patent no 5407426, 1995
 17. SPEARS JR. Advances in the management of respiratory failure. Aqueous preparations of oxygen. *ASAIO J* 1996, 42:196–198
 18. SPEARS JR, JIANG AJ, WU X, WANG B, PRCEVSKI P, SPANTA A ET AL. Intraaortic infusion of oxygen in a rabbit model. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29(Suppl A):317A
 19. BRERETON GJ, CRILLY RJ, SPEARS JR. Nucleation in small capillary tubes. *Chem Phys* 1998, 230:253–265
 20. STERLING DL, THORNTON JD, SWAFFORD A, GOTTLIEB SF, BISHOP SP, STANLEY AW ET AL. Hyperbaric oxygen limits infarct size in ischemic rabbit myocardium *in vivo*. *Circulation* 1993, 88:1931–1936
 21. THOMAS MP, BROWN LA, SPONSELLER DR, WILLIAMSON SE, DIAZ JA, GUYTON DP. Myocardial infarct size reduction by the synergistic effect of hyperbaric oxygen and recombinant tissue plasminogen activator. *Am Heart J* 1990, 120:791–800
 22. SPEARS JR, HENNEY C, PRCEVSKI P, XU R, LI L, BRERETON GJ ET AL. Aqueous oxygen hyperbaric reperfusion in a porcine model of myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2002, 14:160–166
 23. SPEARS JR, PRCEVSKI P, XU R, LI L, BRERETON G, DICARLI M ET AL. Aqueous oxygen attenuation of reperfusion microvascular ischemia in a canine model of myocardial infarction. *ASAIO J* 2003, 49:716–720
 24. SPEARS JR, PRCEVSKI P, JIANG A, BRERETON GJ, VANDER HEIDE R. Intracoronary aqueous oxygen perfusion, performed 24 hours after the onset of postinfarction reperfusion, experimentally reduces infarct size and improves left ventricular function. *Int J Cardiol* 2006, 113:371–375
 25. DIXON SR, BARTORELLI AL, MARCOVITZ PA, SPEARS R, SHUKRI D, GRINBERG I ET AL. Initial experience with hyperoxemic reperfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: Results of a pilot study utilizing intracoronary aqueous oxygen therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:387–392
 26. WARDA HM, BAX JJ, BOSCH JG, ATSMAS DE, WOUTER JUKEMA J, VANDER WALL EE ET AL. Effect of intracoronary aqueous oxygen on left ventricular remodeling after anterior wall ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006, 96:22–24
 27. TRABATTONI D, BARTORELLI AL, FABBIOCCHI F, MONTORSI P, RAVAGNANI P, PEPI M ET AL. Hyperoxemic perfusion of the left anterior descending coronary artery after primary angioplasty in anterior ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006, 67:859–865
 28. O'NEILL WW, MARTIN JL, DIXON SR, BARTONELLI AL, TRABATTONI D, OEMRASWSINGH PV ET AL. Acute myocardial infarction with hyperoxemic therapy (AMIHOT): A prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50:397–405
 29. HISLOP A, REID L. New findings in pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Br J Exp Pathol* 1976, 57:542–554
 30. COMO AF, MILANO G, SAMAJA M, TOZZI P, VON SEGESSER LK. Chronic hypoxia: A model for cyanotic congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 124:105–112
 31. COMO AF, MILANO G, MOREL S, TOZZI P, GENTON CY, SAMAJA M ET AL. Hypoxia: Unique myocardial morphology? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004, 127:1301–1308
 32. GIBBS JS. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001, 86(Suppl 1):11–113
 33. CORNO A, BOONE Y, MALLABIABARRENA I, AUGSTBURGER M, VON SEGESSER LK. Aqueous oxygen: The solution to relief hypoxic pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004, 26:301–305

Corresponding author:

C. Dimitropoulos, 9th Department of Respiratory Medicine, "Sotiria" Chest Hospital for Chest Diseases, 152 Mesogeion Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: xdimitr@yahoo.com