

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 72 • Τεύχος 2
Απρίλιος – Ιούνιος 2006

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	89	Η αναιμία της χρόνιας νόσου <i>Ε. Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη</i>
	97	Περιεγχειρητική προστασία του εγκεφάλου <i>Γ. Τσαούση, Μ. Γιαννάκου-Πεφτουλίδου</i>
	109	Περί του φυσιολογικού ύπνου, των διαταραχών του ύπνου στην άνοια Alzheimer και συστάσεις για την αντιμετώπιση αυτών <i>Φ.Κ. Γραμματικός, Α.Π. Σιάμκουρη</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	114	Φυματίωση σε υποβαλλομένους σε θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες παρά τη λήψη αντιφυματικής χημειοπροφύλαξης <i>Α. Σιγλετίδης, Α. Σέττας, Δ. Σπυράτος, Δ. Χλωρός, Δ. Πατάκας</i>
	121	Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα στη Β. Ελλάδα τα έτη 1990-2003 <i>Φ. Καμάρια, Α. Παπαλεξανδρή, Δ. Κολοκοτρώνη, Α. Κανσουζίδου</i>
	126	Κάπνισμα και ρύπανση αυξάνουν το εκπνεόμενο μονοξείδιο του άνθρακα σε πωλητές περιπτέρων <i>Α. Σιγλετίδης, Δ. Χλωρός, Θ. Κωνσταντινίδης, Α. Τσιότσιος, Δ. Μελάς, Μ. Πετρακάκης, Α. Κελέσης, Ο. Καϊάφα, Σ. Καουρή, Α. Καραμανλίδης, Δ. Καλκάνης, Α. Αθανασιάδης, Κ. Γεροντζιάφα, Ε. Ζώη, Θ. Κανταρά</i>
	132	Η νοσηρότητα του ελληνικού πληθυσμού από λείσμανιαση κατά την περίοδο 1979-1998 <i>Θ. Δαρδαβέσης, Α. Γωγάκος, Ε. Τσεπεντζή, Ι. Γεωργουβιά, Ε. Στεφανή</i>
	144	Επίδραση βραχυχρόνιας χορήγησης χοριακής γοναδοτροπίνης στις λειτουργικές ιδιότητες γαστροκνημίου μυός σε θήλειες ενήθους επίμυς <i>Β. Στεργίου-Μιχαηλίδου, Κ. Καλλαράς, Ο. Γκίμπα-Τζιαμπίρη</i>
<i>Επίκαιρο θέμα</i>	151	Ο ρόλος των χημειοκινών στις νεφρικές παθήσεις <i>Β. Ράικου</i>
<i>Ενδιαφέρονσα περίπτωση</i>	155	Εγκολεασμός λεπτού εντέρου σε ενήλικες λόγω μεταστατικής νόσου <i>Χ. Σπυρίδης, Α. Καμπαρούδης, Α. Ντίνας, Α. Παπανικολάου, Θ. Γερασιμίδης</i>

Helliniki Iatriki

Volume 72 • No 2
April – June 2006

Contents

<i>Brief reviews</i>	89	Anaemia of chronic disease <i>Ioannidou-Papagiannaki E.</i>
	97	Perioperative protection of the brain <i>Tsaousi G, Yannacou-Peftoulidou M.</i>
	109	Normal sleep and sleep disorders in Alzheimer's dementia <i>Grammaticos P, Siamkouri A.</i>
<i>Investigative papers</i>	114	Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis <i>Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D.</i>
	121	Tuberculous meningitis in Northern Greece during the years 1990-2003 <i>Kamaria F, Papalexandri A, Kolokotroni D, Kansouzidou A.</i>
	126	Smoking and pollution increase the expired carbon monoxide in kiosk workers <i>Sichletidis L, Chloros D, Konstantinidis Th, Tsiotsios A, Melas D, Petrakakis M, Kelesis A, Kaiafa O, Kaouri S, Karamanlidis A, Kalkanis D, Athanasiadis L, Gerontziafa K, Zoi E, Kantara Th.</i>
	132	The morbidity of the Greek population due to leishmaniasis during the period 1979-1998 <i>Dardavessis Th, Gogakos A, Tsepkentzi E, Georgouvia I, Stefani E.</i>
	144	Effects of short-term administration of human chorionic gonadotropin on the functional properties of gastrocnemius muscle in adult female rats <i>Stergiou-Michailidou V, Kallaras K, Guiba-Tziampiri O.</i>
<i>Annotation</i>	151	The role of chemokines in renal disease <i>V. Raikou</i>
<i>Case report</i>	155	Intussusception of the small bowel in the elderly secondary to malignant metastases <i>Spiridis Ch, Kambaroudis A, Ntinis A, Papanikolaou A, Gerasimidis Th.</i>

Η αναιμία της χρόνιας νόσου

Ελισσάβετ Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη

Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η αναιμία της χρόνιας νόσου ανευρίσκεται σε μια ποικιλία φλεγμονωδών καταστάσεων, περιλαμβανομένων των λοιμώξεων, των ρευματολογικών νοσημάτων και του καρκίνου. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και εμπλέκονται σ' αυτή, διαταραχές της προσφοράς του σιδήρου προς τους ερυθροβλάστες, ελάττωση του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων, αναστολή της ερυθροποίησης, και σχετική ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης σε σχέση με το επίπεδο της αναιμίας. Στην παθογένεια της αναιμίας συμμετέχουν οι κυτταροκίνες καθώς και ένα νέο μόριο, η εψιδίνη, που φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνισή της. Η αναιμία της χρόνιας νόσου είναι συνήθως μία ήπια έως μέτρια νορμοκυτταρική, νορμόχρωμη αναιμία και χαρακτηρίζεται από ελάττωση των επιπέδων σιδήρου του ορού και της ολικής ικανότητας του ορού να δεσμεύει σίδηρο, με ταυτόχρονη ύπαρξη φυσιολογικών ή αυξημένων αποθηκών σιδήρου. Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων δεν αυξάνεται ικανοποιητικά σε σχέση με το επίπεδο της αναιμίας, καταδεικνύοντας ότι η αναιμία είναι κατά κύριο λόγο μια υποπλαστική αναιμία. Σε ποσοστό περίπου 30% των ασθενών η αναιμία μπορεί να είναι

σοβαρή και ο μέσος όγκος ερυθρών ελαττωμένος, μερικές φορές μάλιστα σημαντικά. Η διάγνωσή της είναι συχνά δύσκολη και ο καλύτερος τρόπος προσέγγισής της, τουλάχιστον προκαταρκτικά, είναι να καθορίσουμε μια αναιμία υποπλαστική (χαμηλός αριθμός ΔΕΚ), με χαμηλά επίπεδα σιδήρου και τρανσφερίνης ορού, σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα φεριττίνης, στα πλαίσια μιας συστηματικής, συνήθως φλεγμονώδους νόσου. Απαιτείται λεπτομερής έρευνα για τη διάγνωση του υποκειμένου νοσήματος καθώς και αποκλεισμός άλλων αιτιών αναιμίας που συχνά συνυπάρχουν κατά την πορεία των συστηματικών νοσημάτων. Η καλύτερη θεραπεία της αναιμίας χρόνιας νόσου είναι η διόρθωση του υποκειμένου νοσήματος. Προτεραιότητα επίσης πρέπει να δοθεί στη διόρθωση παραγόντων που πιθανόν συμμετέχουν στην πρόκληση της αναιμίας, όπως της σιδηροπενίας. Πολλές μελέτες έχουν δείξει υψηλό ποσοστό απάντησης στη χορήγηση της ερυθροποιητίνης. Χορήγηση σιδήρου ενδείκνυται ακόμη και σε περιπτώσεις ύπαρξης ικανοποιητικών αποθεμάτων, με σκοπό την υπερπήδηση της λειτουργικής ανεπάρκειας του σιδήρου. *Ελλην Ιατρ 2006, 72: 89 - 96.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρατήρηση ότι η αναιμία συχνά συνοδεύει τα συστηματικά νοσήματα οδήγησε στον καθορισμό μιας ιδιαίτερης κλινικής και εργαστηριακής οντότητας, που ονομάστηκε 'Αναιμία της Χρόνιας Νόσου' (ΑΧΝ) και είναι γνωστή με την ονομασία αυτή για περισσότερο από 50 χρόνια. Περιγράφηκε αρχικά σε χρόνιες λοιμώξεις και θεωρήθηκε ότι οφείλεται σε αναστολή της προσφοράς του σιδήρου προς τα κύτταρα της ερυθράς σειράς¹.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η ΑΧΝ μπορεί να ανευρίσκεται σε μια ποικιλία φλεγμονωδών καταστάσεων, περιλαμβανομένων των λοιμώξεων, των ρευματολογικών νοσημάτων και του καρκίνου· η πρόοδος που έχει γίνει τα τελευταία 15 χρόνια στην κατανόηση της παθογένειάς της οδήγησε στην αναγνώριση ενός πιο εκτεταμένου πεδίου συσχετίσεων^{2,3}. Σύνδρομο παρόμοιο ή ταυτόσημο με την ΑΧΝ παρατηρούνται σε βαρέως πάσχοντες σε μονάδες εντατικής θεραπείας⁴ και σε ασθενείς

Πίνακας 1. Αίτια της αναιμίας χρόνιας νόσου

Αναστολή της χρήσης σιδήρου από τα ερυθροκύτταρα
 Ελάττωση της επιβίωσης των ερυθροκυττάρων
 Άμεση αναστολή της ερυθροποίησης
 Σχετική ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης

μετά από χειρουργικές επεμβάσεις⁵ ή σοβαρά τραύματα⁶. Η αιτιολογία της AXN είναι πολυπαραγοντική και εμπλέκονται σ' αυτή, διαταραχές της χρησιμοποίησης του σιδήρου, ελάττωση του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων, αναστολή της αιμοποίησης και σχετική ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης σε σχέση με το επίπεδο της αναιμίας (Πίν. 1). Επί πλέον σήμερα έχει καθορισθεί καλύτερα ο ρόλος των κυτταροκινών καθώς και ενός νέου μορίου, της εψιδίνης, στην παθογένεια της AXN και έχουν γίνει πρόοδοι, τόσο στη διάγνωση, όσο και στην αντιμετώπισή της.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η AXN είναι συνήθως μία ήπια έως μέτρια νορμοκυτταρική, νορμόχρωμη αναιμία (επίπεδα αιμοσφαιρίνης άνω των 10 g/L) και χαρακτηρίζεται από ελάττωση των επιπέδων σιδήρου του ορού και της ολικής ικανότητας του ορού να δεσμεύει σίδηρο (Total iron-binding capacity), με ταυτόχρονη ύπαρξη φυσιολογικών ή αυξημένων αποθηκών σιδήρου, που καθορίζονται με τη μέτρηση της φερριτίνης του ορού ή με τη χρώση των κοκκίων σιδήρου του μυελού των οστών (χρώση Prussian blue). Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων δεν αυξάνεται ικανοποιητικά σε σχέση με το βαθμό της αναιμίας, καταδεικνύοντας ότι η AXN είναι κατά κύριο λόγο μια «υποπλαστική αναιμία». Σε ποσοστό περίπου 30% των ασθενών η αναιμία μπορεί να είναι σοβαρή, και ο μέσος όγκος ερυθρών ελαττωμένος, μερικές φορές μάλιστα σημαντικά.

Η AXN είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες αναιμίας και αναφέρεται ως η πιο συχνή αναιμία μετά την σιδηροπενική.⁷ Οι Cash and Sears μελέτησαν τους φακέλους όλων των αναιμικών ασθενών που νοσηλεύθηκαν σε δημόσιο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια δύο μηνών. Από τους 172 ασθενείς με αναιμία στους οποίους αποκλείστηκε η ύπαρξη αιμορραγικών ή αιμολυτικών καταστάσεων και αιματολογικών κακοηθειών οι 90 (ποσοστό 52%) πληρούσαν τα κριτήρια της AXN.⁸

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Πρώιμες μελέτες τονίζουν το ρόλο του σιδήρου στην παθογένεια της AXN⁴. Ενδοπεριτοναϊκή έγχυση λιποπολυσακχαρίδης από *Escherichia coli* σε επίμυες προκαλεί σημαντική ελάττωση της απορρόφησης σιδήρου (⁵⁹Fe) σε χρονικό διάστημα 96 ωρών, σε σύγκριση με επίμυες μάρτυρες.⁹ Επί πλέον αποδείχθηκε ότι η ενδοτοξίνη προκαλεί ελάττωση του χρόνου ημίσειας ζωής του ραδιενεργού σιδήρου στον ορό¹⁰. Άλλες μελέτες απέδειξαν ότι δεν υπάρχει διαταραχή στην ενσωμάτωση του σιδήρου στα ερυθροκύτταρα και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η φλεγμονή φαίνεται να προκαλεί διαταραχή στην ελευθέρωση του σιδήρου από τις θέσεις αποθήκευσής του, με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων σιδήρου στο πλάσμα και κατ' επέκταση ελάττωση του σιδήρου που προσφέρεται για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης.¹⁰

Διάφορες υποθέσεις υπάρχουν που προσπαθούν να εξηγήσουν τη διαταραχή της προσφοράς του σιδήρου στην AXN, όπως η ελάττωση των υποδοχέων της τρανσφερίνης, τόσο του ορού όσο και των ερυθροβλαστών^{11,12} που βρέθηκε σε ασθενείς με AXN ή η αύξηση της λακτοφερίνης των ουδετερόφιλων ή η αύξηση της σύνθεσης της αποφεριτίνης που οδηγούν σε λίμναση και παδύγηση του σιδήρου στις αποθήκες του, με αποτέλεσμα να μη είναι διαθέσιμος για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης.¹³⁻¹⁵

Η εψιδίνη, που αρχικά καθορίστηκε ως ένας αντιμικροβιακός παράγοντας, φαίνεται να παίζει ρόλο στην AXN. Υπερέκφραση της εψιδίνης σε επίμυες οδήγησε σε θανατηφόρα αναιμία, ελαττώνοντας την απορρόφηση του σιδήρου και αυξάνοντας την αποθήκευση του στο δίκτυοενδοθηλιακό σύστημα. Επειδή η εψιδίνη αυξάνεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως διαπιστώθηκε από πειράματα σε επίμυες, και μπορεί να προκαλέσει πολλές από τις διαταραχές της κινητικής του σιδήρου που παρατηρούνται στην AXN, θεωρείται ότι μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της.^{16,17}

Θεωρητικά, η αναιμία που προκαλείται από αναστολή της επαναχρησιμοποίησης του σιδήρου μπορεί να γίνει πιο σοβαρή όταν συνυπάρχει ελάττωση του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων. Χορήγηση ενδοτοξίνης σε επίμυες προκαλεί ελάττωση του χρόνου ημίσειας ζωής των ερυθρών¹⁸, και μία ήπια βράχυνση του χρόνου ημίσειας ζωής των ερυθροκυττάρων έχει βρεθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με AXN¹⁹.

Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι η ελάττωση της ζωής των ερυθρών είναι ήπια και δεν μπορεί να ευθύνεται για το επίπεδο της αναιμίας που παρατηρείται στους περισσότερους ασθενείς, ακόμη και σε συνδυασμό με μια ελάττωση των προγονικών κυττάρων της ερυθράς σειράς.¹⁹ Είναι πιθανόν ότι και άλλοι αιμοποιητικοί παράγοντες δεν είναι λειτουργικοί στην AXN. Πιστεύεται επίσης, ότι πολλές από τις διαταραχές στην κινητική του σιδήρου προκαλούνται από τις αλλαγές της αιμοποίησης.

Δύο καλά τεκμηριωμένες αλλαγές στην αιμοποίηση της AXN είναι η άμεση αναστολή αυτής και μια σχετική έλλειψη της ερυθροποιητίνης. Η αναστολή της αιμοποίησης πιστεύεται ότι προκαλείται από διαλυτούς παράγοντες που βρίσκονται στο διαταραγμένο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών. Μελέτες έχουν δείξει, ότι η απομάκρυνση των κυττάρων του στρώματος (κυρίως μονοκυττάρων και μακροφάγων) από δείγματα μυελού ασθενών με AXN προκαλεί αύξηση του αριθμού των αποικιών της ερυθράς σειράς (CFU-E), σε ειδικό σύστημα ημίρρευστης καλλιέργειας που προάγει την ερυθροποίηση· η αύξηση αυτή αναστέλλεται όταν προστεθούν στην καλλιέργεια κύτταρα του στρώματος από ασθενείς με AXN, αλλά όχι από φυσιολογικά άτομα.²⁰ Σε μία μόνο μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και AXN, τα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς (όπως καθορίστηκαν με το σχηματισμό αποικιών στις ημίρρευστες καλλιέργειες) ήταν παρόμοια στους ασθενείς και τους φυσιολογικούς μάρτυρες και δεν φαινόταν να ευθύνονται για την πρόκληση της αναιμίας. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι ο ορός των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αναιμία προκαλεί ελάττωση των άωρων προγονικών κυττάρων της ερυθράς σειράς (BFU-E) φυσιολογικού μυελού των οστών, ενώ ο ορός των ίδιων ασθενών, χωρίς όμως αναιμία δεν έχει παρόμοια επίδραση²¹. Επί πλέον αναφέρεται ότι τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αναιμία καταπιέζουν την *in vitro* ανάπτυξη των άωρων προγονικών κυττάρων της ερυθράς σειράς (BFU-E)²². Οι περισσότερες από τις μελέτες που στηρίζουν την άποψη της άμεσης αναστολής της αιμοποίησης προέρχονται από *in vitro* μελέτες, με την εφαρμογή κυρίως ημίρρευστων καλλιέργειών, κατάλληλων για την ανάπτυξη των γεγονότων της ερυθροποίησης *in vitro*.

Δεδομένα, από κλινικές κυρίως μελέτες, έχουν σαφώς αποδείξει, ότι σε πολλά χρόνια νο-

σήματα που σχετίζονται με αναιμία υπάρχει μια σχετική ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης. Αν και τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης μπορεί να είναι αυξημένα σε σχέση με τα φυσιολογικά, εν τούτοις δεν είναι τόσο αυξημένα όσο θα έπρεπε για το βαθμό της αναιμίας. Σε μία μελέτη 81 ασθενών με συμπαγείς όγκους και αναιμία που πληρούσαν τα κριτήρια της αναιμίας χρόνιας νόσου και χωρίς εμπλοκή του μυελού των οστών, τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης ήταν υψηλότερα σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες (χωρίς αναιμία), αλλά ήταν στο μισό περίπου της τιμής που τυπικά ανευρίσκονται σε ασθενείς με παρόμοιο αιματοκρίτη που πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία (σημειωτέον ότι η σιδηροπενική αναιμία θεωρείται ως η αναιμία με την καλύτερη συσχέτιση μεταξύ βαθμού αναιμίας και επιπέδων ερυθροποιητίνης)· η αναμενόμενη λοιπόν αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση μεταξύ της αιμοσφαιρίνης και της ερυθροποιητίνης δεν βρέθηκε στην AXN²³. Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται σε μελέτες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα²⁴, σε πάσχοντες από AIDS²⁵ και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πνευμονική μεταμόσχευση²⁶.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ο ρόλος των κυτταροκινών

Οι κυτταροκίνες της φλεγμονής, που παίζουν ρόλο στην παθογένεια των νοσημάτων που σχετίζονται με AXN, θεωρήθηκαν υπεύθυνες και για τις διαταραχές που οδηγούν στην αναιμία συμπεριλαμβανομένων, της ελαττωμένης επιβίωσης των ερυθροκυττάρων, της ελαττωμένης ικανότητας χρήσης του διαθέσιμου σιδήρου, της άμεσης αναστολής της ανάπτυξης των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, και της ανεπαρκούς παραγωγής της ερυθροποιητίνης σε σχέση με το βαθμό της αναιμίας.

Αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών του ορού, ιδιαίτερα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), της Ιντερλευκίνης-6 (IL-6), της ιντερλευκίνης-10 (IL-10), του Παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Tumor Necrosis Factor-TNF) και της ιντερφερόνης- α και - β (INF- α , INF- β) έχουν παρατηρηθεί σε πολλά φλεγμονώδη νοσήματα περιλαμβανομένων του συνδρόμου της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) και άλλων λοιμώξεων, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και κακοηθειών, τόσο συμπαγών οργάνων, όσο και αιματολογικών^{27,28}.

Βρέθηκε ότι τα εμπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα εκκρίνουν TNF- α και τα επίπεδα του παρὰ-

γοντα αυτού σχετίζονται τόσο με τη δραστηριότητα της νόσου όσο και με το βαθμό της αναιμίας²². Επί πλέον, ο μυελός των οστών ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα επίσης έχει αυξημένα επίπεδα IL-6 και TNF- α ²⁹.

Πολλές μελέτες συσχετίζουν τη δράση των κυτταροκινών με την παθογένεια και τις κλινικές εκδηλώσεις διαφόρων φλεγμονωδών καταστάσεων που σχετίζονται με την παρουσία της AXN³⁰⁻³⁴.

Το γεγονός ότι οι κυτταροκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο σε τόσο πολλά νοσήματα που σχετίζονται με αναιμία και τα επίπεδά των περισσοτέρων από αυτές τις κυτταροκίνες συχνά συμβαδίζουν με το βαθμό της αναιμίας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των φλεγμονωδών κυτταροκινών και της αναιμίας. Η άποψη αυτή ενισχύεται από μελέτες που απέδειξαν, ότι η πειραματική χορήγηση ανταγωνιστών των κυτταροκινών βελτιώνει την αναιμία^{35,36}.

Οι κυτταροκίνες επηρεάζουν την αιμοποίηση μέσω πολλών άμεσων ή έμμεσων μοριακών μηχανισμών. Υποστηρίζεται ότι ελαττώνουν την επιβίωση των ερυθροκυττάρων³⁷, επηρεάζουν την κινητική του σιδήρου κατά τρόπο παρόμοιο με αυτό που περιγράφεται στην AXN³⁸⁻⁴¹, αναστέλλουν την αιμοποίηση και ιδιαίτερα την ερυθροποίηση, όπως προκύπτει από *in vitro* κυρίως μελέτες^{42,46} και τέλος παίζουν ρόλο στα σχετικά ανεπαρκή επίπεδα ερυθροποιητίνης που παρατηρούνται στην AXN^{47,48}.

Ο ρόλος της επιδίνης

Οι Park και συνεργάτες, κατά τη διάρκεια μελετών που αφορούσαν τις αντιμικροβιακές ιδιότητες των φυσιολογικών υγρών του ανθρώπινου σώματος, απομόνωσαν από τα ούρα ένα πεπτίδιο το οποίο ονόμασαν επιδίνη(hepcidin)⁴⁹. Η ονομασία του μορίου προήλθε από τις αντιμικροβιακές του ιδιότητες και από τον τόπο παραγωγής του (hep=hepatic, cidin=antimicrobial activity). Ταυτόχρονα οι Krause και συνεργάτες απομόνωσαν το ίδιο πεπτίδιο από το πλάσμα και ονόμασαν αυτό LEAP (Liver expressed antimicrobial peptide)⁵⁰.

Η επιδίνη είναι ένα μικρό πεπτίδιο πλούσιο σε κυστεΐνη, παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης του σιδήρου και η έκκριση της ρυθμίζεται από την ύπαρξη αναιμίας/υποξίας, τη φλεγμονή, τα αποθέματα σιδήρου και τις ανάγκες της ερυθροποίησης^{17,51}.

Από τα έως τώρα δεδομένα φαίνεται ότι η επιδίνη συμμετέχει στην ομοιόσταση του σιδήρου

ρυθμίζοντας την απορρόφησή του από το δωδεκαδάκτυλο και την μετακίνησή του από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος¹⁷.

Υπερέκφραση της επιδίνης παρατηρείται σε σιδηροπενικές καταστάσεις, σε μικροκυτταρική αναιμία και σε αναιμία ανθεκτική στη χορήγηση σιδήρου, ενώ υπάρχει παντελής έλλειψη της έκφρασής της σε καταστάσεις υπερφόρτωσης με σίδηρο. Αυτές οι παρατηρήσεις καθώς και πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η επιδίνη παίζει ένα ρόλο κλειδί στην παθογένεση της AXN καθώς και στην αιμοχρωμάτωση. Μελέτες που αφορούν τον καθορισμό των επιπέδων της επιδίνης τόσο στον ορό όσο και στα ούρα απέδειξαν την ύπαρξη στενής συσχέτισης αυτών με τις συγκεντρώσεις της φερριτίνης του ορού και είναι πολύ πιθανόν το μόριο αυτό να προκαλεί τις διαταραχές που παρατηρούνται στην ομοιόσταση του σιδήρου της αναιμίας χρόνιας νόσου⁵¹. Ωστόσο είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες μελέτες για να διευκρινισθεί ο ακριβής ρόλος της επιδίνης στη διαταραχή της ρύθμισης του σιδήρου και ίσως και σε άλλες διαταραχές που συμμετέχουν στην παθογένεια της AXN.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Επειδή η AXN είναι μια πολυπαραγοντική νόσος και συνυπάρχει με πολλές κλινικές οντότητες η διάγνωσή της είναι συχνά δύσκολη. Πολλά χρόνια νοσήματα σχετίζονται με άλλους παράγοντες που προκαλούν αναιμία, περιλαμβανομένων της σιδηροπενίας και άλλων διατροφικών ανεπαρκειών, της αιμορραγίας, της αιμόλυσης, της νεφρικής ανεπάρκειας με την απόλυτη έλλειψη της ερυθροποιητίνης και της ίνωσης και διήθησης του μυελού των οστών. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 70% η αναιμία που ανευρίσκεται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να είναι πολυπαραγοντική⁵², ενώ σε ποσοστό 25-70% των περιπτώσεων, ενώ έχει τεθεί η διάγνωση της AXN με βάση τα αποτελέσματα της σιδηροκινητικής μελέτης, συνυπάρχει και σιδηροπενία^{53,54}. Από τους 184 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε μονάδες εντατικής θεραπείας οι περισσότεροι βρέθηκε να έχουν επίπεδα ερυθροποιητίνης και τιμές κινητικής του σιδήρου συμβατές με AXN, αλλά σε ποσοστό 13% βρέθηκε να συνυπάρχει ανεπάρκεια σιδήρου, φυλλικού, ή βιταμίνης B₁₂⁵⁵. Ο ρόλος των συχνών φλεβοκεντήσεων πρέπει να συνυπολογίζεται επίσης σε βαρέως πάσχοντες⁵⁶.

Η AXN συχνά δε διαγιγνώσκεται παρόλο ότι

παίζει σημαντικό ρόλο στην αναιμία του ασθενούς. Για παράδειγμα, ενώ η αναιμία της νεφρικής ανεπάρκειας, κατά κανόνα δε θεωρείται ως AXN, η θεραπευτική αιμοδιάλυση βελτιώνει την απάντηση στην ερυθροποιητίνη^{57,58}, γεγονός που δείχνει ότι άλλοι παράγοντες, ίσως οι κυτταροκίνες, μπορεί να παίζουν ρόλο στην εμφάνισή της.

Ασθενείς με αναιμία που θεραπεύονται με αιμοδιάλυση μπορεί να έχουν αφανείς λοιμώξεις από μη λειτουργικά αρτηριοφλεβικά μοσχεύματα, με ευρήματα φλεγμονωδών ενδείξεων και αντίστασης στην ερυθροποιητίνη. Απομάκρυνση αυτών των μοσχευμάτων οδηγεί σε διόρθωση της αναιμίας⁵⁹.

Επίσης αναφέρεται ότι 50% των ασθενών με χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία έχουν αναιμία συμβατή με την AXN⁶⁰.

Η ύπαρξη των νοσημάτων με τα οποία σχετίζεται η AXN βοηθούν στη διάγνωσή της, αλλά σε ποσοστό 30% η αναιμία υπάρχει χωρίς να ανευρίσκεται υποκείμενο νόσημα. Δεν πρέπει να διαφεύγει το γεγονός ότι και η οξεία λοίμωξη προκαλεί αναιμία, όπως και το ότι μια ήπια νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική αναιμία παρατηρείται σε υγιή ή ηλικιωμένα άτομα⁶¹.

Ένα από τα κύρια προβλήματα των μελετών είναι ότι, η διάγνωσή της AXN έγινε κυρίως με αποκλεισμό άλλων αιτίων αναιμίας και συχνά βασίζονταν στη μελέτη του μυελού των οστών όσον αφορά στα αποθέματα σιδήρου, την ύπαρξη ίνωσης, διήθησης ή λοίμωξης καθώς και τον αποκλεισμό αιματολογικών κακοηθειών.

Από τα δεδομένα που υπάρχουν έως σήμερα φαίνεται ότι, η διάγνωση της AXN συχνά είναι δύσκολη και ο καλύτερος τρόπος προσέγγισης της είναι, τουλάχιστον προκαταρκτικά, να καθορίσουμε μια αναιμία υποπλαστική (χαμηλός δείκτης δικτυοερυθροκυττάρων), με χαμηλά επίπεδα σιδήρου και τρανσφερίνης στον ορό σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα φερεριτίνης, στα πλαίσια μιας συστηματικής συνήθως φλεγμονώδους νόσου (Πίν. 2). Απαιτείται λεπτομερής έρευνα για τη διάγνωση του υποκείμενου νοσήματος, ενώ άλλα αίτια αναι-

μίας, όπως η αιμόλυση, ή η έλλειψη διατροφικών παραγόντων πρέπει να αποκλείονται. Η συνύπαρξη σιδηροπενίας είναι ιδιαίτερα ύποπτη σε ασθενή με φλεγμονώδη νόσο και χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα φερεριτίνης ορού, ενώ φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα φερεριτίνης είναι δύσκολο να αξιολογηθούν καθόσον η φερεριτίνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και είναι φυσικό να αυξάνεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Αναφέρεται ότι, κατά τη διάρκεια οξείας λοίμωξης ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα φερεριτίνης (>3500 ng/ml) μπορεί να υπάρχουν με έλλειψη αποθεμάτων σιδήρου στο μυελό των οστών⁶². Μερικοί ερευνητές θεωρούν ότι, επίπεδα φερεριτίνης υψηλότερα από 50 ng/ml αποκλείουν την ύπαρξη σιδηροπενίας ακόμη και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις,⁶³ ενώ οι περισσότεροι επιμένουν ότι οι σιδηροκινητικές μελέτες δεν προκαθορίζουν την σιδηροπενία⁶⁴. Η μελέτη του μυελού των οστών συνήθως δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της AXN, αλλά μπορεί να είναι καθοριστική για τον αποκλεισμό κακοηθειών, λοιμώξεων ή σιδηροπενίας.

Μερικές εργασίες προτείνουν αλγόριθμους για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό της AXN^{53,54} οι οποίοι δεν απέδωσαν ουσιαστικά και οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η διάγνωση της AXN ίσως είναι κατά κύριο λόγο κλινική.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αναιμία που συνοδεύει τα χρόνια νοσήματα είναι συνήθως ήπια και η διόρθωση της συχνά δεν είναι απαραίτητη, εφόσον ο ασθενής δεν εμφανίζει συμπτώματα. Μπορεί να υπάρχει κάποιος λόγος για την ύπαρξη της AXN. Ο πυρετός που εμφανίζεται στις λοιμώξεις έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την ανάπτυξη των βακτηρίων και η ελάττωση της συγκέντρωσης του σιδήρου που παρατηρείται στην AXN μπορεί να δρα συνεργαστικά με την πυρεξία για τη βακτηριακή αναστολή⁶⁵. Η δυνατότητα της κατακράτησης του σιδήρου και της μη απόδοσής του στους εισβολείς ονομάζεται “διατροφική ανοσία”(nutritional immunity) και φαίνεται να είναι ένας παράγοντας πρόκλησης της AXN⁶⁶.

Η καλύτερη θεραπεία της AXN είναι η αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος, εφόσον αυτό έχει διαγνωσθεί.

Στις περιπτώσεις που η αναιμία είναι σοβαρή, η διόρθωσή της κρίνεται απαραίτητη διότι βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής, ακόμη και στις περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν εμφανίζουν συ-

Πίνακας 2. Διάγνωση της αναιμίας χρόνιας νόσου

Καθορισμός μιας υποπλαστικής αναιμίας (χαμηλός αριθμός ΔΕΚ)
Χαμηλά επίπεδα σιδήρου και τρανσφερίνης ορού
Αυξημένα επίπεδα φερεριτίνης ορού
Ύπαρξη υποκείμενου νοσήματος
Αποκλεισμός άλλων αιτίων αναιμίας

Πίνακας 3. Θεραπεία της αναιμίας χρόνιας νόσου

Σε σοβαρή αναιμία που επηρεάζει την ποιότητα ζωής. Άμεση προτεραιότητα η διόρθωση παραγόντων που συμμετέχουν στην αναιμία και η αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος.

Μεταγγίσεις ερυθρών μόνο αν υπάρχει λόγος άμεσης αποκατάστασης της αναιμίας.

Ερυθροποιητίνη: Δόση έναρξης 20.000 μον. υποδορίως, κάθε εβδομάδα. Επί ευνοϊκής απάντησης εξατομίκευση της δόσης. Εκτίμηση της απάντησης σε 4-8 εβδομάδες.

Χορήγηση σιδήρου συνιστάται σε περίπτωση μη απάντησης στην ερυθροποιητίνη, ακόμη και αν υπάρχουν φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου.

μπτώματα. Προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στη διόρθωση παραγόντων που συμμετέχουν στην πρόκληση της αναιμίας, όπως της σιδηροπενίας ή της έλλειψης ερυθροποιητίνης. Αν και οι μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων διορθώνουν γρήγορα την AXN, πολλές μελέτες έχουν δείξει υψηλό ποσοστό απάντησης (40-80%) στη χορήγηση της ερυθροποιητίνης⁶⁷⁻⁶⁹. Η δόση έναρξης είναι 20.000 μονάδες υποδορίως ανά εβδομάδα. Εάν παρατηρηθεί άνοδος των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, η δοσολογία ελαττώνεται και καθορίζεται η δόση που θα επιτρέπει τη διατήρηση των αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα που δεν προκαλούν συμπτώματα. Η απάντηση αυτή χρειάζεται 4-8 εβδομάδες και πρέπει να συνεκτιμηθεί με την αντικειμενική εκτίμηση βελτίωσης συμπτωμάτων (πχ. αύξηση της ικανότητας άσκησης).

Σε περίπτωση μη απάντησης στην ερυθροποιητίνη προτείνεται η χορήγηση σιδήρου ακόμη και στις περιπτώσεις που υπάρχουν φυσιολογικά αποθέματα για την υπερπήδηση της λειτουργικής ανεπάρκειας του σιδήρου που παρατηρείται στην AXN^{70,71} και η επαναξιολόγηση της δράσης της ερυθροποιητίνης (Πίν. 3).

ABSTRACT

Ioannidou-Papagianni E. Anaemia of chronic disease. *Hell Iatr* 2006, 72: 89-96.

Anaemia of chronic disease (CAD) is a common haematologic syndrome, associated with inflammatory diseases, including infectious, rheumatologic disorders and cancer. The pathogenesis of ACD involves abnormalities in red cell survival, in the erythropoietic response to anaemia and in iron metabolism. Cytokines such as IFN- γ and TNF have wide-ranging effects, including an increase in ferritin concentration that impairs iron availability for

haemoglobin synthesis and direct and indirect inhibition of haematopoiesis. Molecular evidence suggests that cytokines lead to the relative deficiency in erythropoietin for the degree of anaemia found. Recent studies, have demonstrated that the antibacterial protein hepcidin is a key regulator of iron balance and it seems very likely, that this molecule is a major contributor of iron abnormalities characteristic of ACD. The diagnosis of ACD is often difficult. The best way to diagnose ACD, is to document an anaemia of underproduction with low iron and transferrin levels and an elevated serum ferritin level in the setting of a systemic, usually inflammatory illness. Other causes of anaemia should be ruled out. The optimal treatment of ACD is correction of the underlying disease process. Also, the first priority should be to correct any reversible contributors to the anaemia. Although transfusion is the fastest way to reverse ACD, many studies have shown a 40% to 80% response rate to standard-dose erythropoietin injection. Iron administration should be considered in poor responders, even with normal iron stores.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966, 3: 351-375.
2. Cash JM, Sears DA. The spectrum of diseases associated with the anemia of chronic disease: a study of 90 cases. *Am J Med* 1990, 87: 638-44.
3. Means RT. Recent developments in the anemia of chronic diseases. *Curr Hematol Rep* 2003, 2: 116-21.
4. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001, 16: 36-41.
5. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, et al. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998, 85: 41-5.
6. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002, 288: 1499-507.
7. Means R, Krantz S. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992, 80: 1639-47.
8. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: Spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med*, 1989, 87: 638-44.
9. Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983, 20: 61-80.
10. Cortell S, Cornad ME. Effect of endotoxin on iron absorption. *Am J Physiol* 1967, 213: 43-7.
11. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/ tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989, 3: 1637-43.

12. *Freireich EJ*. The effect of inflammation on the utilization of erythrocyte and transferring bound radio-iron for red cell production. *Blood* 1957, 12: 972.
13. *Ferguson EJ, Houston T, Munro R, et al*. Serum Transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lamb Clin Med* 1992, 119: 385-90.
14. *Fitzsimons EJ, Houston T, Munro R, et al*. Erythroblast iron metabolism and serum soluble transferrin receptor values in the anemia of rheumatoid arthritis. *Rheum* 2002, 47: 166-71.
15. *Van Snick JL, Masson PL, Haremans JF*. The involvement of lactoferrin in the hyposideremia of acute inflammation. *J Exp Med*, 1974, 140, 1068-84.
16. *Robert T, Means Jr*. Hepcidin and anaemia. *Blood Reviews* 2004, 18: 219-25.
17. *Politou M, Papanikolaou G*. Hepcidin: A Key iron regulator involved in the pathogenesis of anaemia of chronic disease. *Haema* 2004, 7(2): 165-74.
18. *Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al*. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989, 3: 1637-43.
19. *Gardner LB and Benz EJ*. Anemia of chronic diseases. *Hematology*, forth edition, Chapter 30, Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
20. *Roodman GD, Horadam VW, Wrihgt TL*. Inhibition of erythroid colony formation by autologous bone marrow adherent cells from patients with the anemia of chronic disease, *Blood* 1983, 62: 406-12.
21. *Reid CD, Prouse PJ, Baptista LC, et al*. The mechanism of anemia in rheumatoid arthritis. Effects of bone marrow adherent cells and of serum on in vitro erythropoiesis. *Br J Haematol* 1984, 58: 607-15.
22. *Katevas P, Andonopoulos AP, Kourakli - Simeonidis A, et al*. Peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis suppresses erythropoiesis in vitro via the production of tumor necrosis factor alpha. *Eur J Haematol* 1994, 53: 26-30.
23. *Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al*. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med*; 1990, 322: 1689-92.
24. *Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E, Krantz SB*. Blunted erythropoietin response to anemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 1987, 66: 559-64.
25. *Spivac JL, Barnes DC, Fuchs E, Quinn TC*. Serum immunoreactive erythropoietin in HIV- infected patients. *JAMA* 1989, 261: 3104-7.
26. *End A, Stift A, Wieselthaler G, et al*. Anemia and erythropoietin levels in lung transplanted recipients. *Transplantation* 1995, 60: 1245-51.
27. *Means RT, Krantz SB*. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992, 80: 1639-47.
28. *Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G*. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol* 2002, 169: 2204-9.
29. *Jongen - Lavrencic M, Peeters HR, Wognum A, et al*. Elevated levels of inflammatory cytokines in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis and anemia of chronic disease. *J Rheumatol* 1997, 24: 1504-9.
30. *Sartor RB*. Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 1994, 106: 533-9.
31. *Hyams JS, Fitzgerald JE, Treem WR, et al*. Relationship of functional and antigenic interleukin 6 to disease activity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993, 104:1285-92.
32. *Isaacs KL, Sartor RB, Haskill S*. Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology* 1992, 103: 1587-95.
33. *Swindells S, Baldwin T, Kelly C, et al*. Regulation and characterization of the interferon-alpha present in patients with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Interferon Cytokine Res* 1996,16: 127-37.
34. *Jacobcen PH, Bate CA, Taverne J, Playfair JH*. Malaria: Toxins, Cytokines and disease. *Parasite Immunol* 1995, 17: 223-31.
35. *Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, et al*. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001, 28: 1238-44.
36. *Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL*. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001, 28: 360-2.
37. *Karle H*. The Pathogenesis of the anaemia of chronic disorders and the role of fever in erythrokinetics. *Scand J Haematol* 1974, 13: 81-6.
38. *Johnson RA, Waddelow TA, Caro J, et al*. Chronic Exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood* 1989, 74: 130-8.
39. *Alvarez - Hernandez X, Liceaga J, McKay IC, Brock JH*. Induction of hypoferrremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. *Lab Invest* 1989, 61: 319-22.
40. *Rogers JT, Bridges KR, Durmowich GP, et al*. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to Interleukin-1. *J Biol Chem* 1990, 265: 14572-8.
41. *Klug S, Neubert R, Stahlmann R, et al*. Effects of recombinant human Interleukin 6 (rhIL-6) in marmosets (*Callithrix Jacchus*). 1. General toxicity and haematological changes. *Arch Toxicol* 1994, 68: 619-31.
42. *Vreugdenhil G, Lowenberg B, van Eijk HG, Swaak AJ*. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Raised serum Interleukin - 6 (IL-6) levels and effects of IL-6 and anti - IL-6 on in vitro erythropoiesis. *Rheumatol Int* 1990, 10: 127-30.
43. *Means RT Jr, Krantz SB*. Inhibition of human erythroid colony - forming units by tumor necrosis factor requires beta interferon. *J Clin Invest* 1993, 91: 416-9.
44. *Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA*. Interferon - gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 1995, 162: 134-8.

45. Means RT Jr, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony – forming units by Interferons alpha and beta: Differing Mechanisms despite shared receptor. *Exp Hematol* 1996, 24: 204-8.
46. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease. *Blood* 1992, 80: 1639-47.
47. Means RT Jr, Dessypris EN, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony – forming units by Interleukin – 1 is mediated by gamma Interferon. *J Cell Physiol* 1992, 150: 59-64.
48. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandery J. Monokines Inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci* 1992, 50: 301-8.
49. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hcpidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001, 276: 7806-10.
50. Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000, 480: 147-50.
51. Hcpidin and anaemia *Blood Reviews* 2004, 18: 219-25.
52. Vreugdenhil G, Wognum AW, van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia in rheumatoid arthritis: The role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis* 1990, 49: 93-8.
53. Mulherin D, Skelly M, Saunders A, et al. The diagnosis of iron deficiency in patients with rheumatoid arthritis and anaemia: An algorithm using simple laboratory measures. *J Rheumatol* 1996, 23: 237-40.
54. Balaban EP, Sheehan RG, Demian SE, et al. Evaluation of bone marrow iron stores in anaemia associated with chronic disease: A comparative study of serum and red cell ferritin. *Am J Hematol* 1993, 42: 177-81.
55. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anaemia of critical illness. *J Crit Care* 2001, 16: 36-41.
56. Dech ZF, Szaflarski NL. Nursing strategies to minimize blood loss associated with phlebotomy. *AACN Clin Issues* 1996, 7: 227-87.
57. Elis A, Ravid M, Manor Y, et al. A clinical approach to ‘idiopathic’ normocytic – normochronic anaemia. *J Am Geriatr Soc* 1996, 44: 832-4.
58. Ifudu O, Feldman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end – stage renal disease. *N Engl J Med* 1996, 334: 420-5.
59. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: A novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2002, 49-54.
60. Papadaki HA, Eliopoulos DG, Valatas V, Eliopoulos GD. Anaemia of chronic disease is the more frequent type of anaemia seen in patients with chronic idiopathic neutropenia of adults. *Ann Hematol* 2001, 80: 195-200.
61. Quaglini D, Ginaldi L, Furia N, De Martinis M. The effect of age on haemopoiesis. *Aging (Milano)* 1996, 8: 1-12.
62. Coenen JL, Dieijen – Visser MP, van pelt J, et al. Measurements of serum ferritin used to predict concentrations of iron in bone marrow in anaemia of chronic disease. *Clin Chem* 1991, 37: 560-3.
63. Christensen DJ. Differentiation of iron deficiency and the anaemia of chronic disease. *J Fam Pract* 1985, 20: 35-9.
64. Haszka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, et al. Zinc protoporphyrin in anaemia of chronic disorders. *Blood* 1993, 81: 1200-4.
65. Kluger MJ, Rothenburg BA. Fever and reduced iron: Their interaction as a host defense response to bacterial infection. *Science* 1979, 203: 374-6.
66. Weinberg ED. Iron and susceptibility to infectious disease. *Science* 1974, 184: 952-6.
67. Pincus T, Olsen NJ, Russel II, et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anaemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990, 89: 161-8.
68. Means RT Jr, Olsen NJ, Krantz SB, et al. Treatment of the anaemia of rheumatoid arthritis with recombinant human erythropoietin: Clinical and in vitro studies. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 638-42.
69. Salvarani C, Lasagni D, Casali B, et al. Recombinant human erythropoietin therapy in patients with rheumatoid arthritis with the anaemia of chronic disease. *J Rheumatol* 1991, 18: 1168-71.
70. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anaemia of cancer. *Blood* 1994, 84: 1056-63.
71. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000, 96: 823-33.

Αλληλογραφία:

Ε. Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη
 Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
 Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
 Αλ. Πapanastasiou 50
 546 39 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

Ε. Ioannidou-Papagiannaki
 Β' Medical Department
 Aristotle University
 Ippokratio Hospital
 Al. Papanastasiou 50
 546 39 Thessaloniki
 Greece

Περιεχειρητική προστασία του εγκεφάλου

Γεωργία Τσαούση, Μαρία Γιαννάκου-Πεφτουλίδου

Αναισθησιολογικό Τμήμα & ΜΕΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η ισχαιμία του εγκεφάλου ενεργοποιεί έναν περίπλοκο καταρράκτη παθοφυσιολογικών αντιδράσεων, βιοχημικών διεργασιών, αντιφλεγμονώδους απάντησης και γονιδιακής έκφρασης. Ο όρος νευροπροστασία αναφέρεται στην χρήση προφυλακτικής παρέμβασης, η οποία εφαρμόζεται πριν ή συγχρόνως με υποξική ή ισχαιμική προσβολή με στόχο να ενισχύσει την αντοχή και να βελτιώσει την επιβίωση των νευρώνων. Ο όρος αυτός έχει επεκταθεί ώστε να περιλαμβάνει επίσης και τις παρεμβάσεις εκείνες που πραγματοποιούνται μετά την προσβολή του εγκεφάλου, με σκοπό την πρόληψη της απώτερης κυτταρικής βλάβης. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των προκλινικών μελετών,

σχεδόν όλες οι κλινικές δοκιμασίες σταδίου II/III απέτυχαν να δείξουν κάποια σταθερή βελτίωση κατά την εφαρμογή φαρμακολογικής και μη-νευροπροστασίας. Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι κανένας παράγοντας από μόνος του δεν μπορεί να ασκήσει πλήρη νευροπροστασία, αλλά ίσως απαιτείται συνδυασμός αυτών. Η υποθερμία, το preconditioning, οι αναισθητικοί και άλλοι φαρμακολογικοί παράγοντες αποτελούν στόχους για μελλοντικές μελέτες. Έχει τεκμηριωθεί πλέον η αποφυγή της υπότασης, της υπεργλυκαιμίας, της υποξυγοναιμίας και της υπερθερμίας κατά την περιεχειρητική περίοδο.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 97 - 108.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ

Ο εγκεφαλος προσλαμβάνει περίπου το 15% της καρδιακής παροχής το οποίο κατανέμεται μόνο στο 2% της συνολικής μάζας του σώματος. Η μεγάλη αυτή αιματική ροή αποδίδεται στον υψηλό μεταβολικό δείκτη του εγκεφάλου. Οι νευρώνες είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι σε μια διακοπή των ενεργειακών τους αποθεμάτων. Ακόμη και βραχείας διάρκειας περιόδοι υποξίας ή ισχαιμίας μπορεί να καταλήξουν σε μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη. Η ισχαιμία του εγκεφάλου ενεργοποιεί έναν περίπλοκο καταρράκτη παθοφυσιολογικών αντιδράσεων, βιοχημικών διεργασιών, αντιφλεγμονώδους απάντησης και γονιδιακής έκφρασης^{1,2}.

Η βλάβη από την ισχαιμία του εγκεφάλου είναι μια δυναμική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από τη συνεχιζόμενη απώλεια νευρώνων για τουλάχιστον 14 μέρες μετά την ισχαιμία².

• **Υποξία και ισχαιμία:** Τί συμβαίνει όταν η παροχή ενέργειας δεν καλύπτει τις απαιτήσεις του εγκεφάλου;

Όταν η παροχή οξυγόνου (O_2) διαταράσσεται, η παραγωγή ATP αναστέλλεται και η συγκέντρωσή του στους νευρώνες μειώνεται σημαντικά. Αυτό οδηγεί στην αναστολή της αντλίας Na^+-K^+ ATPάσης, την ενεργοποίηση των διαύλων K^+ -ATP και την διάνοιξη των διαύλων ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) που ενεργοποιούνται από τα ιόντα καλίου (K^+).

Η απώλεια της λειτουργίας της αντλίας Na^+-K^+ προκαλεί την αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης του K^+ και την επακόλουθη αργή εκπόλωση του νευρώνα. Όταν η εκπόλωση αυτή φθάσει σε ένα συγκεκριμένο όριο προκαλείται μαζική αύξηση της αγωγιμότητας του Na^+ , K^+ και Ca^{2+} με αποτέλεσμα την ταχεία εκπόλωση και την πλήρη απώλεια του δυναμικού της μεμβράνης³. Κατά

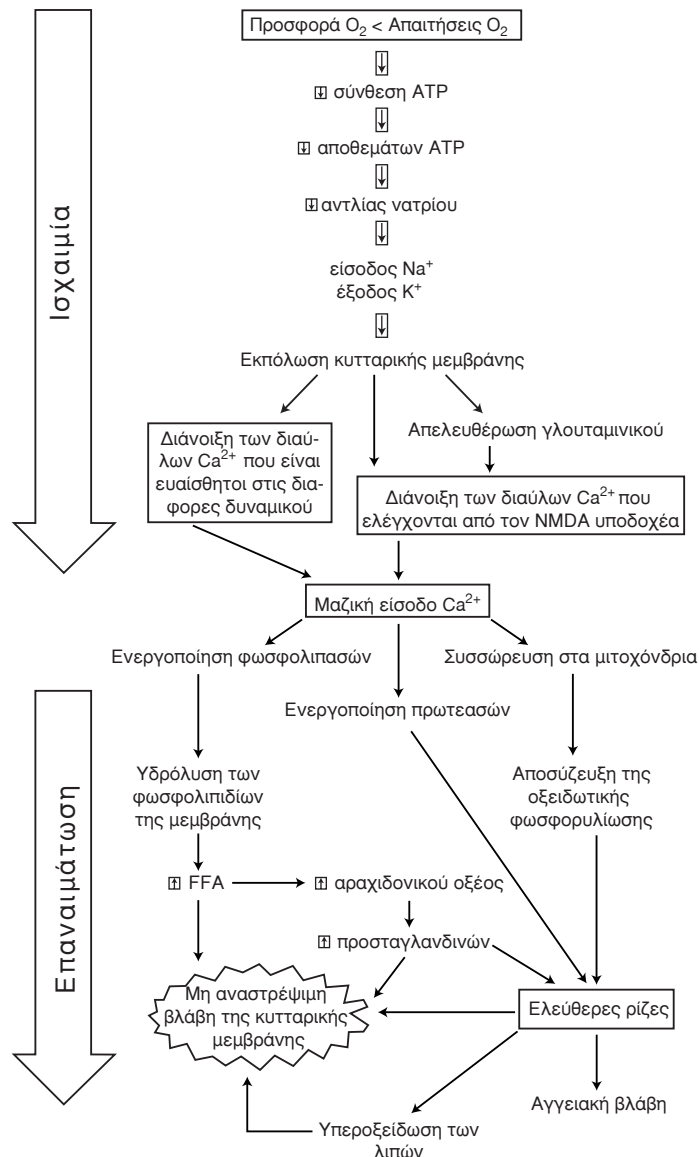
τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας απελευθερώνεται το γλουταμινικό οξύ (διεγερτικός νευροδιαβιβαστής), που ενεργοποιεί τους AMPA και NMDA υποδοχείς με συνέπεια την περαιτέρω αύξηση της ροής εισόδου του Na^+ και Ca^{2+} στο κύτταρο και την έξοδο του K^+ (Σχ. 1).

Η αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} λόγω: α) της διέγερσης των NMDA υποδοχέων, β) της ενεργοποίησης των ευαίσθητων στην διαφορά δυναμικού διαύλων Ca^{2+} , γ) της αναστροφής των μεταφορέων του Ca^{2+} και δ) της απελευθέρωσης του ενδοκυττάρου Ca^{2+} από τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο, θεωρείται ως ο βασικός μηχανισμός έναρξης της νευρωνικής βλάβης^{1,3}.

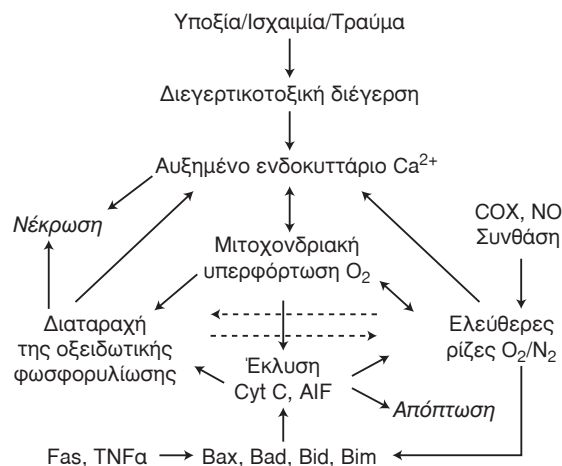
• **Μοριακή βιολογία του κυτταρικού θανάτου: Πώς επέρχεται ο νευρωνικός θάνατος: από την απόπτωση ή την νέκρωση;**

Η νέκρωση και η απόπτωση είναι οι δύο κύριοι οδοί που συντελούν στη μόνιμη βλάβη των νευρώνων^{1,3}.

Η νέκρωση χαρακτηρίζεται από την κυτταρική αποδόμηση (νευρώνων, νευρογλοιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων) και την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και της απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Η τελευταία, σε συνδυασμό με την πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης ενεργοποιεί και «στρατολογεί» τα ουδετερόφιλα και τη μακρογλοία, που παράγουν ελεύθερες ρίζες και κατα-



Εικ. 1. Ο «καταρράκτης» των παθοφυσιολογικών αντιδράσεων σε συνθήκες ισχαιμίας ή υποξίας του εγκεφάλου.



Εικ. 2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη νέκρωση και/ή στην απόπτωση του νευρώνα.

στρέφουν τους παρακείμενους νευρώνες. Αυτή είναι μια ταχεία διαδικασία και αφορά τις περιοχές που έχουν υποστεί άμεση βλάβη^{1,4}.

Η **απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος** είναι μια ενεργητική διαδικασία η οποία φυσιολογικά χρησιμοποιείται για την καταστροφή των άχρηστων νευρώνων, αλλά μπορεί να ενεργοποιηθεί και σε περίπτωση ισχαιμικής βλάβης των νευρώνων^{3,4}. Η απελευθέρωση του κυτοχρώματος C (πρωτεΐνη των μιτοχονδρίων) μπορεί να ξεκινήσει τη διαδικασία καταλήγοντας στην ενεργοποίηση των κασπασών, οι οποίες και προκαλούν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Η οδός της απόπτωσης είναι απόλυτα ελεγχόμενη, καθώς συγκεκριμένα μόρια όπως το bcl-2 την αναστέλλουν, ενώ άλλα μόρια όπως τα bax και τα bad την διεγείρουν. Η διαδικασία αυτή είναι αργή σε χρονική εξέλιξη και αφορά περιοχές του εγκεφάλου που είναι απομακρυσμένες από την περιοχή της άμεσης βλάβης^{3,4} (Εικ. 2).

Η νευρωνική βλάβη μέσω της νέκρωσης και της απόπτωσης συντελείται από τη βλάβη των μιτοχονδρίων, το σχηματισμό ελευθέρων ριζών, τη βλάβη του DNA, τη λιπόλυση και την πρωτεόλυση με τελική απόληξη τη δομική καταστροφή του σκελετού του κυττάρου¹.

ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ – ΓΕΝΙΚΑ

Ο όρος **νευροπροστασία** αναφέρεται στη χρήση μιας προφυλακτικής παρέμβασης, η οποία εφαρμόζεται πριν ή συγχρόνως με μια υποξική ή ισχαιμική προσβολή με στόχο να ενισχύσει την αντοχή και να βελτιώσει την επιβίωση των νευρώ-

νων (**pretreatment**). Ο όρος αυτός έχει επεκταθεί ώστε να περιλαμβάνει επίσης και τις παρεμβάσεις εκείνες που πραγματοποιούνται μετά την προσβολή του εγκεφάλου με σκοπό την πρόληψη της απώτερης κυτταρικής βλάβης (**resuscitation**).⁵

Η ιστορία της νευροπροστασίας ξεκινάει από τους ιατρούς της αρχαίας Ελλάδας, οι οποίοι εφαρμόζαν την υποθερμία για την αντιμετώπιση των κατώσεων του εγκεφάλου. Μεταγενέστερα, ο όρος νευροπροστασία χρησιμοποιήθηκε για την προστασία του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια νευροχειρουργικών επεμβάσεων υψηλού κινδύνου, καθώς επίσης και αγγειο-καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων που απαιτούσαν την διακοπή της αιματικής κυκλοφορίας του εγκεφάλου.³

Άξονες της νευροπροστασίας

1. Φαρμακολογική
2. Μη-φαρμακολογική
3. Μηχανική-Χειρουργική

A. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Κάθε στάδιο του «ισχαιμικού καταρράκτη» αντιπροσωπεύει ένα δυνητικό στόχο για φαρμακολογική παρέμβαση.⁵ Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν φαρμακολογικοί παράγοντες η χρήση των οποίων να θεωρείται ως «ένδειξη» για τη νευροπροστασία, αλλά αξίζει να γίνει ειδική αναφορά σε ορισμένους από αυτούς.

1. Preconditioning

Το ισχαιμικό preconditioning είναι ένας ενδογενής νευροπροστατευτικός μηχανισμός κατά τον οποίο διάφορα ερεθίσματα, που βρίσκονται κάτω από το όριο πρόκλησης μόνιμης ισχαιμικής βλάβης, καθιστούν τους νευρώνες ανθεκτικούς σε μεταγενέστερη εκδήλωσή της. Η πρώτη αναφορά στο συγκεκριμένο μηχανισμό αφορούσε στη λανθάνουσα ισχαιμία, δηλαδή την εκδήλωση παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου⁶. Επακόλουθες μελέτες έδειξαν ότι διάφορα άλλα ερεθίσματα μπορούν να συμβάλλουν στο preconditioning των νευρώνων⁶ (Πίν. 1).

Η πιθανότητα πρόκλησης preconditioning του εγκεφάλου πριν από κάποια προγραμματισμένη επέμβαση συνιστά μια αρκετά ελπιδοφόρα προοπτική που βρίσκεται υπό έρευνα. Στην κλινική μελέτη των Ehrenreich H et al⁷ χρησιμοποιήθηκε η **ερυθροποιητίνη** (ένας μεσολαβητής των κυτταροκινών που παράγεται ενδογενώς στον εγκεφαλο μετὰ από υποξικές ή ισχαιμικές προσβολές από τα αστροκύτταρα της ισχαιμικής «λυκοφωτικής» ζώνης

Πίνακας 1. Παράγοντες που προκαλούν preconditioning των νευρώνων

Λανθάνουσα ισχαιμία
Χημικοί παράγοντες
3NP
Κουανίδια
Αναστολείς της Na ⁺ /K ⁺ -ΑΤΡάσης
Αγωνιστές των NMDA υποδοχέων
Βιολογικοί παράγοντες
Ελεύθερες ρίζες
Λιποπολυσακχαρίδια
Αδενοσίνη
Θρομβίνη
Μεταβολικές διαδικασίες
Στέρση οξυγόνου-γλυκόζης
Διαθυλοδιθιοκαρβαμάτη
Καταστολή της φλοιϊκής δραστηριότητας
Σπασμοί
Υποθερμία
Υπερθερμία
Κρανιοεγκεφαλική κάκωση

(penumbra), προκαλώντας προς τα πάνω ρύθμιση των υποδοχέων της με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η αντίδραση της ερυθροποιητίνης (EPO) με τους υποδοχείς αυτούς, διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών αναδόμησης, μειώνει την έκλυση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών και εξασκεί ισχυρή ανασταλτική δράση τόσο στον καταρράκτη της φλεγμονής, όσο και στη διαδικασία απόπτωσης των νευρώνων, διεγείροντας τη νευρογένεση και την αγγειογένεση έπειτα από ισχαιμική, υποξική και τοξική βλάβη του εγκεφάλου⁸.

Η δυνατότητα ενδοφλέβιας χορήγησης κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου κάνει την χρήση της ιδιαίτερα ελπιδοφόρα. Για την αποφυγή της αύξησης του αιματοκρίτη που είναι ανεπιθύμητη σε ισχαιμική βλάβη, έχουν αναπτυχθεί μη αιμοποιητικά ανάλογα της EPO (asialoEPO) τα οποία δείχνουν ισοδύναμη νευροπροστατευτική ικανότητα⁷.

Με ανάλογο τρόπο έχει χρησιμοποιηθεί και η *διαζοξειδή*, η οποία εξασκεί τη δράση της ανοίγοντας τους διαύλους K⁺ των μιτοχονδρίων (MitoK-ATP), προσφέρει νευροπροστασία κατά την υποθερμική άρση της κυκλοφορίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κοινές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ενώ με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχει εφαρμοστεί και η *χορήγηση υπερβαρικού O₂ ή νορμοβαρικού O₂ 100%*⁹.

Το preconditioning του εγκεφάλου πιθανόν να δώσει *καλύτερα αποτελέσματα εφόσον ξεκινήσει 24-48 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση και*

*ανξηθεί μετά από μια ισχαιμική προσβολή.*⁶ Η νευροπροστασία που επιτυγχάνεται με αυτόν το μηχανισμό είναι ισχυρή και αντίθετα με την παροδική μείωση της βλάβης, που προκαλείται με τους ανταγωνιστές του γλουταμινικού οξέος και τα πτητικά αναισθητικά, διαρκεί για αρκετούς μήνες.⁶

2. Ενδοφλέβιοι αναισθητικοί παράγοντες

Οι αρχικές θεωρίες για τη νευροπροστατευτική δράση των αναισθητικών παραγόντων ενάντια σε υποξική και ισχαιμική νευρωνική βλάβη εστίαστηκαν στην ικανότητα των αναισθητικών να μειώνουν την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα και το μεταβολισμό του εγκεφάλου, διατηρώντας έτσι τα αποθέματα του ATP κατά την προσβολή. Τα νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι υφίσταται και άμεση νευροπροστατευτική επίδραση των αναισθητικών παραγόντων, που στοχεύει στη διατήρηση της λειτουργικής ακεραιότητας και ομοιοστασίας των εγκεφαλικών κυττάρων.¹⁰

Για αρκετό καιρό τα *βαρβιτουρικά* θεωρούνταν οι παράγοντες «κλειδιά» στη νευροπροστασία. Η δράση τους αποδίδεται στη μείωση του μεταβολισμού του εγκεφάλου, στην παρεμπόδιση της ενδοκυττάριας μετακίνησης των ιόντων ασβεστίου, στην αναστολή του σχηματισμού ελευθέρων ριζών και της απελευθέρωσης των διεγερτικών αμινοξέων γλουταμινικού και ασπαρτικού και τέλος στην προαγωγή της δράσης του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA)^{5,11,12}. Η *θειοπεντάλη* επιπλέον αναστέλλει in vitro την υπεροξειδωση των λιπιδίων και προστατεύει τους νευρώνες από την έλλειψη οξυγόνου και γλυκόζης.¹² Από τις μέχρι σήμερα ενδείξεις υποστηρίζεται η χρήση των βαρβιτουρικών ως νευροπροστατευτικών παραγόντων σε *παροδική εστιακή και όχι σε σφαιρική ισχαιμία του εγκεφάλου, κυρίως υπό συνθήκες ανθεκτικής αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης-ICP (κατευθυντήρια οδηγία τάξεως II-III)*. Η χορήγησή τους θεωρείται αποτελεσματικότερη εάν γίνει κατά την περίοδο της προσβολής^{13,14}.

Η *προποφόλη* αν και παρουσιάζει σημαντικές ιδιότητες που ενισχύουν την πιθανή νευροπροστατευτική της δράση, τα μέχρι σήμερα πειραματικά δεδομένα από τη χρήση της δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.⁵ Από μελέτες που εστίασαν στις βιοχημικές ιδιότητες της προποφόλης προκύπτει ότι η δράση της αποδίδεται κυρίως στη ρύθμιση των GABA υποδοχέων και στις ισχυρές αντιοξειδωτικές της ιδιότητες, παρά στην άμεση επίδρασή της στην απελευθέρωση των διεγερτικών νευροδι-

βιβαστών.^{5,15} Η πιθανή νευροπροστατευτική δράση της προποφόλης φαίνεται ότι είναι ισχυρότερη σε υποξία και ατελή σφαιρική ισχαιμία, ενώ τα αποτελέσματα από την χρήση της στην εστιακή ισχαιμία είναι μέχρι στιγμής φτωχά^{2,11}. Οι βιοχημικές ιδιότητες της προποφόλης και τα αποτελέσματα από τις πειραματικές μελέτες, σε συνδυασμό με την διαρκώς αυξανόμενη χρήση της στην κλινική πράξη, μπορεί να δικαιολογήσει επιπλέον μελέτες τόσο πειραματικές, όσο και κλινικές με στόχο τη διερεύνηση της δράσης της στην ισχαιμία του εγκεφάλου^{5,15}.

Η μιδαζολάμη σε πειραματικά μοντέλα περιορίζει τη νευρωνική βλάβη μέσω της δράσης της στους GABA υποδοχείς.⁵ Από πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε ότι και η *διαζεπάμη* παρέχει πλήρη προστασία στους νευρώνες της περιοχής του ιππόκαμπου από την αποδόμηση εξαιτίας της παροδικής ισχαιμίας^{5,15}. Από τα προηγούμενα στοιχεία φαίνεται ότι η πιθανότητα νευροπροστατευτικής δράσης των βενζοδιαζεπινών είναι ισχυρή, γεγονός το οποίο σε συνδυασμό με την ήπια δράση τους στο καρδιαγγειακό σύστημα, δικαιολογεί περαιτέρω πειραματικές μελέτες που θα παρέχουν ισχυρά δεδομένα για την κλινική πράξη.

Από σχετικές μελέτες έχει πλέον αποσαφηνιστεί το γεγονός ότι η *ετομιδάτη* δεν έχει νευροπροστατευτική δράση, ενώ η καταστολή της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων (μία μόνο δόση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση τον καταστέλλει για 24 ώρες) και οι μυοκλονικές κινήσεις συνιστούν ισχυρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στη χορήγησή της.¹⁵

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η *dexmedetomidine* μειώνει τις μορφολογικές και τις λειτουργικές μεταβολές που οφείλονται τόσο σε εστιακή ή σφαιρική ισχαιμική βλάβη, όσο και σε τραυματική βλάβη του ΚΝΣ. Από τη χορήγησή της σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κρανιοτομία χωρίς γενική αναισθησία διαπιστώθηκε βελτίωση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, ενώ η χορήγησή της σε επεμβάσεις ενδαρτηριδεκτομής των καρωτίδων μπορεί να αυξήσει την αναγκαιότητα για τοποθέτηση παράκαμψης λόγω της μείωσης της (CBF)¹¹. Η γενικότερη νευροπροστατευτική της δράση σε ανθρώπους βρίσκεται υπό έρευνα.

3. Πτητικά αναισθητικά

Η νευροπροστατευτική δράση του *ισοφλουρανίου* και των νεότερων πτητικών αναισθητικών (*σεβοφλουρανίου* και *δεσφλουρανίου*) κλινικά είναι

διοφορούμενη, αλλά υπάρχουν ενδείξεις από in vivo μελέτες ότι παρέχουν σχετική προστασία σε εστιακή ή ατελή σφαιρική ισχαιμία σε σύγκριση με την κατάσταση πριν την χορήγησή τους.² Η ιδιότητά τους αυτή μπορεί να αποδοθεί τόσο στη δράση τους στους διεγερτικούς, όσο και στους ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές. Είναι γνωστό ότι το *ισοφλουράνιο* μειώνει την εξωκυττάρια έκλυση του γλουταμινικού οξέος κατά την ισχαιμία, ανταγωνίζεται τους υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος και μειώνει την τοξικότητα από την ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων.⁵

Από κλινικές μελέτες δεν έχουν προκύψει σαφείς διαφορές ως προς τη νευροπροστασία ανάμεσα στα είδη των πτητικών αναισθητικών παραγόντων. Συγκεκριμένα από τη μελέτη των Holmstorm et al.¹⁶ σε πειραματόζωα με ενδοκρανία υπέρταση προέκυψε ότι η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) και η ICP ήταν υψηλότερες στην ομάδα του δεσφλουρανίου και μικρότερες στην ομάδα του σεβοφλουρανίου, αλλά από τη μελέτη των Kaye et al.¹⁷ δεν προέκυψε καμία διαφορά μεταξύ των τριών πτητικών όσον αφορά στην πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) από την οσφυϊκή παραχέτευση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κρανιοτομία.

Το preconditioning με τη χορήγηση πτητικών αναισθητικών μπορεί να υφίσταται κλινικά ως οντότητα, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί από σημαντικό αριθμό μελετών. Στην μελέτη των Karinya KJ et al.¹⁸ φάνηκε ότι η νευροπροστατευτική δράση του *ισοφλουρανίου* υφίσταται 12-24 ώρες μετά τη χορήγησή του και η δράση του αυτή αποδόθηκε στην αύξηση της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (NO).

Σχετικά με τη διάρκεια της πιθανής νευροπροστατευτικής δράσης των πτητικών αναισθητικών, από την πρόσφατη μελέτη των Kawaguchi et al.⁴ προέκυψε ότι η νευροπροστατευτική δράση του *ισοφλουρανίου* κατά την εστιακή ισχαιμία υφίσταται, αλλά δεν είναι μόνιμη (απουσία αντιαποπτωτικής δράσης;). Αυτό σημαίνει ότι *ίσως δίνει ένα «παράθυρο» προστασίας, ώστε στη συνέχεια να δράσουν άλλοι νευροπροστατευτικοί παράγοντες*.¹¹ Το σημαντικό αυτό ζήτημα θα πρέπει σύντομα να αποσαφηνιστεί με επιπλέον μελέτες.

4. Τοπικά αναισθητικά

Η νευροπροστατευτική δράση της *λιδοκαΐνης* (το τοπικό αναισθητικό που έχει μελετηθεί περι-

σότερο) ενισχύεται, τόσο από πειραματικές, όσο και από κλινικές μελέτες^{11,19,20}. Αποκλείει τους διαύλους Na^+ του κυττάρου, μειώνοντας τις ενεργειακές απαιτήσεις για τη διατήρηση της ομοιόστασης των ιόντων.²⁰

Η λιδοκαΐνη θεωρείται είναι ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας στο θέμα της νευροπροστασίας γιατί: α) είναι τοπικό αναισθητικό (συνεπώς ο χειρισμός του είναι εύκολος), β) ενεργεί σε αρχικό στάδιο του ισχαιμικού «καταρράκτη» (άρα διακόπτει την αλληλουχία των παθοφυσιολογικών αντιδράσεων όταν χορηγηθεί προφυλακτικά) και γ) δρα σε δόσεις που έχουν εφαρμοστεί κλινικά.^{5,19,20}

In vitro μελέτες δείχνουν ότι περιορίζει την ισχαιμική βλάβη στη ζώνη γύρω από την κύρια εντόπιση της ισχαιμικής «λυκοφωτικής» ζώνης (penumbra) διακόπτοντας τις οδούς της απόπτωσης.¹⁹ Η μέχρι σήμερα κλινική έρευνα έχει εστιάσει στη βελτίωση της νευρολογικής έκβασης των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, από τις οποίες προκύπτει ότι η συνεχής έγχυση λιδοκαΐνης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και για 48 ώρες μετά την επέμβαση προκάλεσε βελτίωση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών στην ομάδα αυτή των ασθενών.²⁰ Η νευροπροστατευτική της δράση είναι ισχυρότερη εφόσον χορηγηθεί πριν το ισχαιμικό επεισόδιο (αλλά διατηρεί την αποτελεσματικότητά της ακόμη κι αν χορηγηθεί μετά από αυτό).¹⁹

5. Ωσμωτικοί παράγοντες

Η χορήγηση της *μανιτόλης* συστήνεται ως *κατευθυντήρια οδηγία τάξεως II-III για τη φαρμακολογική μείωση της ICP* (διαρκεί 1-6 ώρες). Προκαλεί άμεση διεύρυνση του όγκου του πλάσματος (μείωση του αιματοκρίτη και του ιξώδους του αίματος), αυξάνει την CBF και την προσφορά οξυγόνου στα εγκεφαλικά κύτταρα. Η χορήγηση *μανιτόλης* σε ασθενείς με *κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ)* θεωρείται *ανώτερη σε σύγκριση με τα βαρβιτουρικά ως προς τη βελτίωση της πίεσης διήθησης του εγκεφάλου (CPP), της ICP και την έκβαση. Σε σύγκριση, επίσης, με την παροχέτευση του ENY μέσω κοιλιοστομίας και τον υπεραερισμό είναι αποτελεσματικότερη για τη μείωση της ICP.*²¹

Συνιστάται η εφάπαξ αντί της συνεχούς στάγδην χορήγησης. Τα πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν προς την επιθετική χορήγηση *μανιτόλης*. Οι Cruz et al.²² πρόσφατα ανακοίνωσαν ότι η πρώιμη

χορήγηση υψηλών δόσεων *μανιτόλης* (1.4 g/kg) στο Τμήμα Επειγόντων βελτίωσε σημαντικά τη νευρολογική έκβαση ασθενών με ΚΕΚ έξι μήνες μετά το συμβάν.

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι τα *διαλύματα υπέρτονου NaCl* είναι ισοδύναμα ή ίσως και ανώτερα ως προς τη *μανιτόλη* στη μείωση της ICP. Οι Violet et al²³ προτείνουν ότι το διάλυμα υπέρτονου NaCl 7,5% (2 ml/kg) αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική αρχική αντιμετώπιση για τα επεισόδια ενδοκράνιας υπέρτασης σε ασθενείς με ΚΕΚ, όταν ενδείκνυται η ωσμωθεραπεία. Σε σύγκριση με τη *μανιτόλη* προκαλούν *μείωση της συχνότητας και βράχυνση της διάρκειας των επεισοδίων ενδοκράνιας υπέρτασης.*²¹

6. Μαγνήσιο

Είναι ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων αλλά και της εισόδου του Ca στο κύτταρο μέσω των διαύλων που εξαρτώνται από τη διαφορά δυναμικού. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ικανότητά του να παρεμβαίνει και σε άλλες οδούς, όπως τη φλεγμονώδη διαδικασία, την έκφραση γονιδίων για την παραγωγή ή όχι των πρωτεϊνών Bax και Bcl-2 (που συνδέονται με το μηχανισμό της απόπτωσης) και να βελτιώνει την CBF μέσω της διαστολής των εγκεφαλικών αγγείων.^{8,19} Πρόσφατες in vitro μελέτες έδειξαν ότι έχει νευροπροστατευτική δράση, κυρίως όταν χορηγηθεί πριν από το ισχαιμικό επεισόδιο, υποδηλώνοντας ότι η έγκαιρη χορήγηση του πιθανόν θα δώσει καλύτερα κλινικά αποτελέσματα.¹⁹ Επιπρόσθετα, η έλλειψή του σε ασθενείς με ΚΕΚ προκαλώντας αύξηση των επιπέδων της ουσίας P (νευροπεπτίδιο που ενεργοποιεί τη νευρογενή φλεγμονή), φαίνεται ότι επιδεινώνει την έκβασή τους^{8,19}.

Η ολοκλήρωση όμως της μεγαλύτερης μέχρι σήμερα πολυκεντρικής μελέτης (*IMAGES-Intravenous Magnesium Efficacy in Acute Stroke*)²⁴, στην οποία περιλήφθησαν 2000 ασθενείς που έλαβαν μαγνήσιο εντός 12 ωρών μετά το οξύ ισχαιμικό επεισόδιο, απέτυχε να δείξει σαφή διαφορά ως προς τη θνητότητα, την κακή νευρολογική έκβαση και τις λεπτές νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Διαπιστώνουμε ότι τα δεδομένα αναφορικά με τη νευροπροστατευτική δράση του μαγνησίου είναι *αντικρουόμενα*. Συνεπώς, για να τεκμηριωθεί ή όχι η ιδιότητα του αυτή χρειάζονται μεγάλες σειρές μελετών.

7. Αναστολείς των β-υποδοχέων

Η πιθανή νευροπροστασία από τη χορήγηση των αναστολέων των β-υποδοχέων αποδίδεται στην δράση τους στον αγγειακό τόνο, στην αναστολή της κυτταρικής απόπτωσης, καθώς επίσης και στις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες^{25,26}. Πρόσφατη μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη έδειξε βελτίωση της νευρολογικής έκβασης 2500 ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και στους οποίους χορηγήθηκαν β-αναστολείς²⁵.

8. Remacemide

Είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο που εξασκεί μη ειδική ανταγωνιστική δράση στους NMDA υποδοχείς. Πρόσφατες μελέτες ενισχύουν την πιθανή νευροπροστατευτική της δράση, αλλά θα πρέπει να τεκμηριωθεί με μεγάλες σειρές μελετών.²⁶

9. Νιμοδιπίνη

Είναι ο εκτενέστερα μελετημένος αναστολέας διαύλων ασβεστίου ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία, η οποία συνιστά και τη μόνη κλινική κατάσταση στην οποία πιθανόν εξασκεί νευροπροστατευτική δράση. Από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση όμως προέκυψε ότι κατά μέσο όρο προστατεύει από κακή έκβαση μόνο τον 1 από τους 13 ασθενείς στους οποίους χορηγείται, ενώ δεν έχει καμία επίδραση στη θνητότητα.¹⁹ Σε εστιακή ισχαιμία ή σε έμφρακτο δε φαίνεται να έχει κάποια θετική επίδραση. Αξίζει να αναφερθεί ότι δύο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπικές μελέτες σχετικές με τη χορήγη-

ση της νιμοδιπίνης, έδειξαν έλλειψη δεδομένων που να δικαιολογούν τη φάση III κλινικών μελετών.¹⁹

10. Στεροειδή

Η πιθανή νευροπροστατευτική δράση των στεροειδών εστιάζεται στην: α) σταθεροποίηση των μεμβρανών, β) ελάττωση του εγκεφαλικού οιδήματος (ιδίως αν σχετίζεται με όγκους), γ) δέσμευση (scavenging) των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, δ) μείωση της παραγωγής του ENY και ε) αύξηση του ουδού των σπασμών^{3,19}.

Οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών δε φάνηκε να προσφέρουν επιπλέον νευρολογική βελτίωση σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ^{11,19}.

11. Φαινυτοΐνη

Η χορήγησή της προκαλεί σταθεροποίηση των μεμβρανών, επιβραδύνει την απελευθέρωση K⁺ από τους ισχαιμικούς νευρώνες (αυτό ίσως προλαμβάνει την αγγειοσύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, το οποίο μειώνει την εγκεφαλική αιματική ροή, αυξάνει την περιεκτικότητα της νευρογλοίας σε νερό και κυτταροτοξικό οίδημα) και περιορίζει την κυκλοφορία των ελεύθερων λιπαρών οξέων κατά την πλήρη σφαιρική ισχαιμία.^{3,19}

Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για να τεκμηριωθεί εάν έχει κάποιο κλινικό νευροπροστατευτικό ρόλο σε συνθήκες εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Στον πίνακα 2 παρατίθενται φαρμακολογικοί παράγοντες η νευροπροστατευτική δράση των οποίων βρίσκεται υπό έρευνα και αξίζουν ειδικής αναφοράς.

Πίνακας 2. Φαρμακολογικοί παράγοντες που βρίσκονται υπό έρευνα σχετικά με τη νευροπροστατευτική τους δράση.

Φαρμακολογικός παράγοντας	Δράση
GMI γαγγλιοσίδες	Σταθεροποιητές των μεμβρανών που αναστέλλουν τη μετάδοση μέσω των διεγερτικών αμινοξέων
MK 801	Εκλεκτικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων
NBQX	Ανταγωνιστής των AMPA υποδοχέων
TAK-044	Ανταγωνιστής της ενδοθηλίνης
Xenon	Ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων
Προγεστερόνη	Μείωση της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών Ισχυρή αντιοξειδωτική δράση
Απριποτινίνη	Άμεση νευροπροστατευτική δράση στον ισχαιμικό νευρώνα- Αντιφλεγμονώδης δράση ?
Αναστολείς του συμπληρώματος C5 (relexelizumab)	Αναστολή των οδών ενεργοποίησης του συμπληρώματος και επακόλουθα του καταρράκτη της φλεγμονής

Β. ΜΗ- ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

1. Υποθερμία

Η παρατεταμένη ήπια υποθερμία (34-35°), ίσως είναι ευεργετική σε ασθενείς με αυξημένη ICP ανθεκτική σε συμβατικούς χειρισμούς^{21,27}. Οι Gupta et al.²⁸ έδειξαν ότι η ιστική οξυγόνωση του εγκεφάλου διατηρείται μέχρι τους 35°, ενώ κάτω από αυτή επέρχεται μείωση του ιστικού O₂ (PbO₂), του CO₂ και του pH. Αυτό σημαίνει ότι η προκλητή υποθερμία πιθανόν να είναι ευεργετική για τον εγκέφαλο μέχρι το επίπεδο αυτό. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παραμένει αδιευκρίνιστος. Πιθανολογείται: α) η μείωση του μεταβολισμού (η οποία είναι ισχυρότερη από αυτή των βαρβιτουρικών και του ισοφλουρανίου), της παραγωγής ελευθέρων ριζών, του ενδοκυττάρου ασβεστίου και του NO, β) ο περιορισμός του εγκεφαλικού οιδήματος, γ) η αύξηση του GABA και δ) η μείωση της απελευθέρωσης του γλουταμινικού οξέος.⁸ Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι εκτός από τους παραπάνω μηχανισμούς νευροπροστασίας, η μείωση της θερμοκρασίας του εγκεφάλου κατά 2 έως 6° C, μετρίασε σημαντικά ή κατάργησε τις ιστοπαθολογικές βλάβες σε επιλεκτικά ευαίσθητες περιοχές του εγκεφάλου μετά από σφαιρική ισχαιμία (όσο χαμηλότερη η θερμοκρασία, τόσο μικρότερη η βλάβη), με συνοδό μείωση της θνητότητας και του νευρολογικού ελλείμματος των ασθενών²⁷.

Ενώ η υποθερμία εξασκεί νευροπροστατευτική δράση ως προς την έκταση του εμφράκτου, δε φαίνεται να έχει παρόμοια δράση ως προς την εκδήλωση νευροψυχολογικών διαταραχών^{21,27}. Επίσης, σε αντίθεση με την υποθερμία μετά τη βλάβη η οποία έδωσε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, κλινικές και εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι η *προφυλακτική ήπια υποθερμία* έχει πιθανόν μεγαλύτερη νευροπροστατευτική ισχύ⁸. Η μεθισχαιμική υποθερμία φαίνεται ότι απλά καθυστερεί το θάνατο των νευρώνων, ενώ το «παράθυρο νευροπροστασίας» από την μεθισχαιμική υποθερμία είναι πολύ στενό¹⁹.

Σε αρκετά κέντρα εφαρμόζεται η ήπια υποθερμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις.¹¹ Τα αποτελέσματα όμως των κλινικών μελετών που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα σχετικά με την εφαρμογή της υποθερμίας κατά την περιεγχειρητική περίοδο είναι αντικρουόμενα. Η ολοκλήρωση της μεγαλύτερης μέχρι σήμερα πολυκεντρικής μελέτης *IHAST II*, (Intraoperative Hypothermia for Intracranial Ane-

urysm Surgery Trial II)²⁹ σχετικά με τη χρήση της ήπιας διεγχειρητικής υποθερμίας σε επεμβάσεις απολίνωσης ανευρυσμάτων του εγκεφάλου που ολοκληρώθηκε το 2004, δε διαπιστώθηκε σαφής διαφορά ως προς τη βελτίωση της νευρολογικής έκβασης και τη θνητότητα των ασθενών. Τα ετερογενή αποτελέσματα των κλινικών μελετών μπορούν να αποδοθούν: α) στο χρόνο εφαρμογής της, β) στις πιθανές παρενέργειες της τεχνικής, γ) στην αξιοπιστία των συστημάτων μέτρησης της θερμοκρασίας του εγκεφάλου και δ) στη διαδικασία επαναθέρμανσης.

Η εφαρμογή της ως ρουτίνα δεν μπορεί να συστηθεί γιατί η διαδικασία νορμοθερμία-υποθερμία-νορμοθερμία δεν είναι ένας απλός χειρισμός που ανοίγει και κλείνει. Η *επαναθέρμανση* από την υποθερμία μπορεί να ελαττώσει τις περιφερικές αντιστάσεις και να προκαλέσει υπόταση. Η σοβαρή ανομοιογένεια της αιματικής ροής και η μεταβολική οξέωση που συμβαίνουν κατά την επαναθέρμανση από την βαθιά υποθερμία, δε συμβαίνουν κατά την ήπια υποθερμία. Στις επόμενες ώρες από την επαναθέρμανση ο ασθενής μπορεί να γίνει υπερθερμικός, γεγονός που μπορεί να έχει δυσμενή επίπτωση στην νευρολογική του λειτουργία^{3,27}. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με την αργή επαναθέρμανση.²⁷ Επίσης η παρατεταμένη ήπια υποθερμία προκαλεί μείωση του μαγνησίου, του φωσφόρου και του καλίου σε κριτικά επίπεδα τα οποία αρκετά συχνά είναι ανθεκτικά στην αναπλήρωση³.

Σίγουρα όμως θα πρέπει να *αποφεύγεται η υπερθερμία*, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και μικρές αυξήσεις της θερμοκρασίας σχετίζονται με αυξημένη απελευθέρωση των διεγερτικών αμινοξέων κατά τη διάρκεια των ισχαιμικών επεισοδίων²¹.

2. Υπεργλυκαιμία

Σε συνθήκες ισχαιμίας η υπεργλυκαιμία επιδεινώνει τη νευρολογική βλάβη, λόγω της αύξησης των επιπέδων γαλακτικού οξέος. Θα πρέπει να αποτραπεί η πρόκλησή της με περιορισμό ή και αποφυγή των διαλυμάτων που περιέχουν γλυκόζη και εφόσον εκδηλωθεί να αντιμετωπίζεται με μικρές δόσεις ινσουλίνης³⁰.

3. Οξυγόνωση του εγκεφάλου

Η υποξυγοναιμία προκαλεί αύξηση της CBF, ειδικά για μερική πίεση O₂ του αρτηριακού αίματος

(PaO_2) μικρότερη από 60 mmHg. Η ήπια υπεροξία φαίνεται ότι μπορεί να βελτιώσει την εγκεφαλική οξυγόνωση κατά την αντιμετώπιση της συστηματικής υπότασης ή της ενδοκρανιακής υπέρτασης (ειδικά όταν εφαρμόζεται θεραπευτικός υπεραερισμός), όπως προέκυψε από σχετική κλινική μελέτη όπου η αύξηση της PaO_2 από τα 100-150 mmHg σε 200-250 mmHg, βελτίωσε τη φλεβική οξυγόνωση του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΚΕΚ.²¹

Ενώ υπάρχει ομοφωνία για την αποφυγή της υποξυγοναιμίας (κατευθυντήρια οδηγία τάξεως II-III), δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τις βέλτιστες τιμές του κλάσματος του εισπνεόμενου O_2 (FiO_2) ή την πίεση O_2 του εγκεφαλικού ιστού (PtiO_2) σε καταστάσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας^{13,14}. Οι Reinert et al³¹ έδειξαν ότι το υψηλό FiO_2 οδηγεί σε σημαντική αύξηση της μερικής πίεσης του O_2 στο αρτηριακό αίμα (PaO_2) και στον εγκεφαλικό ιστό (PtiO_2) ασθενών με πρόσφατη ΚΕΚ, το οποίο σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα γαλακτικών του εγκεφάλου. Η αύξηση του FiO_2 είναι ένας απλός χειρισμός και φαίνεται ότι επηρεάζει θετικά το μεταβολισμό του εγκεφάλου. Μόνη της ή σε συνδυασμό με θεραπείες που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση της CPP και/ή στην αποκατάσταση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μπορεί να συμβάλλει στην μείωση των δευτερογενών προσβολών.^{13,31} Ο κίνδυνος για την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών από την παρατεταμένη θεραπεία με O_2 κατά την ισχαιμία-επαναιμάτωση φαίνεται ότι δεν είναι βάσιμος, καθώς η αύξηση του PtiO_2 δε βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένη απελευθέρωση ελευθέρων ριζών.³¹

4. Υπεραερισμός

Ο οξύς υπεραερισμός παραμένει η πιο ταχεία (αν και παροδική) μέθοδος μείωσης της ICP. Εξαιτίας όμως των αντικρουόμενων αναφορών ο υπεραερισμός δε θεωρείται μέθοδος που συμβάλλει στη βελτίωση της νευρολογικής έκβασης. Ο μόνος τεκμηριωμένος ρόλος της εφαρμογής της ήπιας υποκαπνίας ($\text{PaCO}_2 \sim 30\text{-}35$ mmHg) είναι ο έλεγχος των επεισοδίων οξείας αύξησης της ICP, μέχρι να εφαρμοστεί πιο οριστική θεραπεία για την ενδοκρανιακή υπέρταση (κατευθυντήρια οδηγία τάξεως I-II).²¹ Ο προφυλακτικός υπεραερισμός θα πρέπει να αποφεύγεται γιατί μπορεί να προκαλέσει μείωση της άρδευσης του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια επεισοδίων μείωσης του CBF (κατευθυντήρια οδηγία τάξεως II-III).²¹ Ο παρατεταμένος όμως υπε-

ραερισμός ($\text{PaCO}_2 < 25$ mmHg) σχετίζεται με χειρότερη νευρολογική έκβαση και θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο με συνεχή έλεγχο της οξυγόνωσης και της αιματικής ροής του εγκεφάλου. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ταχεία εγκατάσταση νορμοκαπνίας μπορεί να προκαλέσει αντανάκλαστική αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης (ICP)¹⁴.

5. Πίεση εγκεφαλικής άρδευσης (CPP)

Η διαχείριση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε ασθενείς με ενδοκράνια παθολογία αποτελεί ένα αντικρουόμενο ζήτημα. Μια από τις πιο ελκυστικές θεωρητικές στρατηγικές για τη βελτίωση της νευρολογικής έκβασης μετά από ισχαιμική προσβολή του εγκεφάλου είναι η διατήρηση της CPP πάνω από ένα συγκεκριμένο επίπεδο με την ελπίδα ότι θα εξασφαλιστεί και καλύτερη CBF. Η CPP σχετίζεται θετικά με την PtiO_2 με κορύφωση της τιμής της σε CPP 78 mmHg.³¹ Οι κατευθυντήριες οδηγίες της EBIC (European Brain Injury Consortium) συστήνουν η CPP να διατηρείται μεταξύ 60-70 mmHg, ενώ της ABIC (American Brain Injury Consortium) υποστηρίζουν ελαφρώς υψηλότερες τιμές (> 70 mmHg)^{13,14}. Από την άλλη πλευρά βρίσκονται οι υποστηρικτές της θεωρίας ότι η αντιμετώπιση θα πρέπει να στοχεύει στον έλεγχο της ICP. Σύμφωνα την προσέγγιση κατά Lund η ελάχιστη αποδεκτή CPP είναι 50 mmHg, καθώς η αύξηση της ΑΠ θα επιτείνει το εγκεφαλικό οίδημα και την ενδοκρανιακή υπέρταση. Ανεξάρτητα πάντως από το εάν η αντιμετώπιση θα καθοδηγείται από την CPP ή την ICP, η μείωση της ICP κατά κοινή αποδοχή θεωρείται ο βασικότερος στόχος.⁸

Γ. ΜΗΧΑΝΙΚΗ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Βασίζεται στη μετατροπή των υπαρχουσών τεχνικών, στη χρήση νέων τεχνικών/εξοπλισμού και στην αποφυγή γνωστών αιτιολογικών παραγόντων νευρολογικής βλάβης.

1. Καρδιοχειρουργικές Επεμβάσεις

α. Μείωση των εμβόλων^{32,33}

- Κατάκλυση του χειρουργικού πεδίου με CO_2
- Φίλτρο στην αρτηριακή γραμμή
- Χρήση αορτικής κάνουλας τελευταίας τεχνολογίας
- Τοποθέτηση κάνουλας μακριά από αθηρωματικές πλάκες

- Αναγνώριση και αποφυγή των χειρισμών στην αθηρωματική αορτή
- Χρήση συσκευή κάθαρσης του αίματος πριν επιστρέψει στο φλεβικό reservoir (cell savers).

β. Off pump τεχνικές

Οι μέχρι σήμερα μελέτες έδειξαν ότι η OPCAB μειώνει αλλά δεν εξαλείφει την έκπτωση των νευροψυχικών λειτουργιών³³.

γ. Ρομποτικές χειρουργικές τεχνικές και εξελίξεις στην επεμβατική καρδιολογία³³

2. Απολίνωση ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων

- **Πρώμος αποκλεισμός** των ανευρυσμάτων (12-24 h)³⁴.
- **Προσωρινός αποκλεισμός**: Όταν είναι μικρότερος από 14 λεπτά γίνεται καλά ανεκτός, ενώ η πιθανότητα ισχαιμικής βλάβης αυξάνει με μεγαλύτερους χρόνους και φθάνει το 100% για πάνω από 31 λεπτά³⁴.
- **Παροχέτευση ENY** με υπαραχνοειδή καθετήρα στην ΟΜΣΣ³⁴.
- Οι τρόποι αντιμετώπισης του αγγειόσπασμου περιλαμβάνουν την υπερβολαιμία, την αιμοαραίωση και την υπέρταση (Triple H therapy). Η αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) θα πρέπει να είναι 20-30 mmHg πάνω από τη βασική τιμή. Η μείωση του αιματοκρίτη επέρχεται στα πλαίσια της υπερβολαιμίας³⁴.
- Η International Subarachnoid Aneurysm Trial έδειξε ότι η νευρολογική έκβαση των ασθενών ένα χρόνο μετά ήταν καλύτερη σε εκείνους που τοποθετήθηκε ενδοαγγειακή πρόθεση σε σύγκριση με όσους υποβλήθηκαν σε κλασική χειρουργική απολίνωση του ανευρύσματος³⁴.

3. Αγγειοχειρουργικές Επεμβάσεις

Ενδοαρτηριοδεκτομή των καρωτίδων¹¹

- Εφαρμογή παράκαμψης για να διατηρηθεί η CBF κατά την διάρκεια του αποκλεισμού της καρωτίδας (δεν υπάρχουν όμως σαφή κλινικά ευρήματα από την εφαρμογή της).

4. Ανθεκτική Ενδοκρανιακή Υπέρταση

- **Αποσυμπίεστική κρανιεκτομή**: Σε βαριά και ανθεκτική ενδοκρανιακή υπέρταση έχει χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα στην κλινική έκβαση των ασθενών²¹.

- **Παροχέτευση ENY**: Η εξωτερική παροχέτευση του κοιλιακού συστήματος συμβάλλει τόσο στην μείωση της ICP όσο και στην παρακολούθησή της. Η ενδοσκοπική 3^η κοιλιοστομία είναι προτιμότερη από την τυφλή τοποθέτηση μέσω του μετωπιαίου λοβού στις πλάγιες κοιλίες²¹.
- **Θέση του ασθενή**: Σε ασθενείς που βρίσκονται σε πρηνή ή ύπτια οριζόντια θέση η αντι-Trendelenburg θέση 10⁰ μειώνει την ICP χωρίς να επηρεάζει την CPP. Σε ασθενείς με ΚΕΚ η ανύψωση της κεφαλής μέχρι 30⁰ προκαλεί μείωση της ICP, ήπια βελτίωση της CPP και μικρή μεταβολή της μέσης αρτηριακής πίεσης, χωρίς να επηρεάζει την σφαιρική (SjvO₂) και την εστιακή (PtiO₂) εγκεφαλική οξυγόνωση³⁵.

5. Νευροπροστασία για κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ)

- Η μέχρι σήμερα επικρατούσα άποψη ότι στους ασθενείς με ΚΕΚ θα πρέπει να εφαρμόζεται περιορισμός των χορηγούμενων υγρών, δεν έχει τεκμηριωθεί από πειραματικά και κλινικά δεδομένα. Παρά την ανησυχία για την επίδραση των χειρουργικών παρεμβάσεων στην ΑΠ και τις απαιτήσεις σε υγρά, η πρόμμη μη νευροχειρουργική επέμβαση (όπως η σταθεροποίηση ασταθών ορθοπαιδικών κακώσεων) δε φαίνεται ότι επιδεινώνει την έκβαση των πολυτραυματιών με ΚΕΚ¹¹.
- Σε ασθενείς με ΚΕΚ που υποβάλλονται σε μη νευροχειρουργική επέμβαση (όπως και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις) η μέτρηση της ICP μπορεί να κατευθύνει προς τη σωστή ανααισθητική τεχνική. Επίσης θα πρέπει να υπάρχει δυνατότητα μέτρησης: α) του κορεσμού του αίματος στο σφαγιτιδικό βολβό (SjvO₂), β) του ιστικού O₂ του εγκεφάλου (PtiO₂) ή γ) της περιοχικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου που βασίζεται στην φασματοφωτομετρία αντανάκλασης της υπέρυθρης ακτινοβολίας (NIRS). Η παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης και η παρέμβαση στα επεισόδια αποκορεσμού ή υποξίας είναι αποτελεσματική ως προς την πρόληψη των δευτερογενών ισχαιμικών βλαβών^{11,19}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι νευρολογικές επιπλοκές κατά την περιεγχειρητική περίοδο αυξάνουν σημαντικά τη θνητότητα, τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ /νοσοκομείο το κόστος νοσηλείας ενώ επηρεάζουν αρνητι-

κά την απώτερη λειτουργική έκβαση των ασθενών.

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των προκλινικών μελετών, σχεδόν όλες οι κλινικές δοκιμασίες σταδίου II/III απέτυχαν να δείξουν κάποια σταθερή βελτίωση κατά την εφαρμογή της φαρμακολογικής και μη-νευροπροστασίας. Αυτό μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι κανένας παράγοντας από μόνος του δεν μπορεί να εξασκήσει πλήρη νευροπροστασία, αλλά ίσως είναι αναγκαίος ο συνδυασμός αυτών. Απαιτείται σχεδιασμός πολυκεντρικών μελετών, ισχυρής προγνωστικής αξίας, ελεγχόμενες με φυσιολογικές παραμέτρους, που να περιλαμβάνουν αξιολόγηση ως προς την έκβαση σε μεγάλο χρονικό διάστημα

Η προστασία του εγκεφάλου πιθανόν θα δώσει καλύτερα αποτελέσματα εφόσον ξεκινήσει πριν την ισχαιμική προσβολή. Η υποθερμία, το preconditioning, οι αναισθητικοί και άλλοι φαρμακολογικοί παράγοντες αποτελούν στόχους για μελλοντικές μελέτες. Έχει τεκμηριωθεί πλέον η αποφυγή της υπότασης, της υπεργλυκαιμίας, της υποξυγοναιμίας και της υπερθερμίας κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

ABSTRACT

Tsaousi G, Yannacou-Peftoulidou M. Perioperative protection of the brain. *Hell Jatr* 2006, 72: 97-108

Brain ischemia activates a complex cascade of pathophysiologic mechanisms, biochemical reactions, anti-inflammatory procedures and gene expression. The term "neuroprotection" conceptually refers to any prophylactic measure that is initiated before, or concomitantly with, a hypoxic or an ischemic insult, in order to enhance neuronal tolerance and improve neuronal survival. This concept also extends to any measure that is instituted after the insult in order to prevent delayed cell damage. Despite the encouraging results of preclinical studies, the majority of class II/III clinical trials have failed to show any consistent improvement from pharmacologic and non-pharmacologic neuroprotection. A possible explanation is that no single method used for neuroprotection could be so effective as the interaction of their combination. Hypothermia, preconditioning, anaesthetic and non-anaesthetic agents constitute promising neuroprotective strategies for future studies. There is evidence of the necessity to avoid hypotension, hyperglycemia, hypoxemia and hyperthermia during the perioperative period.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kass IS, Cottrell JE. Pathophysiology of brain injury. In Cottrell JE and Smith DS Eds. *Anesthesia and Neurosurgery*, 4th ed. St. Louis: Mosby, 2001: 69-82.
2. Kass IS. Brain metabolism and mechanisms of cerebral ischemia. *ASA* 2004, 375: 1-6.
3. Newberg Milde L. Cerebral protection. In Cucchiara RF, Black S and Michenfelder JD Eds. *Clinical Neuroanesthesia*, 1st ed. Churchill-Livingstone, 1998: 177-228.
4. Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, et al. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology* 2000, 92: 1335-42.
5. Hans P, Bonhomme V. Neuroprotection with anaesthetic agents. *Curr Opin in Anaesth* 2001, 14: 491-6.
6. Davis DP, Patel PM. Ischemic preconditioning in the brain. *Curr Opin in Anaesth* 2003, 16: 447-52.
7. Ehrenreich H, Aust C, Krampe H, et al. Erythropoietin: novel approaches to neuroprotection in human brain disease. *Metab Brain Dis* 2004, 19: 195-206.
8. Fu ES, Tummala RP. Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Curr Opin in Anaesth* 2005, 18: 181-7.
9. Baumgartner WA. Neurologic injury after cardiopulmonary bypass surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004, 16: 102-4.
10. Warner DS. Anesthetics provide limited but real protection against acute brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004, 16: 303-7.
11. Pasternak JJ, Lanier WL. Neuroanesthesiology Review 2004. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005, 17: 2-8.
12. Zhu H, Cottrell J, Kass IS. The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA-mediated glutamate excitotoxicity. *Anesthesiology* 1997, 87: 944-51.
13. Maas A, Dearden M, Teasdale G, et al. (1997) EBIC - Guidelines for management of severe head injury in adults. *Acta Neurochir (Wien)* 1997, 139: 286-97.
14. *The Brain Trauma Foundation*. The American Association of Neurological Surgeons. The joint section of neurotrauma and critical care. *J Neurotrauma* 2000, 17: 449-627.
15. Patel PM. Choice of anesthetic for neuroanesthesia- Does it matter? *ASA* 2004, 137: 1-6.
16. Holmstorm A, Akeson J. Desflurane increases intracranial pressure more and sevoflurane less than isoflurane in pigs subjected to intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004, 16: 136-43.
17. Kaye A, Kucera JJ, Heavner J, et al. The comparative effects of desflurane and isoflurane on lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors. *Anesth Analg* 2004, 98: 1127-32.
18. Kapinya KJ, Lowl D, Futterer, et al. Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent. *Stroke* 2002, 33: 1889-98.
19. Cottrell JE. Brain protection in Neurosurgery. *ASA* 2004, 145: 1-7.

20. *Hemmings HC*. Neuroprotection by Na⁺ channel blockade. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004, 16: 100-1.
21. *Forster N, Endelhard K*. Managing elevated intracranial pressure. *Curr Opin in Anaesth* 2004, 17: 371-6.
22. *Cruz J, Minoja G, Okuchi K, Facco E*. Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg* 2004, 100: 376-83.
23. *Vialet R, Albane J, Thomachot L, et al*. Isovolemic hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003, 31: 1683-7.
24. *Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators*. Magnesium for acute stroke (IMAGES-Intravenous Magnesium Efficacy in Acute Stroke trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2004, 363: 439-45.
25. *Amory DW, Grigore A, Amory JK, et al*. Neuroprotection is associated with beta-adrenergic receptor antagonists during cardiac surgery: evidence of 2575 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002, 16: 270-7.
26. *Grocott HP, Nussmeier NA*. Neuroprotection in cardiac surgery. *Anesthesiol Clin North Am* 2003, 21: 487-509.
27. *Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, et al*. Hypothermia in the management of traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *New Engl J Med* 2001, 345: 1359-67.
28. *Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ*. Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *BJA* 2002, 88: 188-92.
29. *Todd M, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC*. Intraoperative hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005, 352(2): 135-45.
30. *Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al*. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2003, 29: 1637-44.
31. *Reinert M, Barth A, Rothert HU, et al*. Effects of cerebral perfusion pressure and increased fraction of inspired oxygen on brain tissue oxygen, lactate and glucose in patients with severe head injury. *Acta Neurochir* 2003, 145: 341-50.
32. *Arrowsmith JE*. Update on brain injury during cardiac surgery. *ESA Refresher Courses* 2002, 105: 1-8.
33. *Grocott HP, Nussmeier NA*. Neuroprotection in cardiac surgery. *Anesthesiol Clin North Am* 2003, 21: 487-509.
34. *Drummond JC*. Anesthesia for intracranial aneurysm surgery. *ASA* 2004, 219: 1-7.
35. *Ng I, Lim J, Wong HB*. Effects of head posture on cerebral hemodynamics: Its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure and cerebral oxygenation. *Neurosurgery* 2004, 54: 593-8.

Αλληλογραφία:

Γ. Τσαούση
Ανδρέα Καρκαβίτσα 13
546 45 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

G. Tsaousi
Andrea Karkavitsa 13
546 45 Thessaloniki
Greece

Περί του φυσιολογικού ύπνου, των διαταραχών του ύπνου στην άνοια Alzheimer και συστάσεις για την αντιμετώπιση αυτών

Φίλιππος Κ. Γραμματικός¹, Αντιγόνη Π. Σιάγκουρη²

¹ Ομότιμος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής ΑΠΘ

² Βιολόγος, Μεταπτυχιακό Δίπλωμα ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Όπως είναι γνωστό, ο ύπνος αποτελεί ένα μεγάλο μέρος της ζωής του ανθρώπου που χωρίς αυτό η διάρκεια της ζωής βραχύνεται και εμφανίζονται διάφορες παθολογικές καταστάσεις, κυρίως από το κυκλοφορικό. Ο ύπνος παρουσιάζει χαρακτηριστικά στάδια 1 ως 4. Κατά τη διάρκεια του ύπνου έχει ιδιαίτερη σημασία το στάδιο των βραδέων εγκεφαλικών κυμάτων (Slow Wave Stage, SWS) και το στάδιο των ταχέων κινήσεων των οφθαλμών (Rapid Eye Movement, REM). Τα στάδια αυτά είναι απαραίτητα για την ξεκούραση του οργανισμού και ειδικά του εγκεφάλου και έγινε γνωστό πρόσφατα ότι άνθρωποι που στερούνται των σταδίων αυτών παρουσιάζουν διαταραχές της μνήμης και δεν αποδίδουν στην εργασία τους. Στην άνοια Alzheimer (αΑ) υπάρχουν διαταραχές του ύπνου και της μνήμης ακόμα από τα πρώιμα στάδια της πάθησης, που επιδεινώνονται κατά την εξέλιξή της. Οι διαταραχές του ύπνου σχετίζονται με τη βαρύτητα των γνωστικών διαταραχών της αΑ. Οι διαταραχές του ύπνου στην αΑ είναι σύντομα οι εξής: α) ο κίρκαδικός ή κυκλικός ρυθμός του ύπνου διαταράσσεται σε όλα τα στάδια της αΑ, β)

αυξάνει η συχνότητα και διάρκεια των αφυπνίσεων κατά τη νύχτα κατά 44% και 33% αντίστοιχα και μειώνεται ο ύπνος SWS κατά 22%, γ) κατά την εξέλιξη της αΑ προστίθεται χαρακτηριστικά η μείωση του ύπνου REM. Οι πιο πάνω διαταραχές του ύπνου στην αΑ μπορούν να επιβραδυνθούν με την αποφυγή κλινοστατισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ αντίθετα οι πάσχοντες συνιστάται να ασχοληθούν με σωματικές ασκήσεις και με πνευματικές ασχολίες. Επίσης συνιστάται οι πάσχοντες από ελαφρά μορφή αΑ να μη λαμβάνουν υπνωτικά διότι αυτά επηρεάζουν τη γνωστική λειτουργία των πασχόντων, χωρίς να έχουν υπναγωγό αποτέλεσμα. Προτιμώνται τα αντικαταθλιπτικά - ηρεμιστικά ή τα αντιψυχωτικά. Στο άρθρο αυτό θα αναφερθούμε στη φυσιολογία του ύπνου και ιδιαίτερα στη σημασία της επίφυσης και της μελατονίνης στην πρόκληση και διατήρηση του ύπνου. Επίσης, θα αναφερθούμε στις διαταραχές του ύπνου στην άνοια Alzheimer (αΑ) και τέλος σε συστάσεις που μπορούν να συμβάλουν στην αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 109 - 113.

ΠΕΡΙ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΥΠΝΟΥ

Είναι γνωστό ότι η λειτουργία του κάθε οργάνου του ανθρώπινου σώματος καθορίζεται από κάποιο συγκεκριμένο ρυθμό μέγιστης και ελάχιστης διέγερσης μέσα στο εικοσιτετράωρο. Οι ρυθμοί αυτοί ονομάζονται βιολογικοί ή κίρκαδιοι

(circadian από την λατινική λέξη circle=κύκλος), θα μπορούσαν όμως, κατά την άποψη των συγγραφέων του παρόντος, να λέγονται καλύτερα κυκλικοί ή κυκλαδικοί ρυθμοί, αφού η λέξη circle σημαίνει κύκλος και όχι κίρκος και αφού όταν οι ξένοι λένε circadian, εννοούν στα ελληνικά τη λέξη

κυκλικός και όχι κωκαδικός, λέξη που δεν υπάρχει στην ελληνική γραμματεία. Όλες οι δραστηκές ουσίες που εκκρίνονται στον άνθρωπο και έχουν σχέση με τον ύπνο, παρουσιάζουν μία μέγιστη και μία ελάχιστη πυκνότητα ή ένα μέγιστο και ένα ελάχιστο ρυθμό έκκρισης στον ορό στο εικοσιτετράωρο. Τις διαταραχές έκκρισης της μελατονίνης που έχει σχέση με τον ύπνο, θα προσπαθήσουμε να περιγράψουμε και να εξηγήσουμε παρακάτω.

Είναι γνωστό ότι ο ύπνος μας χωρίζεται σε κύκλους διάρκειας 1 ½ - 2 ωρών έκαστος. Ο κάθε κύκλος ύπνου αποτελείται από τα στάδια 1-4 και το στάδιο των ταχέων κινήσεων των οφθαλμών (REM). Η μελέτη των σταδίων αυτών και άλλων παραμέτρων του ύπνου γίνεται με το μηχάνημα του πολυυπνογράφου – polysomnograph.

Ο βασικός πυρήνας στον εγκέφαλο που ρυθμίζει τους κυκλικούς ή κωκαδικούς ρυθμούς της έκκρισης της μελατονίνης και άλλων ορμονών του ανθρώπου και των θηλαστικών που έχουν σχέση με τον ύπνο, βρίσκεται πάνω από το χίασμα και ονομάζεται υπερχιασματικός πυρήνας - suprachiasmatic nucleus – SCN. Οι ορμόνες που προέρχονται από τον πυρήνα αυτό, το μεσημέρι προετοιμάζουν την πέψη, ενώ το βράδυ προετοιμάζουν τον ύπνο¹. Υπάρχει κάποια αδράνεια στη λειτουργία του ύπνου. Έτσι, όταν ταξιδέψουμε με αεροπλάνο σε άλλη χώρα, όπου αλλάζει η ώρα της δύσης του ήλιου, κάποιοι πυρήνες και κάποιες ορμόνες διατηρούν τον προηγούμενο ρυθμό λειτουργίας τους, και μας φέρνουν ύπνο, παρόλο που στη νέα χώρα που πήγαμε είναι μέρα. Το φαινόμενο αυτό είναι το γνωστό jet lag και έχει σχέση με την παραγωγή της μελατονίνης.

Η ΕΠΙΦΥΣΗ ΚΑΙ Η ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ

Η μελατονίνη θεωρείται ο κυριότερος παράγοντας που έχει σχέση με τον ύπνο και για το λόγο αυτό θα περιγραφεί ιδιαίτερα παρακάτω. Η μελατονίνη παράγεται κυρίως από την επίφυση. Η επίφυση θεωρήθηκε από τους αρχαίους Έλληνες ρυθμιστής της σκέψης^{2,3}. Η επίφυση προσλαμβάνει ποικίλα ερεθίσματα ενδογενή και εξωγενή, συγχρονίζει και εναρμονίζει όλες σχεδόν τις βασικές ορμονικές λειτουργίες του ανθρώπου και ειδικότερα ρυθμίζει διαμέσου του κυκλικού ή κωκαδικού βιορυθμού την έκκριση της μελατονίνης. Η μελατονίνη εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας. Το μόριο της μελατονίνης ανευρίσκεται σε όλα τα είδη του ζωικού βασιλείου, ενώ οι υποδοχείς αυτής ανευρίσκονται ειδικότερα στο νευροενδοκρινικό

και στο ανοσοποιητικό σύστημα. Αναφέρεται ότι η γήρανση του οργανισμού οφείλεται στο ότι δε δρα επαρκώς η παραγόμενη από την επίφυση μελατονίνη, ώστε το νευροενδοκρινικό σύστημα αποσυγχρονίζεται⁴. Για να αντιμετωπίσουμε αυτή τη γήρανση πρέπει να προκαλέσουμε ή να αναπαράγουμε τη μέγιστη συγκέντρωση της μελατονίνης κατά τη νύχτα, όπως αυτή υπάρχει κατά τη νεαρή ηλικία και αυτό είναι πολύ δύσκολο να το πετύχουμε με κάποια φάρμακα^{5,6}. Η πλήρης εκφύλιση της επίφυσης οδηγεί στο θάνατο^{5,6}, η μελατονίνη όμως εξακολουθεί να παράγεται από άλλες θέσεις, όπως είναι κυρίως τα επιθήλια του εντέρου, αλλά και ο αμφιβληστροειδής και σε μικρότερο ποσοστό τα μεγάκαρυοκύτταρα και τα αιμοπετάλια^{7,8}.

Η μελατονίνη δε θεωρείται ορμόνη, αφού η επίφυση δεν είναι ενδοκρινής αδένας, αλλά μάλλον ένα αρχέγονο νευρικό γάγγλιο που ανέπτυξε χαρακτηρα προσαρμογής σε εντάσεις φωτός μέρας και νύχτας μέσω νευρικών ερεθισμάτων που προέρχονται από τον αμφιβληστροειδή. Αυτά τα ερεθίσματα οδηγούν στη βιοσύνθεση χημικών ουσιών και καταλήγουν στην κυκλική ή κωκαδική σύνθεση της μελατονίνης, η οποία και για το λόγο αυτό θεωρείται νευροχημική και όχι ορμονική προέλευσης^{7,9}. Η μελατονίνη διαφέρει από τις ορμόνες και για τους παρακάτω λόγους: α) δε διαθέτει αντίστοιχη εκλυτική ουσία – τροπίνη και μόνο ο μηχανισμός της παλίνδρομης ρύθμισης – feedback ρυθμίζει τη σύνθεσή της, β) οι δεσμευτικές ουσίες και οι υποδοχείς της δεν είναι ειδικοί, γ) απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα επαρκώς και δ) ακόμα και μεγάλες ποσότητες αυτής χορηγούμενες από το στόμα (π.χ. 6,6 g ημερησίως επί 35 μέρες), δεν προκαλούν παρενέργειες ή θάνατο.

Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της ημέρας, περί το μεσημέρι, υπάρχει χρονική περίοδος κατά την οποία διακόπτεται η έκκριση της μελατονίνης. Παράλληλα υπάρχει επίσης χαμηλή έκκριση προλακτίνης και κορτιζόλης. Αντίθετα, κατά τη νύχτα την αυξημένη μελατονίνη ακολουθούν η υψηλή έκκριση προλακτίνης και κορτιζόλης. Όσο περισσότερο παραμένει κάποιος κατά τη διάρκεια της νύχτας χωρίς τεχνητό φως (σκοτοπερίοδος ή περίοδος σκότους), τόσο η ευεργετική νυχτερινή έκκριση της μελατονίνης, της προλακτίνης και της κορτιζόλης διαρκούν περισσότερο¹⁰. Τα ως άνω παρατηρούνται φυσιολογικά κατά την εναλλαγή των εποχών, όπως π.χ. κατά το χειμώνα που η διάρκεια της νύχτας είναι μεγαλύτερη. Αντίθετα,

το τεχνητό φως κατά τη διάρκεια της νύχτας ή το τεχνητό σκότος κατά τη διάρκεια της μέρας, διαταράσσουν τη φυσιολογική έκκριση της μελατονίνης¹⁰.

Ο θύμος αδένας μεταξύ άλλων συμβάλλει στην κυκλική ή κιρκαδική δραστηριότητα της επίφυσης^{11,12}, άρα έμμεσα έχει και αυτός σχέση με την έκκριση της μελατονίνης.

ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΟΙΑ ALZHEIMER

Στην άνοια Alzheimer (αΑ) παρατηρούνται διαταραχές του ύπνου που έχουν σχέση με τις διαταραχές της μνήμης και τις διαταραχές του γνωστικού και είναι μεγαλύτερες από τις διαταραχές του ύπνου που αναμένονται για την ηλικία των πασχόντων. Μελέτη του Εθνικού Ινστιτούτου Ηλικιωμένων των ΗΠΑ (National Institute of Aging) σε 157 ασθενείς ηλικίας 47-95 ετών με προχωρημένο στάδιο αΑ και με σοβαρές διαταραχές του ύπνου έδειξε ότι: α) η μέση διάρκεια του νυχτερινού ύπνου ήταν 5,8 ώρες και της εγρήγορσης 2,7 ώρες, β) η χορήγηση 10 mg μελατονίνης ημερησίως κατά τις 20:30 επί δύο εβδομάδες ή 3 mg επί τέσσερις εβδομάδες, προκαλεί υπναγωγό τάση, η οποία δεν ήταν σημαντική στατιστικώς¹³. Τα πειράματα αυτά συνεχίζονται με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια χορήγησης της μελατονίνης.

Ασθενείς με αΑ σε προχωρημένο στάδιο εμφανίζουν μειωμένη έκκριση μελατονίνης. Ο ύπνος στους πάσχοντες από αΑ είναι σαφώς διακεκομμένος. Επίσης, εμφανίζουν κατά τη διάρκεια του ύπνου περισσότερο από 10 φορές κάθε ώρα διαταραχές της αναπνοής¹⁴. Πρόκειται για άπνοιες ή υπόπνοιες που αυξάνονται κατά την επιδείνωση της πάθησης. Οι διαταραχές αυτές του ύπνου δεν είναι ειδικές στην αΑ, αφού παρατηρούνται και σε άνοιες άλλης αιτιολογίας, χωρίς να είναι ανάλογες, όπως αναφέραμε και πιο πάνω, με τη μεγάλη ηλικία των πασχόντων¹⁵.

Παρά τη μειωμένη έκκριση μελατονίνης, η έκκριση της κορτιζόλης δεν επηρεάζεται κατά τον ύπνο¹⁶. Στην αΑ παρατηρείται κατά τον ύπνο πολύ μικρή αύξηση της εσωτερικής θερμοκρασίας του σώματος, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα της ίδιας ηλικίας ή σε σχέση με τους πάσχοντες από μετωποκροταφική εκφύλιση. Αυτό κατά τινάς χαρακτηρίζει διαγνωστικά την αΑ¹⁷. Η σχετική αυτή μείωση της εσωτερικής θερμοκρασίας του σώματος αποδίδεται στη μειωμένη έκκριση της μελατο-

νίνης κατά τον ύπνο, όπως αποδίδονται και τα μικρότερα διαστήματα του σταδίου REM¹⁸. Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι στην αΑ υπάρχουν διαταραχές του ύπνου, οι οποίες κατά ορισμένους συγγραφείς αποτελούν χαρακτηριστικό εύρημα της πάθησης¹⁴.

Η νευρική ανησυχία κατά τη διάρκεια της ημέρας σε πάσχοντες από την αΑ επιφέρει αφυπνίσεις κατά το νυκτερινό ύπνο¹⁹. Είναι γνωστό ότι σε πειραματόζωα^{20,21}, όπως και στον άνθρωπο το έντονο και επαναλαμβανόμενο stress προκαλεί έλλειψη ύπνου και ότι η έλλειψη ύπνου οδηγεί στη μείωση των γνωστικών λειτουργιών στον άνθρωπο²². Το έντονο stress επιφέρει επίσης αύξηση του όγκου της καρδιακής παροχής και η αυξημένη καρδιακή παροχή δεν είναι συμβατή με το φυσιολογικό ύπνο²³, αφού κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου, όταν εμφανίζονται τα κύματα δέλτα, η καρδιακή παροχή ελαττώνεται κατά 5%-11% σε σχέση με τη φυσιολογική²⁴. Είναι επίσης γνωστή η ύπαρξη διαταραχών της αναπνοής στους πάσχοντες από αΑ κατά τον ύπνο, που φτάνουν και πάνω από 10 φορές για κάθε ώρα ύπνου¹⁴. Δικά μας πειράματα έδειξαν ότι κατά το φυσιολογικό ύπνο αυξάνει η διάρκεια της εισπνοής, γεγονός που ξεκουράζει τη λειτουργία της καρδιάς και δίνει περισσότερο οξυγόνο στον εγκέφαλο^{25,26}. Οι σχετικές μελέτες συνεχίζονται σε πάσχοντες από αΑ.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι διαταραχές του ύπνου στην αΑ οδηγούν σε διαταραχές της μνήμης. Σχετικά με τη φυσιολογική εμπέδωση της μνήμης, είναι γνωστό ότι ένας νευρώνας μπορεί να εμπεριέχει εγγεγραμμένες περισσότερες από 10.000 σκέψεις. Για να εμπεδωθεί στη μνήμη μας μια νέα πληροφορία, πρέπει να δημιουργηθεί «χώρος» στα νευρικά κύτταρα και οι σχετικές διεργασίες χρειάζονται ώρες μέχρι λίγες ημέρες²⁷. Μία τέτοια διεργασία γίνεται στον ιπόκαμπο, όπου οι αιωρούμενες πρόσφατες εντυπώσεις μετατρέπονται σε μόνιμες μνήμες. Ο ύπνος βοηθάει σε αυτή την εγκεφαλική λειτουργία, ενώ η αύπνια την παρεμποδίζει²⁷. Οι διαταραχές της μνήμης στην αΑ, σχετίζονται από ορισμένους συγγραφείς με τη μείωση της διάρκειας κυρίως του σταδίου REM του ύπνου²⁸, αφού οι ασθενείς με αΑ έχουν πολύ λιγότερο ύπνο REM από τους μάρτυρες. Σημειώνουμε ότι κατά τη γέννηση ο ύπνος REM διαρκεί 8 ώρες, ενώ σε φυσιολογικούς υπερήλικες μόνο μία ώρα²⁸. Σε αυτό συμβάλλει η εκφύλιση ορισμένων κέντρων του εγκεφάλου και η μειωμένη έκκριση της μελατονίνης²⁸.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΑΝΟΙΑ ALZHEIMER

Για να βελτιωθούν έστω μερικά, οι πιο πάνω διαταραχές του ύπνου στην αΑ γίνεται σύσταση οι πάσχοντες να μην προσπαθούν να κοιμηθούν κατά τη διάρκεια της ημέρας και να απασχολούνται σωματικά και πνευματικά, ώστε το βράδυ να είναι πιο κουρασμένοι και να επιθυμούν περισσότερο να κοιμηθούν. Επίσης, για να έχουμε πιο φυσιολογικό κυκλικό ή κωκκαδικό ρυθμό έκκρισης της μελατονίνης, συνιστάται η έκθεση των πασχόντων στον ήλιο ή το δυνατό φως κατά την ημέρα και μάλιστα το μεσημέρι, όταν η ένταση του ηλιακού φωτός φτάνει τα 1000 watts. Το θέμα της φαρμακευτικής λήψης μελατονίνης, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, είναι ακόμα υπό μελέτη²⁹.

Σήμερα γνωρίζουμε πως η Ινδία έχει το χαμηλότερο ποσοστό αΑ στον κόσμο²⁷. Σχετικές μελέτες έδειξαν ότι αυτό δεν έχει σχέση με το γνωστό curry που χρησιμοποιούν οι Ινδοί στη διατροφή τους, αλλά ίσως σχετίζεται με την ήρεμη ψυχολογία και κοινωνική συμπεριφορά των Ινδών²⁷. Η σημασία της ήρεμης κοινωνικής συμπεριφοράς χωρίς τύψεις για τις πράξεις μας αναφέρεται από τον Ησίοδο στη Θεογονία του, ο οποίος γράφει ότι οι τύψεις σαν μυρμήγκια κατατρώνουν τη σκέψη μας.

Για τις διαταραχές του ύπνου και την αντιμετώπιση της νυχτερινής υπερδιέγερσης, που όπως είναι γνωστό παρατηρείται στην αΑ, προτιμώνται τα αντικαταθλιπτικά-ηρεμιστικά, όπως είναι η παροξετίνη ή τα αντιψυχωτικά, όπως η ρισπεριδόνη ή η κουετιαπίνη^{28,29} και όχι τα υπνωτικά φάρμακα, διότι τα τελευταία επηρεάζουν μεν τη γνωστική λειτουργία των πασχόντων³⁰, χωρίς όμως να έχουν σαφές υπναγωγό αποτέλεσμα¹³.

Από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, μπορούμε να πούμε ότι η μελέτη του φυσιολογικού ύπνου είναι ενδιαφέρουσα και χρήσιμη, ώστε να περιγράψουμε και να κατανοήσουμε καλύτερα τις διαταραχές του ύπνου που παρουσιάζονται στην αΑ. Μπορεί να γίνουν συστάσεις για να βελτιωθεί η ποιότητα του ύπνου στην αΑ. Ίσως η πλήρης αποκατάσταση του φυσιολογικού ύπνου στην αΑ να μπορεί να επιτευχθεί μόνο όταν καταφέρουμε να αποκαταστήσουμε ή τουλάχιστο να αναστείλουμε τις γνωστές οργανικές βλάβες του εγκεφάλου.

ABSTRACT

Grammaticos P, Siamkouri A. Normal sleep and sleep disorders in Alzheimer's dementia. Hell Iatr

2006, 72: 109-113.

As it is known, sleep constitutes a large part of our lives. Without enough sleep the duration of life is shortened and various pathological conditions appear, mainly from the circulatory system. Sleep consists of cycles, each one showing characteristic stages 1 to 4. During sleep the slow wave stage (SWS) and the rapid eye movement stage (REM) are of vital importance. These stages are necessary for the relaxation of the body and especially for the brain. It has recently become known, that people deprived of these stages of sleep present memory disorders and are not effective in their work. Even in mild Alzheimer's dementia (AD) it is obvious that there are sleep and memory disorders, which become worse during its progression. Sleep disorders are related to the gravity of cognition disorders of AD. Sleep disorders of AD are in brief: a) the circadian rhythm of sleep is disturbed in all stages of AD, b) the frequency and the duration of awakening during the night increases by 44% and 33% respectively and SWS sleep is reduced by 22%, c) as the disease progresses, REM sleep is characteristically decreased. It is believed that the above mentioned sleep disorders of AD, could be therapeutically confronted by avoiding to lie in bed during daytime, by exposing patients to the bright light of sun during midday and by encouraging them to participate in physical and mental activities. In addition to the above, it is advised that patients suffering from early AD should not take sleeping drugs, because these drugs are not clearly hypnagogic and may influence gnostic ability, but rather take antidepressives – sedatives and antipsychotic drugs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Peppert SM*. Chronobiology; circadian rhythm. In: Cecil Textbook of Medicine. Goldman L and Ausiello D editors, 22nd edn. Philadelphia Saunders, PA, 2005, 1366-1367.
2. *Pierpaoli W, C.X. Yi*. The pineal gland and melatonin: The aging clock? A concept and experimental evidence. In Nappi G, Martignoni E, Genazzani AR, Petraglia F. Eds Stress and the Aging Brain. Aging Series, New York: Ravel Press. 1990, 37: 171-5.
3. *Pierpaoli W, C.X. Yi, Dall' Ara A*. Aging-postponing effects of circadian melatonin: Experimental evidence, significance and possible mechanisms. Int J Neurosci 1990, 51: 339-40.
4. *Pierpaoli W, Bulian D, Dall'Ara A, et al*. Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats. Exp Gerontology 1997, 32: 587-602.

5. *Pierpaoli W.* Melatonin, the pineal gland and aging: A planetary and biological reality. In: Keatz R, Goldman R, Eds. *The Science of Anti-Aging Medicine* 1996: 107-114.
 6. *Lesnikov VA, Pierpaoli W.* Pineal cross-transplantation (old to young and vice versa) as evidence for an endogenous "aging clock". *Ann NY Acad Sci* 1994, 719: 456-60.
 7. *Pierpaoli W.* Neuroimmunomodulation of aging. *Ann NY Acad Sci* 1998, 728: 491-7.
 8. *Arendt J.* Melatonin and the mammalian pineal gland. London: Chapman & Hall. 1995.
 9. *Touitou YJ, Arendt, P. Pevet, Eds.* Melatonin and the Pineal Gland. From basic science to clinical application. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993.
 10. *Wehr TA.* Effect of seasonal changes in daylength on human neuroendocrine function. *Horm Res* 1998, 49: 118-24.
 11. *Pierpaoli W.* Integrated phylogenetic and ontogenetic evolution of neuroendocrine and identity-defence, immune functions. In: Ader R, Ed: *Psychoneuroimmunology*. New York: Academic Press 1981: 575-606.
 12. *Pierpaoli W.* Inability of thymus cells from newborn donors to restore transplantation immunity in athymic mice. *Immunology* 1976, 29: 465-8.
 13. *Asayama K, Yamadera H, Ito T, et al.* Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch* 2003, 70: 334-41.
 14. *Yesavage JA, Friedman L, Ancoli-Israel S, et al.* Development of diagnostic criteria for defining sleep disturbance in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry & Neurology* 2003, 16: 131-9.
 15. *Erkinjuntti T, Partinen M, Sulkava R, et al.* Sleep apnea in multi-infarct dementia and Alzheimer's disease. *Sleep* 1987, 10: 419-25.
 16. *Hatfield CF, Herbert J, van Someren EJ, et al.* Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain* 2004, 127: 1061-74.
 17. *Harper DG, Stopa EG, McKee AC, et al.* Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer's disease and fronto-temporal degeneration. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58: 353-60.
 18. *Wahr TA, Aeschbach D, Duncan WC Jr.* Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *J Physiol* 2001, 535: 937-51.
 19. *McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, et al.* Anxiety and nighttime behavioral disturbances. Awakenings in patients with Alzheimer's disease. *J Gerontol Nurs* 2004, 30: 12-20.
 20. *Kant GJ, Bauman RA, Pastel RH, et al.* Effects of controllable vs, uncontrollable stress on circadian timing system. *Physiol Behav* 1991, 49: 625-30.
 21. *Zeribib R, Laborit H.* Chronic stress and memory: implication of the central cholinergic system. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, 36: 897-900.
 22. *Drummond SPA, Brown GC, Gillin JC, et al.* Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature* 2000, 43: 655-7.
 23. *Γκίμα-Τζιαμπίρη Ο.* Η φυσιολογία του ανθρώπου: Κυκλοφορία στα στεφανιαία αγγεία. Τόμος 2, Θεσσαλονίκη: Ζυγός 1999: 112.
 24. *Kales A, Tan TL, Kollar EJ, et al.* Sleep patterns following 205 hours of sleep deprivation. *Psychosom Med* 1970, 32: 189-200.
 25. *Grammaticos P, Vlachogianni E.* Is respiration during sleep contributing to the resting procedure? *Hell J Nucl Med* 2003, 3: 151-5.
 26. *Grammaticos P, Daskalopoulou E, Zilidou E, et al.* Inspiration during sleep stages without and after preceding exercise, as a factor supporting circulation of blood and the resting procedure. *Hell J Nucl Med* 2005, 8: 113-118.
 27. *Arnst C.* The pill you'll never forget. *Readers' Digest*, February 2004: 148-53.
 28. *Christos GA.* Is Alzheimer's disease related to a deficit or malfunction of rapid eye movement (REM) sleep? *Med Hypotheses* 1993, 41: 435-9.
 29. *Onen F, Onen SH.* Alterations du sommeil dans la maladie d' Alzheimer. *Rev Med Interne* 2003, 24: 165-71.
 30. *Kawas CH.* Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, 349: 1056-63.
- Αλληλογραφία:*
Φ. Κ. Γραμματικός
Ερμού 51
546 23 Θεσσαλονίκη
- Corresponding Author:*
P.C. Grammaticos
51, Hermou Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Φυματίωση σε υποβαλλόμενους σε θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες παρά τη λήψη αντιφυματικής χημειοπροφύλαξης

Λ. Σικλετίδης¹, Λ. Σέττας², Δ. Σπυράτος¹, Δ. Χλωρός¹, Δ. Πατάκας¹

¹ Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

² Ρευματολογικό Τμήμα Α', Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ο κίνδυνος εμφάνισης φυματίωσης σε ασθενείς με συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες παρουσιάζεται αυξημένος. Σκοπός της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της επίπτωσης της φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν αντι-TNF παράγοντες υπό αντιφυματική χημειοπροφύλαξη. Εξετάστηκαν αναδρομικά οι φάκελοι 613 ασθενών με νοσήματα του συνδετικού ιστού που έλαβαν αντι-TNF παράγοντες (etanercept, infliximab και adalimumab) κατά το χρονικό διάστημα 7/2000–6/2004. Σε όλους διενεργήθηκαν προληπτικά δερμοαντίδραση Mantoux και οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα. Βρέθηκαν 45 ασθενείς με θετική Mantoux ή και ακτινολογικά ευρήματα υπαινισσόμενα ανενεργό φυματίω-

ση. Από αυτούς μόνο 36 υποβλήθηκαν σε αντιφυματική χημειοπροφύλαξη (έξι μήνες ισονιαζίδη ή τρεις μήνες ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη) δύο μήνες πριν από την έναρξη του αντι-TNF παράγοντα. Ένδεκα εκδήλωσαν ενεργό φυματίωση 2-35 μήνες μετά την έναρξη της αντι-TNF αγωγής. Πέντε παρουσίασαν εξωπνευμονική φυματίωση και έξι πνευμονική. Οχτώ είχαν λάβει infliximab και οι τρεις adalimumab. Η επίπτωση της φυματίωσης στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης υπολογίστηκε σε 449 περιπτώσεις/100.000/έτος. Η αντιφυματική χημειοπροφύλαξη δεν προφύλαξε πλήρως τους ασθενείς από την εκδήλωση ενεργού φυματίωσης. *Ελλην Ιατρ 2006, 72: 114 - 120.*

Ο TNF-α είναι μια κυτταροκίνη που προάγει τη φλεγμονή διεγείροντας την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών, ιντερλευκίνης-1, ιντερλευκίνης-6, ιντερλευκίνης-8 και του αυξητικού παράγοντα των ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων¹⁻³. Επίσης διεγείρει τα μεσεγχυματικά κύτταρα, όπως οι ινοβλάστες, οι οστεοκλάστες και τα χονδροκύτταρα που απελευθερώνουν μεταλλοπρωτεΐνες, ενώ ταυτόχρονα εμποδίζει την παραγωγή των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την αρθρική βλάβη⁴.

Ο ρόλος του TNF-α στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων συστηματικών φλεγμονωδών νοσημάτων έχει μελετηθεί εκτετα-

μένα⁵. Η εξουδετέρωση της δράσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών, ιδιαίτερα του TNF-α, αποτελεί τελευταία μια σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων συστηματικών φλεγμονωδών παθήσεων. Σε αντίθεση με άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (π.χ. μεθοτρεξάτη), των οποίων ο μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητός, οι αντι-TNF παράγοντες στοχεύουν συγκεκριμένο παθογενετικό σημείο της νόσου και οι ενδείξεις τους έχουν καθοριστεί μετά από συστηματικές κλινικές μελέτες⁶⁻¹¹.

Οι αντι-TNF παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι: α) Το etanercept, σύμπλοκη πρωτεΐνη η οποία αποτελείται από το εξωκυττάριο τμήμα του

TNF υποδοχέα τύπου 2 και το μισό του Fc τμήματος μιας IgG₁, για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας⁶, αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας¹¹, ψωριασικής αρθρίτιδας και εφηβικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, β) Το infliximab, χιμερικό αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού έναντι του TNF-α, που χορηγείται για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα¹² και τη νόσο Crohn¹³ και γ) Το adalimumab, ανθρώπινο αντίσωμα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα¹⁰.

Ο ρόλος του TNF-α στην ανοσιακή απάντηση του ανθρώπου στο M. Tuberculosis δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί¹⁴. Σε πειραματόζωα φαίνεται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην απάντηση του ξενιστή έναντι του μυκοβακτηριδίου¹⁵⁻¹⁷ καθώς και στην περιχαράκωση της λοίμωξης με τη δημιουργία κοκκίων¹⁸⁻²⁰. Αντισώματα έναντι του TNF-α ή γονιδιακή εξάλειψη του προκαλούν αύξηση της ευαισθησίας έναντι του μυκοβακτηριδίου σε ποντικούς^{21,22}. Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν και σε ασθενείς με συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα που λάμβαναν θεραπευτικά αντι-TNF παράγοντες²³⁻²⁷.

Σκοπός της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της επίπτωσης της φυματίωσης σε πληθυσμό Ελλήνων ασθενών με νοσήματα του συνδετικού ιστού που λάμβαναν αντι-TNF παράγοντες και συμμετείχαν σε πρωτόκολλο λήψης αντιφυματικής χημειοπροφύλαξης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη 4 ετών (7/2000-6/2004) στην οποία αξιολογήθηκαν συνολικά οι φάκελοι 613 ασθενών (416 γυναικών και 197 ανδρών), ηλικίας 49±8 ετών, με νοσήματα του συνδετικού ιστού, που έλαβαν αντι-TNF παράγοντες. Πρόκειται για όλους τους ασθενείς που διαγνώστηκαν, αντιμετωπίστηκαν και παρακολούθηθηκαν στο Ρευματολογικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης. Οι ασθενείς έπασχαν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (551 άτομα), αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (33), ψωριασική αρθρίτιδα (26) και νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet (3). Χρησιμοποιήθηκαν και οι τρεις διαθέσιμοι αντι-TNF παράγοντες: etanercept (202 ασθενείς), infliximab (298 ασθενείς) και adalimumab (113 ασθενείς).

Η πλειονότητα των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα με τον αντι-TNF παράγοντα κορτικοστεροειδή (CS) σε χαμηλή δόση, μέχρι 10 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως, ενώ σε 489 ασθενείς χορηγούνταν ταυτόχρονα και μεθοτρεξάτη (MTX) μέχρι 15 mg εβδομαδιαίως σε 2 δόσεις.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε οπισθορόσθια ακτινογραφία θώρακα και δερμοαντίδραση Mantoux πριν από την έναρξη χορήγησης του αντι-TNF παράγοντα. Ακτινολογικά ευρήματα λανθάνουσας φυματιώδους λοίμωξης ή/και θετική δερμοαντίδραση Mantoux (διάμετρος επάρματος ≥ 10 mm) ήταν τα κριτήρια για τη χορήγηση αντιφυματι-

κής χημειοπροφύλαξης. Τα χημειοπροφυλακτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: α) ισονιαζίδη (INH) 5 mg/kg, με μέγιστη δόση 300 mg/24ωρο επί εξάμηνο και β) συνδυασμός ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης (INH-R/F) 10 mg/kg, με μέγιστη δόση τα 600 mg/24ωρο επί τρίμηνο. Όταν χορηγούνταν αντιφυματική χημειοπροφύλαξη, η έναρξη χορήγησης του αντι-TNF παράγοντα αναβαλλόταν επί δίμηνο.

Η αξιολόγηση της δερμοαντίδρασης Mantoux και της ακτινογραφίας του θώρακα έγιναν στο εξωτερικό ιατρείο της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΑΠΘ στο Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου».

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher (Fisher's exact test).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά εντοπίστηκαν 45 ασθενείς που πληρούσαν τις ενδείξεις για αντιφυματική χημειοπροφύλαξη. Τριάντα έξι (80 %) ολοκλήρωσαν τη χημειοπροφυλακτική θεραπεία. Από τους υπόλοιπους εννέα οι περισσότεροι έλαβαν πλημμελώς την αγωγή ή αρνήθηκαν να τη λάβουν, ενώ τρεις τη διέκοψαν λόγω ηπατοτοξικότητας.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης εκδήλωσαν ενεργό φυματίωση 11 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά τους φαίνονται στον πίνακα 1. Η διάγνωση της ενεργού φυματίωσης επιβεβαιώθηκε είτε με εξέταση πτυέλων (άμεση εξέταση με Gen-probe ή/και καλλιέργεια), είτε με ιστοπαθολογική εξέταση υλικού βιοψίας. Έξι εκδήλωσαν πνευμονική φυματίωση και πέντε εξωπνευμονική. Ουδείς θάνατος παρατηρήθηκε από φυματίωση.

Από τους 11 ασθενείς οι 7 είχαν λάβει αντιφυματική χημειοπροφύλαξη πριν από την έναρξη της αντι-TNF αγωγής, 2 έλαβαν ατελώς, μία ασθενής αρνήθηκε να υποβληθεί σε αγωγή, ενώ μία ασθενής δεν πληρούσε τα κριτήρια χημειοπροφύλαξης (αρνητική Mantoux και ακτινογραφία θώρακα). Τρεις υποβλήθηκαν σε τρίμηνο σχήμα με συνδυασμό INH-R/F επειδή είχαν ακτινολογικά ευρήματα, τα οποία ωστόσο δεν είχαν μεταβληθεί επί δύο τουλάχιστον έτη και τέσσερις ασθενείς σε εξάμηνο σχήμα με INH. Οι αντι-TNF παράγοντες που χορηγήθηκαν ήταν το infliximab (8 ασθενείς) και το adalimumab (3 ασθενείς). Η νόσος εκδηλώθηκε εντός τετραμήνου από την έναρξη χορήγησης του αντι-TNF παράγοντα σε 7 από τους 11 ασθενείς.

Από τους 45 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια λήψης χημειοπροφύλαξης οι 10 εμφάνισαν φυματίωση. Από τους 36 που λάμβαναν ή είχαν ολοκληρώσει τη χημειοπροφύλαξη εμφάνισαν τη νόσο 7 (19,4%). Από τους εννέα που δεν έλαβαν χημειοπροφύλαξη εμφάνισαν τη νόσο 3 (33,3). Η

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών που παρουσίασαν φυματίωση

N	Ηλικία	Φύλο	Διάγνωση	Mantoux	Ακτινογραφία θώρακα προ αγωγής	Εντόπιση TBC	Χημειοπροφύλαξη	Μήνες μέχρι την εκδήλωση της TBC από τη λήψη του αντι-TNF	Φαρμακευτική αγωγή
1	51	A	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	+	Ινώδη στοιχεία κορυφών	Πνεύμονας	3 μήνες INH – R/F	3	MTX-CS Adalimumab
2	43	A	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	+	Ινώδη στοιχεία δεξιάς κορυφής. Υπεζωκοτική επασβεστίωση	Πνεύμονας	3 μήνες INH – R/F	4	MTX-CS Infliximab
3	50	Θ	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	-	Κ.Φ.	Τραχηλικοί λεμφαδένες	ΟΧΙ	12	MTX-CS Infliximab
4	62	Θ	Ψωριασική αρθρίτιδα	+	Κ.Φ.	Ρινοφάρυγγας	Ατελής χορήγηση	8	CS-Infliximab
5	60	Θ	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	+	Κ.Φ.	Υπεζωκότας	6 μήνες INH	3	MTX Infliximab
6	52	Θ	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	+	Ινώδη στοιχεία κορυφών	Πνεύμονας	3 μήνες INH – R/F	2	MTX-CS Infliximab
7	59	Θ	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	+	Κ.Φ.	Στοματο- φάρυγγας	Ατελής χορήγηση	4	MTX-CS Adalimumab
8	48	A	Αδμαντιάδη-Bechet	+	Κ.Φ.	Πνεύμονας	6 μήνες INH	2	CS Adalimumab
9	54	A	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	+	Κ.Φ.	Πνεύμονας	6 μήνες INH	3	MTX-CS Infliximab
10	63	Θ	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	+	Κ.Φ.	Σπλήνας	ΟΧΙ	18	MTX-CS Infliximab
11	49	Θ	Ψωριασική αρθρίτιδα	+	Κ.Φ.	Πνεύμονας	6 μήνες INH	35	CS-Infliximab

διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,65$).

Εννέα ασθενείς τέθηκαν εκ νέου σε αντι-TNF αγωγή (αποκλειστικά etanercept, η χορήγηση του οποίου δεν σχετίστηκε με εκδήλωση φυματίωσης σε κανέναν από τους ασθενείς της μελέτης) μετά την ολοκλήρωση πλήρους αντιφυματικής αγωγής. Δύο ασθενείς δεν συνέχισαν τη θεραπεία με τον αντι-TNF παράγοντα μετά την αντιφυματική αγωγή.

Με βάση τα στοιχεία αυτά, η επίπτωση της ενεργού φυματίωσης στο μελετηθέντα πληθυσμό υπολογίστηκε σε 449 περιπτώσεις/100.000/έτος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη, μία από τις μεγαλύτερες σε αριθμό ασθενών, αφορά την επίπτωση της φυματίωσης σε πληθυσμό ασθενών με συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα υπό αγωγή με αντι-TNF παράγοντες, στους οποίους είχε εφαρμοστεί πρόγραμμα προφυλακτικής θεραπείας λανθάνουσας φυματίωσης.

Λόγω υψηλού φυματινικού δείκτη στην Ελλάδα, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη μας, στην οποία 45/613 ασθενείς (7,34%) είχαν θετική Mantoux, το πρόγραμμα πρόληψης φυματίωσης εφαρμόζοταν στο συγκεκριμένο κέντρο αναφοράς και πριν από την εισαγωγή των αντι-TNF παραγόντων, με χαλαρότερα κριτήρια, δηλαδή η προφυλακτική χορήγηση INH εφαρμόζοταν μόνο σε όσους ασθενείς είχαν θετική Mantoux με ακτινολογικά ευρήματα ανενεργού νόσου και όχι μόνο θετική Mantoux. Με την εφαρμογή αυτής της πρακτικής κατά την εξαετία 1993-1998 δεν εκδηλώθηκε καμία περίπτωση φυματίωσης σε ασθενή με φλεγμονώδη συστηματική νόσο παρά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών στις δόσεις που αναφέρθηκαν.

Η υπολογιζόμενη επίπτωση φυματίωσης στους ασθενείς της μελέτης μας, 449 περιπτώσεις/100.000/έτος, είναι σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με άλλες μελέτες, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα προ της εφαρμογής αντι-TNF θεραπειών, όπως: 95 περιπτώσεις/100.000/έτος στην Ισπανία, επίπτωση τετραπλάσια της αντίστοιχης του γενικού πληθυσμού της χώρας αυτής²⁸ και 6,2 περιπτώσεις/100.000/έτος στις ΗΠΑ, ποσοστό που δεν διέφερε από εκείνο του γενικού πληθυσμού²⁹. Η επίπτωση φυματίωσης στον εκτεθέντα πληθυσμό της μελέτης μας είναι σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη που αναφέρεται σε ισπανική μελέτη η οποία εκπονήθηκε πριν από την εφαρμογή προγράμματος χημειοπροφύλαξης (1.893 και 1.113 περιπτώσεις/100.000/έτος για το 2000 και 2001 αντί-

στοιχα)²⁵.

Σύμφωνα με στοιχεία του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) η επίπτωση της φυματίωσης κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας με infliximab είναι 41/100.000/έτος σε γηγενείς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 9/100.000/έτος στη νόσο Crohn, ενώ ανέρχεται σε 224 περιπτώσεις/100.000/έτος σε μη γηγενείς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή νόσο Crohn. Η υπολογιζόμενη όμως επίπτωση είναι πιθανότατα υποεκτιμημένη, καθόσον τα στοιχεία προέρχονται από σύστημα εθελούσιας αναφοράς παρενεργειών²⁴.

Μέχρι τον Ιούνιο του 2002 αναφέρθηκαν στο FDA των ΗΠΑ 295 περιπτώσεις φυματίωσης μεταξύ ασθενών που λάμβαναν infliximab (εγκρίθηκε το 1999) και 36 περιπτώσεις για εκείνους που λάμβαναν etanercept (εγκρίθηκε το 1998)³⁰. Με βάση τα στοιχεία αυτά η επίπτωση της φυματίωσης από τη χορήγηση των αντι-TNF παραγόντων υπολογίστηκε το 2001 σε 24/100.000/έτος για το infliximab και 9/100.000/έτος για το etanercept, με την επιφύλαξη της πιθανής υποεκτίμησης της πραγματικής επίπτωσης, επειδή το σύστημα αναφοράς ήταν εθελούσιο³¹. Το 97% των περιπτώσεων φυματίωσης ανιχνεύθηκε μέσα στους πρώτους επτά μήνες³⁰, όπως συνέβη και στους ασθενείς της μελέτης μας στην οποία 7 από τις 11 περιπτώσεις παρουσιάστηκαν στους πρώτους 4 μήνες της θεραπείας. Σε νεότερες εκτιμήσεις η επίπτωση της φυματίωσης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν infliximab ήταν 52,5/100.000/έτος στις ΗΠΑ³².

Η επίπτωση φυματίωσης για το γενικό πληθυσμό στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του Υπουργείου Υγείας, ήταν 6,5 περιπτώσεις/100.000 για το έτος 2004, η οποία θεωρείται μάλλον υποεκτιμημένη, μολονότι πάρθηκαν αυστηρά μέτρα καταγραφής των λοιμώξεων λόγω των Ολυμπιακών αγώνων, επειδή το σύστημα αναφοράς κρουσμάτων πρακτικά λειτουργεί σε εθελοντική βάση.

Επτά από τους 36 ασθενείς της μελέτης μας μολονότι έλαβαν ή είχαν ολοκληρώσει τη χημειοπροφύλαξη εκδήλωσαν ενεργό φυματίωση. Ωστόσο και από άλλους συγγραφείς αναφέρονται περιστατικά ασθενών που εκδήλωσαν φυματίωση υπό αντι-TNF αγωγή παρά τη λήψη προφύλαξης^{33,34}. Από τους εννέα ασθενείς της μελέτης μας που δεν έλαβαν χημειοπροφύλαξη μολονότι πληρούσαν τα κριτήρια (20%, ποσοστό που συμφωνεί με τα διεθνή δεδομένα³⁵) εκδήλωσαν τη νόσο τρεις. Η διαφορά μεταξύ των δύο παραπάνω υποομάδων δεν

ήταν στατιστικά σημαντική.

Στη μελέτη μας ως θετική δερμοαντίδραση Mantoux ορίστηκαν τα 10 mm υπέργερσης και όχι τα πιο αυστηρά της ATS³⁶ όπου ορίζονται τα 5 mm για άτομα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά. Προτιμήθηκε το εξάμηνο σχήμα με ισονιαζίδη σε σχέση με το εννεάμηνο για λόγους κόστους-αποτελεσματικότητας³⁶, ενώ το τρίμηνο σχήμα ισονιαζίδης-ριφαμπικίνης προτιμήθηκε από το περισσότερο ηπατοτοξικό σχήμα των δύο μηνών με ριφαμπικίνη-πυραζιναμίδη³⁷. Σε πρόσφατες οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας Θώρακα προτείνονται τα σχήματα που εφαρμόσαμε για τη χημειοπροφύλαξη σε ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες³⁸. Ίσως το εννεάμηνο σχήμα με ισονιαζίδη να παρείχε αποτελεσματικότερη προστασία, σε βάρος όμως της συμμόρφωσης των ασθενών.

Το ποσοστό της εξωπνευμονικής φυματίωσης στη μελέτη μας (45,5%) ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με άλλες μελέτες^{23,25}, όπου παρατηρήθηκαν ποσοστά από 57-65%, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη διαφορετική φυλετική προέλευση των ασθενών³⁹. Το ποσοστό της εξωπνευμονικής φυματίωσης στις ΗΠΑ ανέρχεται σε 18% σε γενικό πληθυσμό που δεν έχει προσβληθεί από τον ιό HIV³⁹.

Συμπεραίνεται ότι οι ασθενείς με συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες έχουν αυξημένη επίπτωση φυματίωσης παρά την εφαρμογή συστηματικού προγράμματος χημειοπροφύλαξης. Η συμμόρφωση των ασθενών λόγω της χρονιότητας της νόσου και του βεβαρημένου φαρμακευτικού ιστορικού είναι γενικά πλημμελής. Μολονότι η υποομάδα των ασθενών που έλαβε επαρκή χημειοπροφύλαξη εμφάνισε ενεργό φυματίωση σε μικρότερο ποσοστό σε σχέση με την υποομάδα που δεν έλαβε, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

ABSTRACT

Sichletidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Hell Iatr* 2006, 72: 114-120.

Given that TNF- α is a key mediator of inflammation, a major concern surrounding the use of TNF- α inhibitors is their potential to increase the risk of opportunistic infections, particularly disseminated tuberculosis (TB). The aim of our retrospec-

tive study was to estimate the incidence of TB in patients with rheumatic diseases receiving anti-TNF drug therapy and to evaluate the effectiveness of an anti-TB chemoprophylaxis regimen. We studied the files of 613 patients with rheumatic diseases who had received anti-TNF agents (etanercept, infliximab and adalimumab) from 7/2000 to 6/2004. All patients had a tuberculin skin test (TST) and a posterior/anterior chest radiograph prior to anti-TNF therapy. When indicated (TST \geq 10 mm and/or fibrotic lesions on chest radiograph) treatment for latent tuberculosis was initiated (6 months isoniazid or 3 months isoniazid and rifampin). Anti-TNF agent therapy was started 2 months later. Forty-five patients fulfilled the criteria for chemoprophylaxis, of which only thirty-six were treated properly. Eleven patients developed active TB, 2-35 months after the beginning of anti-TNF therapy. Six patients developed pulmonary and five extrapulmonary TB. Eight of them had received infliximab and three adalimumab. The incidence of tuberculosis among the population of the study (613 patients) was estimated to be 449 cases/100,000/year. Anti-TB chemoprophylaxis had only a partial preventive success in these patients.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Newroth PP, Bank I, Handley D, Cassimeris J, Chess L, Stern D. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin-1. *J Exp Med* 1986, 163: 1363-75.
2. Haworth C, Berenman FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- α . *Eur J Immunol* 1991, 21: 2575-9.
3. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF- α antibody with interleukin-1 receptor antagonist. *Eur Cytokine Netw* 1995, 6: 225-30.
4. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993, 94:145-9.
5. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001, 344: 907-15.
6. Emery P, Reginster JY, Appelboom T, et al. WHO collaborating centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001, 40: 699-702.

7. Bathon JM, Martin RW, Finck BK, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000, 343: 1586-93.
8. Maini RN, St Clair EW, Breedveld et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial 54-week clinical and radiographic results from the ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999, 354: 1932-9.
9. Lipsky PE, Van der Hilde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000, 343: 1594-607.
10. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 927-34.
11. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002, 359: 1187-93.
12. Schuma AA, Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm* 2000, 57: 225-34.
13. Kornbluth A. Infliximab approved for use in Crohn's disease: a report on the FDA GI Advisory Committee conference. *Inflamm Bowel Dis* 1998, 4: 328-9.
14. Kisich KO, Higgins M, Diamond G, Heifets L. Tumor necrosis factor- α stimulates killing of *Mycobacterium tuberculosis* by human neutrophils. *Infect Immun* 2002, 70: 4591-9.
15. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995, 2: 561-72.
16. Turner J, Frank AA, Brooks JV, Marietta PM, Orme IM. Pentoxifylline treatment of mice with chronic pulmonary tuberculosis accelerates the development of destructive pathology. *Immunology* 2001, 102: 248-53.
17. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001, 19: 93-129.
18. Saunders BM, Cooper AM. Restraining mycobacteria: role of granulomas in mycobacterial infections. *Immunol Cell Biol* 2000, 78: 334-41.
19. Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002, 168: 4620-7.
20. Johnson CM, Cooper AM, Frank AA, Orme IM. Adequate expression of protective immunity in the absence of granuloma formation in *Mycobacterium tuberculosis* - infected mice with a disruption in the intracellular adhesion molecule 1 gene. *Infect Immun* 1998, 66: 1666-70.
21. Bean AGD, Roach DR, Briscoe H, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999, 162: 3504-11.
22. Senaldi G, Yin S, Shaklee CL, Piguet PF, Mak TW, Ulich TR. *Corynebacterium parvum*-and *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin - induced granuloma formation is inhibited in TNF receptor I (TNF-RI) knockout mice and by treatment with soluble TNF-RI. *J Immunol* 1996, 157: 5022-6.
23. Keane J, Gershon SK, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α - neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001, 345: 1098-104.
24. Keane J, Gershon SK, Braun MM. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002, 346: 623-6.
25. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 2122-7.
26. Giles JT, Bathon J. Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004, 19: 320-34.
27. Gardom MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003, 3: 148-55.
28. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Sanmarti R, et al, the EMECAR Study Group. Rheumatoid arthritis is associated to a four-fold increase in tuberculosis infection incidence in the pre-biologics era. *Arthritis Rheum* 2001, 44 (suppl 9): S173.
29. Wolfe F, Flowers N, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis rates are not increased in rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2001, 44 (suppl 9): S105.
30. Ruderman EM, Markenson J. Granulomatous infections and tumour necrosis factor antagonist therapies update through June 2002. *Arthritis Rheum* 2003, 48 (suppl 9): S241.
31. US Food and Drug Administration Arthritis Advisory Committee. Briefing information. March 4, 2003. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930b1.htm>. Accessed August 2003.
32. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 372-9.
33. Ruiz JP, Centeno NO, Alvarez ER. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid (letter). *J Rheumat* 2003, 30: 1657-8.
34. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005, 44: 714-20.
35. Horsburg CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004, 350: 2060-7.
36. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 1376-95.

37. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002, 6: 995-1000.
38. *British Thoracic Society Guidelines*. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax* 2005, 60: 800-5.
39. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141: 347-51.

Αλληλογραφία:

Α. Σιχλετίδης
Καρόλου Ντηλ 3
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

L. Sichelidis
3 Charles Diehl Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα στη Β. Ελλάδα τα έτη 1990-2003

Φ. Καμάρια¹, Α. Παπαλεξανδρή¹, Δ. Κολοκοτρώνη¹, Α. Κανσουζίδου²

¹ Παθολογική Κλινική,

² Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης (Λοιμωδών)

Περίληψη. Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η παρουσίαση των περιπτώσεων φυματιώδους μηνιγγίτιδας που νοσηλεύτηκαν στην παθολογική κλινική του νοσοκομείου Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης, που νοσηλεύει αρρώστους από όλη τη Β. Ελλάδα. Μελετήθηκαν οι περιπτώσεις μηνιγγίτιδας που είχαν καταχωρηθεί στα αρχεία του νοσοκομείου ως φυματιώδους αιτιολογίας κατά την περίοδο 1990-2003. Εξετάστηκαν παράμετροι όπως το ιστορικό, η κλινική εικόνα, το στάδιο της νόσου, τα εργαστηριακά ευρήματα του ENY, τα ακτινολογικά ευρήματα, η θεραπεία και η έκβαση. Αναγνωρίστηκαν 58 περιπτώσεις (30 άνδρες, 28 γυναίκες), μέσης ηλικίας 52 (15-80) ετών. Οι 24 (41%) ασθενείς παρουσιάστηκαν στο στάδιο I, οι 27 (47%) στο στάδιο II και οι 7 (12%) στο στάδιο III. Οι 23 περιπτώσεις (40%) είχαν σίγουρη διάγνωση λόγω απομόνωσης του μυκοβακτηριδίου από την καλλιέργεια του ENY. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις πληρούσαν ικανά κριτή-

ρια για τη διάγνωση φυματιώδους μηνιγγίτιδας (μεγάλη διάρκεια συμπτωμάτων πριν την εισαγωγή, υψηλό λεύκωμα, χαμηλή γλυκόζη, ανταπόκριση σε αντιφυματική θεραπεία). Τα ευρήματα από το ENY κατά την εισαγωγή ήταν ($\bar{x} \pm SD$): κύτταρα 216 ± 291 mm³, λεύκωμα 263 ± 295 mg/dl, γλυκόζη ENY/ γλυκόζη αίματος $0,29 \pm 0,07$ mg/dl. Ως προς την έκβαση 6 (10,4%) ασθενείς κατέληξαν, ενώ σε 11 (19%) άλλους παρέμειναν υπολειπόμενες βλάβες. Θνητότητα και υπολειπόμενες βλάβες ήταν συχνότερες στα άτομα >60 ετών και σε αυτά που προσήλθαν σε στάδιο II ή III. Τα άτομα >60 ετών διαγνώστηκαν σε μεγαλύτερη αναλογία από τα νεότερα σε προχωρημένο στάδιο. Συμπερασματικά, η φυματιώδης μηνιγγίτιδα εξακολουθεί να είναι μια πολύ σοβαρή νόσος με μεγάλη θνητότητα, ιδίως στις μεγάλες ηλικίες και σε προχωρημένο στάδιο.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 121 - 125.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι νόσος σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή, που αν δε διαγνωστεί εγκαίρως, έχει, ακόμη και σήμερα, μεγάλη θνητότητα^{1,2}. Στις αναπτυσσόμενες χώρες αντίθετα είναι μια νόσος αρκετά συχνότερη με θνητότητα που πλησιάζει το 30%³.

Η διάγνωση της νόσου εξακολουθεί να είναι δύσκολη, καθώς εκδηλώνεται με παρόμοια κλινική εικόνα με τις υπόλοιπες μηνιγγοεγκεφαλίτιδες. Η διάγνωση είναι βέβαιη μόνο αν απομονωθεί το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης από το εγκεφα-

λονωτιαίο υγρό (ENY) με καλλιέργεια, είτε με ανίχνευση του γενετικού υλικού του μυκοβακτηριδίου με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Η καλλιέργεια όμως χρειάζεται πολλές ημέρες για να αναπτυχθεί και συχνά είναι αρνητική^{4,5}, ενώ η PCR είναι μία μέθοδος πολλά υποσχόμενη, που δεν έχει όμως ακόμη ευρεία εφαρμογή^{6,7}.

Οι περισσότερες μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία αφορούν σε αναπτυσσόμενες χώρες^{4,8,9}. Στη μελέτη αυτή παρουσιάζονται οι περιπτώσεις φυματιώδους μηνιγγίτιδας που νοσηλεύ-

τηκαν στο Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης τη χρονική περίοδο 1990-2003. Το Νοσοκομείο νοσηλεύει ασθενείς με μηνιγγίτιδα από όλη τη Β. Ελλάδα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Αναζητήθηκαν από τα αρχεία της κλινικής οι περιπτώσεις που καταχωρήθηκαν με τη διάγνωση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας από το 1990 έως το 2003. Συγκεντρώθηκαν στοιχεία για το ιστορικό, τα κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα, την θεραπεία και την έκβαση.

Η νευρολογική κατάσταση των ασθενών κατά την εισαγωγή ταξινομήθηκε σε τρία στάδια σύμφωνα με τα κλασικά κριτήρια της φυματιώδους μηνιγγίτιδας (Medical Research Council)¹⁰. Οι ασθενείς στο στάδιο I δεν είχαν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, ούτε εστιακά νευρολογικά σημεία. Οι ασθενείς στο στάδιο II ήταν συγχυτικοί, είτε παρουσίαζαν εστιακή συμπτωματολογία. Οι ασθενείς στο στάδιο III ήταν σε κωματώδη κατάσταση.

Οι περιπτώσεις φυματιώδους μηνιγγίτιδας που βρέθηκαν στα αρχεία της κλινικής ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες, βέβαιες και πιθανές. Βέβαιη φυματιώδης μηνιγγίτιδα χαρακτηρίστηκε η περίπτωση μηνιγγίτιδας στην οποία το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης απομονώθηκε από το ENY. Το ENY καλλιεργήθηκε σε υλικό Lowenstein-Jensen ή στο αυτοματοποιημένο σύστημα Bactec. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις που χαρακτηρίστηκαν σαν πιθανές φυματιώδεις μηνιγγίτιδες, πληρούσαν τα περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια: μεγάλη περίοδος συμπτωμάτων πριν από την εισαγωγή για νοσηλεία (πάνω από 15 μέρες), υψηλή τιμή λευκώματος στο ENY, χαμηλή τιμή γλυκόζης στο ENY, υψηλή τιμή γαλακτικού οξέος στο ENY, επιθυμητή απάντηση στην αντιφυματική αγωγή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον έλεγχο των αρχείων της κλινικής διαπιστώθηκαν 58 περιπτώσεις με διάγνωση φυματιώδους μηνιγγίτιδα. Οι 30 ήταν άνδρες και 28 γυναίκες με μέση ηλικία ($x \pm SD$) 52 ± 6 έτη, από 15 έως 80 ετών. Κανένας ασθενής δεν ήταν HIV θετικός. Οι ασθενείς είχαν συμπτώματα για μέσο όρο 19 μέρες (2-120) πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο (Πίν. 1).

Από το σύνολο των ασθενών 24 άτομα (41%) εισήχθησαν στο νοσοκομείο στο στάδιο I, 27 (47%) στο στάδιο II and 7 (12%) στάδιο III. Η διάγνωση σε 23 ασθενείς (40%) ήταν βέβαιη και σε 35

Πίνακας 1. Κλινικά ευρήματα στους ασθενείς με φυματιώδη μηνιγγίτιδα

– Μέση ηλικία (έτη)	52+6 (15-80)
– Αναλογία φύλου (άνδρες:γυναίκες)	1.07
– Μέση διάρκεια συμπτωμάτων πριν την εισαγωγή (μέρες)	19 (2-120)

Πίνακας 2. Εργαστηριακά ευρήματα στους ασθενείς με φυματιώδη μηνιγγίτιδα

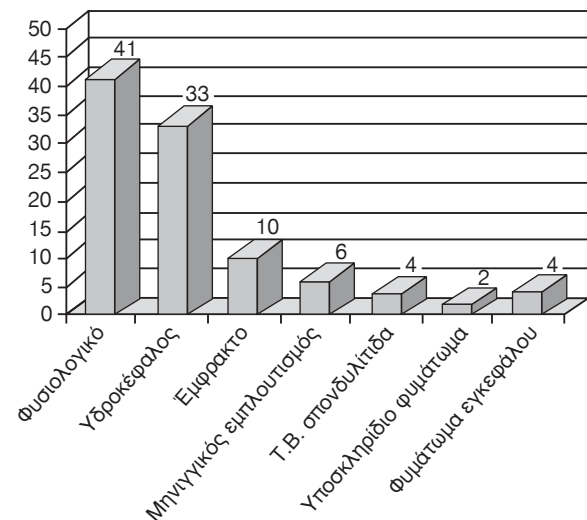
Λευκά αιμοσφαίρια ENY (mm ³)	0-99	23 ασθενείς (40%)
	100-400	27 » (46%)
	>400	8 » (14%)
Λεύκωμα ENY (mg/dl)	0-99	8 ασθενείς (14%)
	100-400	44 » (76%)
	>400	6 » (10%)
Αναλογία γλυκόζης ENY/γλυκόζη πλάσματος	0,4-0,5	7 ασθενείς (12%)
	0,3-0,4	31 » (54%)
	<0,3	20 » (34%)

ασθενείς (60%) πιθανή. Η διάρκεια της νοσηλείας ήταν 30 (3-90) ημέρες. Η θνητότητα ήταν 10,5% (6/58), ενώ 19% (11/58) από τους ασθενείς παρουσίασαν υπολειπόμενη νευρολογική συμπτωματολογία.

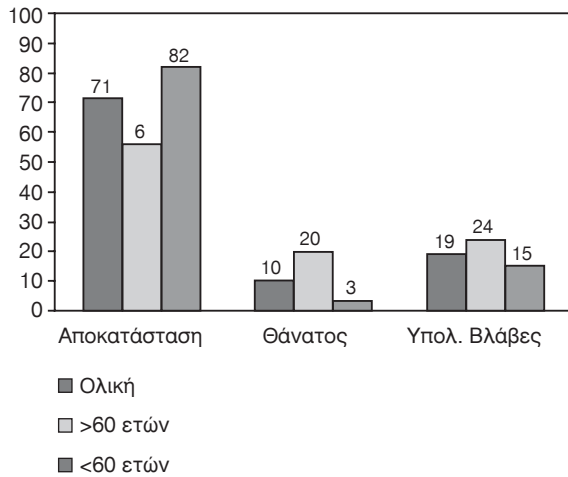
Τα ευρήματα από το ENY κατά την εισαγωγή ($x \pm SD$) ήταν: λευκά αιμοσφαίρια $216 \pm 291 / \text{mm}^3$ με λεμφοκυτταρική υπεροχή, λεύκωμα $263 \pm 295 \text{ mg/dl}$, γλυκόζη ENY/ γλυκόζη αίματος $0,29 \pm 0,07 \text{ mg/dl}$, γαλακτικό $47 \pm 18 \text{ mg/dl}$ (Πίν. 2).

Αξονικές (CT) ή μαγνητικές (MRI) τομογραφίες από 51 ασθενείς έδειξαν ότι: 17 ασθενείς είχαν υδροκέφαλο, 5 είχαν μηνιγγικό εμπλουτισμό, 3 είχαν έμφρακτο, 2 είχαν φυματιώδη σπονδυλίτιδα, 1 ασθενής είχε υποσκληρίδιο φυμάτωμα της σπονδυλικής στήλης και 2 είχαν φυματώματα εγκεφάλου, ενώ 21 ασθενείς είχαν φυσιολογικές απεικονίσεις (Εικ. 1).

Η θνητότητα και οι υπολειπόμενες βλάβες ήταν συχνότερες στους μεγαλύτερους των 60 ετών



Εικ. 1. Απεικονιστικά ευρήματα στην CT ή/και MRI (εκατοστιαία αναλογία).



Εικ. 2. Η έκβαση συνολικά και ανάλογα με την ηλικία (εκατοστιαία αναλογία).

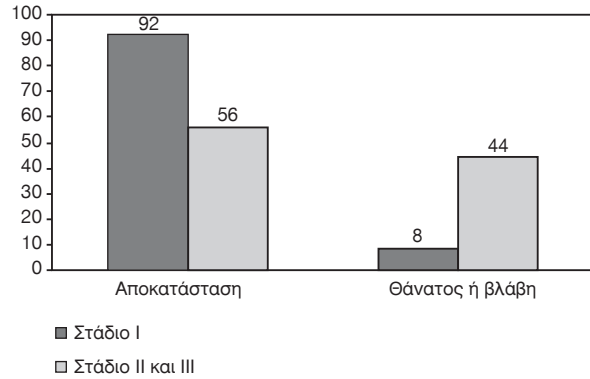
ασθενείς. Από αυτούς, οι 14/25 ασθενείς είχαν πλήρη αποκατάσταση, σε σχέση με 27/33 από τους νεότερους ασθενείς, $p < 0,05$. Οι υπόλοιποι από τους ασθενείς άνω των 60 ετών είτε κατέληξαν (5/11), είτε είχαν υπολειπόμενες νευρολογικές διαταραχές (6/11), ενώ μόνο 1/6 από τους υπόλοιπους νεότερους ασθενείς κατέληξε και 5/6 είχαν μόνιμες βλάβες (Εικ. 2).

Ασθενείς που προσήλθαν στο στάδιο I είχαν καλύτερη έκβαση από αυτούς που προσήλθαν σε στάδιο II ή III. Οι 22 από τους 24 ασθενείς σε στάδιο I είχαν πλήρη αποκατάσταση, σε αντίθεση με 19/34 από τους ασθενείς που προσήλθαν σε πιο προχωρημένο νευρολογικό στάδιο, $p < 0,01$ (Εικ. 3).

Ασθενείς σε προχωρημένη ηλικία (άνω των 60 ετών) προσήλθαν σε μεγαλύτερη αναλογία σε προχωρημένο νευρολογικό στάδιο από τα νεότερα άτομα. Οι 19 από τους 25 ασθενείς άνω των 60 ετών προσήλθαν σε στάδιο II or III, σε αντίθεση με 15/33 από τους νεότερους, $p < 0,05$.

Οι ασθενείς που είχαν κακή έκβαση (είτε κατέληξαν είτε είχαν υπολειπόμενες βλάβες) είχαν υψηλότερη μέση τιμή λευκόματος στο ENY από τους ασθενείς με καλή έκβαση (433 ± 118 mg/dl αντί 193 ± 106 mg/dl, $p < 0,001$)

Η αντιμετώπιση των ασθενών έγινε με τέσσερα τουλάχιστον αντιφυματικά φάρμακα, δύο από τα οποία ήταν η ισονιαζίδη και η ριφαμπικίνη, και τα υπόλοιπα ήταν πυραζιναμίδα, στρεπτομυκίνη ή αιθαμβουτόλη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν εννέα με δώδεκα μήνες για τα κύρια αντιφυματικά (ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη), ένας μήνας για τη στρεπτομυκίνη και δύο μήνες για την πυραζιναμί-



Εικ. 3. Έκβαση ανάλογα με το στάδιο κατά την εισαγωγή (εκατοστιαία αναλογία).

δη και την αιθαμβουτόλη. Στους ασθενείς σε στάδιο II ή III χορηγήθηκε και δεξαμεθαζόνη για 4-6 εβδομάδες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μια αύξηση στις περιπτώσεις φυματίωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για φυματίωση θεωρείται η HIV λοίμωξη¹¹, και ασθενείς με HIV λοίμωξη και φυματίωση έχουν αυξημένο κίνδυνο για μηνιγγίτιδα¹². Στη παρούσα μελέτη κανένας ασθενής δεν είχε HIV λοίμωξη.

Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα είναι σπάνια επιπλοκή της φυματίωσης. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν 58 περιπτώσεις φυματιώδους μηνιγγίτιδας σε μια γεωγραφική περιοχή με πληθυσμό περίπου 3.000.000 κατοίκους σε διάστημα 14 ετών.

Η μέση ηλικία των ασθενών της μελέτης είναι υψηλή (52 έτη). Βέβαια η μελέτη αυτή αφορά μόνο σε ασθενείς πάνω από 14 ετών και δεν περιλαμβάνονται παιδιά. Σε άλλες μελέτες υπερτερούν οι νεότερες ηλικίες, ιδίως από χώρες με χαμηλότερο βιοτικό επίπεδο¹³, και σε άλλες οι μεγαλύτερες².

Η πρόγνωση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας επηρεάζεται πολύ από την έγκαιρη διάγνωση και έγκαιρη έναρξη θεραπείας^{1,8,13}. Η έναρξη νοσηλείας στους ασθενείς της μελέτης μας έγινε σε προωμότερα στάδια της νόσου από ότι σε ασθενείς από αναπτυσσόμενες χώρες^{3,13,14} και η μέση διάρκεια συμπτωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας ήταν 19 ημέρες. Ακόμη το 41% των ασθενών προσήλθαν για νοσηλεία στο στάδιο I, ενώ μόνο το 12% των ασθενών προσήλθαν στο στάδιο III. Το γεγονός αυτό εξηγεί τη σχετικά χαμηλή θνητότητα

(10%) της μελέτης μας και την σχετικά μικρή αναλογία μόνιμων επιπλοκών (19%), ενώ σε άλλες μελέτες η θνητότητα είναι μεγαλύτερη του 25%^{3,9}. Η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη και οι επιπλοκές ήταν περισσότερες στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, λόγω των συνοδών προβλημάτων υγείας των ασθενών, αλλά και λόγω της προσέλευσης των ασθενών αυτών σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου.

Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα εξακολουθεί να είναι νόσος δύσκολη στη διάγνωση. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης με απομόνωση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης από την καλλιέργεια του ENY ποικίλει στις διάφορες μελέτες από 11% έως 86%^{1,2,8,13,15}. Επειδή δε η πρόγνωση επηρεάζεται ιδιαίτερα από την έγκαιρη διάγνωση, εμπειρική αντιφυματική θεραπεία δίνεται συχνά σε αδιευκρίνιστες περιπτώσεις λοίμωξης του ΚΝΣ εν αναμονή των αποτελεσμάτων¹⁶. Λόγω των χαμηλών ποσοστών απομόνωσης του μυκοβακτηριδίου, πολλές άλλες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας, όπως ανίχνευση αντισωμάτων⁸ ή αντιγόνου¹⁷ έναντι του μυκοβακτηριδίου στο ENY. Η ανίχνευση του mRNA ή του DNA του μυκοβακτηριδίου με PCR είναι μια σχετικά νέα και υποσχόμενη μέθοδος¹⁸, αλλά ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη νόσο^{19,20}. Γιαυτό στις αναπτυσσόμενες χώρες οι γιατροί προσπαθούν να καθιερώσουν κριτήρια σαν προγνωστικό κανόνα για τη διάγνωση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας^{4,21}. Τα κριτήρια αυτά είναι κλινικά, όπως η μεγάλη διάρκεια των συμπτωμάτων και η ανταπόκριση στην αντιφυματική αγωγή, εργαστηριακά, όπως η υψηλή τιμή του λευκώματος και η χαμηλή τιμή της γλυκόζης στο ENY, ακτινολογικά κλπ²².

Ανάλογα ήταν τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν και στο δικό μας νοσοκομείο για την κατάταξη μιας μηνιγγίτιδας ως πιθανής φυματιώδους, στις περιπτώσεις που δεν υπήρχε απομόνωση του μυκοβακτηριδίου. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, δυνατότητα χρησιμοποίησης της PCR στο νοσοκομείο μας δεν υπήρχε. Έτσι, εκτός από τις 23 (40%) περιπτώσεις με βέβαιη φυματιώδη μηνιγγίτιδα λόγω της απομόνωσης του μυκοβακτηριδίου, περιελήφθησαν στη μελέτη άλλες 35 περιπτώσεις με τη διάγνωση πιθανή φυματιώδης μηνιγγίτιδα.

Η CT ή η MRI ήταν παθολογική στο 57% των περιπτώσεων. Οι μισές από τις παθολογικές απεικονίσεις έδειξαν διάταση των κοιλιών, μόνο όμως σε μια περίπτωση χρειάστηκε ο υδροκέφαλος να αντιμετωπιστεί χειρουργικά. Φυματώματα εγκε-

φάλου είχαν μόνο δύο ασθενείς. Υπήρξε και μια περίπτωση με μια σπάνια επιπλοκή, υποσκληρίδιο φυμάτωμα της σπονδυλικής στήλης που χρειάστηκε χειρουργική αντιμετώπιση²³.

Συμπερασματικά, η φυματιώδης μηνιγγίτιδα εξακολουθεί να είναι μια σοβαρή νόσος, με μεγάλη θνητότητα, ειδικά για ασθενείς μεγάλης ηλικίας και για αυτούς που προσέρχονται σε προχωρημένο στάδιο.

ABSTRACT

Kamaria F, Papalexandri A, Kolokotroni D, Kansouzidou A. Tuberculous meningitis in Northern Greece during the years 1990-2003. *Hell Iatr* 2006, 72: 121-125.

The aim of this study is to present cases of tuberculous meningitis hospitalised in the adult department of the Infectious Diseases Hospital of Thessaloniki, where patients from all Northern Greece are attended. The hospital archives were surveyed retrospectively and cases of meningitis classified as tuberculous, during the years 1990-2003, were studied. Data was collected regarding history, clinical, laboratory and radiological findings, therapy and outcome. Fifty-eight cases were identified, 30 males, 28 females, from 15 to 80 years old, mean age 52 years. Of these patients, 24 (41%) were admitted in stage I, 27 (47%) in stage II and 7 (12%) in stage III. The diagnosis in 23 (40%) patients was definite, because *Mycobacterium tuberculosis* was cultured from the CSF. The remaining patients fulfilled a sufficient number of the following criteria for the diagnosis of tuberculous meningitis: long duration of symptoms before admission, high CSF protein level, low CSF glucose level, and favourable response to antituberculous therapy. The CSF findings on admission were ($\bar{x} \pm SD$): cells $216 \pm 291 \text{ mm}^3$, protein $263 \pm 295 \text{ mg/dl}$, CSF glucose/blood glucose $0,29 \pm 0,07 \text{ mg/dl}$. The mortality rate was 10,5% (6/58), while 19% (11/58) of the patients had permanent sequelae. Morbidity and mortality rates were higher in patients >60 years old and in patients admitted in stage II or III. Patients >60 years old were admitted more frequently in late stage than younger ones.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Ron Lucas C, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993, 17: 987-94.
2. Davis LE, Rastogi KR, Lambert LC, Skipper BJ. Tubercu-

- lous meningitis in the southwest United States: a community-based study. *Neurology* 1993, 43: 1775-8.
3. *Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, et al.* Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002, 360: 1287-92.
 4. *Kumar R, Singh SN, Kohli N.* A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1999, 81: 221-4.
 5. *Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, et al.* Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* 1998, 102: e49.
 6. *Brisson-Noel A, Aznar C, Chureau C, et al.* Diagnosis of tuberculosis by DNA amplification in clinical practice evaluation. *Lancet* 1991, 338: 364-6.
 7. *D'Souza R, Franklin D, Simpson J, Kerr F.* Atypical presentation of tuberculosis meningitis: a case report. *SMJ* 2002, 47: 14-5.
 8. *Chandramuki A, Lyashchenko K, Kumari HB, et al.* Detection of antibody to *Mycobacterium tuberculosis* protein antigen in the cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2002, 186: 678-83.
 9. *Karstaedt AS, Valtchanova S, Barriere R, Crewe-Brown.* Tuberculous meningitis in South African urban adults. *Q J Med* 1998, 91: 743-7.
 10. *Medical Research Council Report.* Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1948, I: 582-96.
 11. *McKee M, Jacobson B.* Public health in Europe. *Lancet* 2000, 356: 665-70.
 12. *Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al.* Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992, 326: 668-72.
 13. *Hosoglou S, Geyik MF, Balik I, et al.* Tuberculous meningitis in adults in Turkey: Epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory. *Eur J Epidemiol* 2003, 18: 337-43.
 14. *Alarcon F, Escalante L, Perez Y, Banda H, Chacon G, Duenas G.* Tuberculous meningitis: short course of chemotherapy. *Arch Neurol* 1990, 47: 1313-7.
 15. *Farinha NJ, Razali KA, Holzer H, Morgan G, Novelli VM.* Tuberculosis of the central nervous system in children. *J Infect* 2000, 41: 61-8.
 16. *Clarke P, Glick S, Reilly BM.* Clinical problem-solving. On the threshold-a diagnosis of exclusion. *N Engl J Med* 2005, 352: 919-24.
 17. *Krambovitis E, Mc Illmurray MB, Lock PE, Hendrickse W, Holzel H.* Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by latex particle agglutination. *Lancet* 1984, 2: 1229-31.
 18. *Nguyen LN, Kox LF, Pham LD, Kuijper S, Kolk AH.* The potential contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous meningitis. *Arch Neurol* 1996, 53: 771-6.
 19. *Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM.* Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003, 3: 633-43.
 20. *Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Müller WC.* Assessment by metaanalysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003, 41: 3233-40.
 21. *Garg RV.* Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999, 75: 133-40.
 22. *Ahuja GK, Mohan KK, Prasad K, Behari M.* Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. *Tuber Lung Dis* 1994, 75: 149-52.
 23. *Skendros P, Kamaria F, Kontopoulos V, Tsitouridis I, Sidiropoulos L.* Intradural, extamedullary tuberculoma of the spinal cord as a complication of tuberculous meningitis. *Infection* 2003, 31: 115-7.

Αλληλογραφία:

Φ. Καμάρια
 Παθολογική Κλινική
 Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων
 Γρ. Λαμπράκη 13
 546 38 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

F. Kamaria
 Medical Department
 Hospital of Infections Diseases
 13, Gr. Lampraki Str.
 546 38 Thessaloniki
 Greece

Κάπνισμα και ρύπανση αυξάνουν το εκπνεόμενο μονοξείδιο του άνθρακα σε πωλητές περιπτέρων

Λ. Σικλετίδης¹, Δ. Χλωρός¹, Θ. Κωνσταντινίδης¹, Α. Τσιότσιος¹,
Δ. Μελάς², Μ. Πετρακάκης³, Α. Κελέσης³, Ο. Καϊάφα¹, Σ. Καουρή¹,
Α. Καραμανλίδης¹, Δ. Καλκάνης¹, Λ. Αθανασιάδης¹, Κ. Γεροντζιάφα¹,
Ε. Ζώη², Θ. Κανταρά²

¹ Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον ΑΠΘ

² Εργαστήριο Φυσικής της Ατμόσφαιρας ΑΠΘ

³ Τμήμα Περιβάλλοντος του Δήμου Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Η μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του άνθρακα (CO) είναι μια άμεση και αναίμακτη μέθοδος ελέγχου της έκθεσης σε CO ανεξάρτητα από την προέλευσή του. Σκοπός της μελέτης ήταν η επίδραση της ρύπανσης της ατμόσφαιρας και του καπνίσματος στο εκπνεόμενο CO σε πωλητές περιπτέρων στη Θεσσαλονίκη. Εξετάστηκαν είκοσι (καπνιστές και μη) άνδρες, εργαζόμενοι σε περίπτερα του εμπορικού κέντρου της Θεσσαλονίκης, με μετρήσεις του εκπνεόμενου CO σε δύο χρονικές στιγμές της ημέρας (ώρα 17:00 και 21:00) και σε δύο εποχές (χειμώνα – καλοκαίρι), για 15 διαφορετικές ημέρες. Χρησιμοποιήθηκε το όργανο Micro COMeter της MicroMedical Ltd. England με ηλεκτρονικό αισθητήρα. Ταυτόχρονα μετρήθηκαν τα επίπεδα CO στον ατμοσφαιρικό αέρα με αυτοματοποιημένη μέθοδο ανάλυσης της μη διαχεόμενης υπέρυθρης ακτινοβολίας. Ο περιβαλλοντικός έλεγχος έδειξε τιμές CO στην ατμόσφαιρα $2,11 \pm 0,64$ ppm

τη 17η ώρα και $3,64 \pm 1,45$ ppm την 21η ώρα το χειμώνα και $1,26 \pm 0,17$ ppm τη 17η ώρα και $1,73 \pm 0,22$ ppm την 21η ώρα το καλοκαίρι. Στους μη καπνιστές το εκπνεόμενο CO ήταν $3,2 \pm 2,7$ ppm τη 17η ώρα και $4,2 \pm 3,2$ ppm την 21η ώρα το χειμώνα και $1,3 \pm 1$ ppm τη 17η ώρα και $2,2 \pm 1,4$ ppm την 21η ώρα το καλοκαίρι. Στους καπνιστές το εκπνεόμενο CO ήταν $9 \pm 5,2$ ppm τη 17η ώρα και $13,9 \pm 7,5$ ppm την 21η ώρα το χειμώνα και $10,8 \pm 4,8$ ppm τη 17η ώρα και 18 ± 7 ppm την 21η ώρα το καλοκαίρι. Όλες οι διαφορές μεταξύ ωρών και εποχών ήταν στατιστικά σημαντικές. Οι τιμές εκπνεόμενου CO συσχετίζονται με τον αριθμό των καπνισθέντων τσιγάρων με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,001$) ανεξάρτητα από την εποχή. Φαίνεται ότι στους πωλητές περιπτέρων το εκπνεόμενο CO αυξάνεται κυρίως από το κάπνισμα και σε μικρότερο βαθμό από τη ρύπανση του περιβάλλοντος. *Ελλην Ιατρ 2006, 72: 126 - 131.*

Το CO ως ατμοσφαιρικός ρύπος εκπέμπεται ως προϊόν ατελούς καύσης των υδρογονανθράκων. Προέρχεται κυρίως από τις εκπομπές καύσης των μηχανών των αυτοκινήτων και σε μικρότερο βαθμό από άλλες πηγές (κεντρική θέρμανση, βιομηχανίες). Η σημαντικότερη πηγή του είναι η κυκλοφορία των οχημάτων και γι' αυτό οι συγκεντρώ-

σεις του είναι υψηλές στο κέντρο των πόλεων. Οι αστικές οδικές «χαράδρες» παγιδεύουν τους ρύπους, γιατί οι υψηλές οικοδομές παρεμποδίζουν τη ροή του αέρα¹.

Μολονότι η συγκέντρωση του CO στον αέρα δεν είναι ιδιαίτερα υψηλή, μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης και να επηρεάσει

άτομα με στεφανιαία νόσο². Οι μακροχρόνιες επιδράσεις του σε κατοίκους των μεγάλων πόλεων είναι άγνωστη.

Ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί σημαντική πηγή CO. Η καρβοξυαιμοσφαιρίνη (HbCO) του αίματος κυμαίνεται σε επίπεδο συνήθως 10% στους καπνιστές, ενώ στους μη καπνιστές σε 1%³.

Σύμφωνα με τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Υπηρεσίας Περιβάλλοντος⁴ η Θεσσαλονίκη είναι μία από τις πλέον ρυπασμένες πόλεις της Ευρώπης από αιωρούμενα σωματίδια μικρότερα των 10 μm. Οι ιδιαιτερότητες της πόλης (πυκνή και άναρχη δόμηση, υψηλά κτίρια, στενοί δρόμοι, καθημερινή κυκλοφοριακή συμφόρηση, μεγάλα χρονικά διαστήματα νηνεμίας) συντελούν στη συσσώρευση και λίμναση των ρύπων. Οι ρύποι κυρίως το χειμώνα αυξάνουν από τις 7 μέχρι τις 11 το πρωί και τις ίδιες ώρες το βράδυ λόγω της κυκλοφοριακής αιχμής. Οι πωλητές περιπτέρων στο κέντρο της Θεσσαλονίκης εκτίθενται περισσότερο από κάθε άλλο εργαζόμενο στην ατμοσφαιρική ρύπανση.

Η μέτρηση του εκπνεόμενου CO είναι μέθοδος αναίμακτη, φτηνή, γρήγορη, χωρίς ιδιαίτερες τεχνικές διαδικασίες. Μολονότι ο κλινικός ρόλος της μέτρησης του εκπνεόμενου CO δεν έχει καθοριστεί επακριβώς, οι σημαντικές τεχνικές βελτιώσεις της την έχουν καταστήσει χρήσιμο «εργαλείο» για ερευνητικούς σκοπούς⁵. Οι τιμές του εκπνεόμενου CO συσχετίζονται αρκετά καλά με τα επίπεδα καρβοξυαιμοσφαιρίνης στο αίμα⁶.

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης του καπνίσματος και της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στα επίπεδα CO του εκπνεόμενου αέρα σε εκτιθέμενους εργαζομένους στο εμπορικό κέντρο της πόλης της Θεσσαλονίκης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Επιλέχθηκαν στο εμπορικό κέντρο της Θεσσαλονίκης 20 περίπτερα που βρίσκονταν σε μεγάλες διασταυρώσεις δίπλα σε φωτεινούς σηματοδότες. Από τα περίπτερα αυτά το πρώτο επιλέχθηκε τυχαία. Η έρευνα έγινε σε μεγάλη έκταση, δοθέντος ότι τα ελεγχθέντα περίπτερα απείχαν σημαντικά μεταξύ τους. Συγκεκριμένα «επιλεγόταν» ένα περίπτερο ανά τέσσερα. Εφόσον κάποιος εργαζόμενος δεν πληρούσαν τα κριτήρια, η επιλογή συνεχιζόταν με τον επόμενο έως να συμπληρωθούν 20 εργαζόμενοι.

Αποκλείστηκαν από τη μελέτη άτομα με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, βρογχεκτασίες, ινοκυστική νόσο, άσθμα και λοίμωξη του αναπνευστικού κατά τη διάρκεια της έρευνας. Ο «ενεργός» χώρος των περιπτέρων είναι περίπου 3 m³, με δύο ή τρία μικρά ανοίγματα.

Οι εργαζόμενοι, άνδρες, ηλικίας 30,5±5,5 ετών, έμειναν στα περίπτερα περισσότερο από 8 ώρες την ημέρα. Οι με-

τρήσεις έγιναν σε δύο διαφορετικές εργάσιμες ημέρες της εβδομάδας (Τρίτη και Πέμπτη) σε δύο χρονικές στιγμές, μία στις 17:00 (ώρα σχετικής κυκλοφοριακής ηρεμίας) και μία στις 21:00 (ακριβώς στην ώρα της κυκλοφοριακής αιχμής). Οι μετρήσεις έγιναν σε δύο διαφορετικές εποχές του χρόνου, το καλοκαίρι τους μήνες Μάιο-Ιούνιο και το χειμώνα Νοέμβριο-Δεκέμβριο. Οι καπνιστές εργαζόμενοι κατέγραφαν τον αριθμό τσιγάρων που είχαν καπνίσει στο τετράωρο από την πρώτη μέχρι τη δεύτερη μέτρηση.

Οι μετρήσεις του CO γίνονταν στον εκπνεόμενο αέρα με το όργανο MicroCOMeter της Micro Medical Ltd. England, που λειτουργούσε με ηλεκτρονικό αισθητήρα (fuel cell type electrochemical sensor). Η συσκευή έχει τη δυνατότητα μέτρησης μέχρι 500 ppm CO και διακριτική ικανότητα 1 ppm. Η ρύθμιση του μηχανήματος (calibration) γινόταν κάθε μήνα με φιάλη αερίου περιεκτικότητας 50 ppm CO⁷. Οι εξεταζόμενοι εκτελούσαν μία πλήρη εισπνοή και συγκρατούσαν την αναπνοή τους για 20" και στη συνέχεια εξέπνεαν αργά και πλήρως στο επιστόμιο του οργάνου⁸. Έτσι επιτυγχανόταν καλύτερη ανάμειξη του κυψελιδικού αέρα. Διενεργούνταν δύο διαδοχικές μετρήσεις και καταγραφόταν η υψηλότερη τιμή του εκπνεόμενου CO. Οι διαφορές μεταξύ πρώτης και δεύτερης μέτρησης ήταν στατιστικά ασήμαντες (0-1 ppm).

Το περιβαλλοντικό CO προσδιορίστηκε με αυτοματοποιημένη μέθοδο ανάλυσης της μη διαχεόμενης υπέρυθρης ακτινοβολίας (Non Dispersive Infra Red Analysis, NDIR). Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 1-50 ppm. Η μέθοδος αυτή ενσωματώνεται στις συσκευές ανάλυσης CO 11 M της Environment SA France. Οι μετρήσεις έγιναν από δύο σταθμούς ελέγχου της ατμοσφαιρικής ρύπανσης του Δήμου Θεσσαλονίκης μέσα στο εμπορικό κέντρο της πόλης.

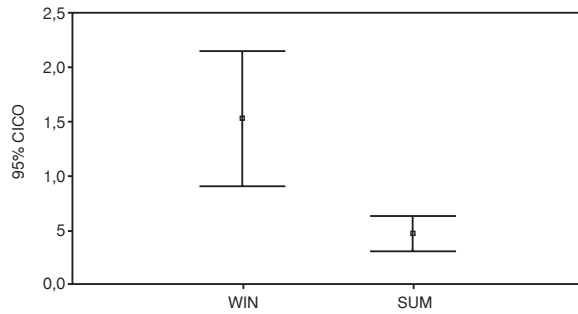
Υπολογίστηκε η διαφορά των τιμών τόσο του CO στον εκπνεόμενο αέρα, όσο και του περιβάλλοντος μεταξύ 17^h και 21^h ώρας και μεταξύ χειμώνα και καλοκαιριού στους καπνιστές και στους μη καπνιστές με τη δοκιμασία student (student t-test). Εφαρμόστηκε μοντέλο πολλαπλής συσχέτισης (multiple regression), για να προσδιοριστεί η σχέση της εποχής του έτους, του καπνίσματος και των μεταβολών του περιβαλλοντικού CO ως ανεξάρτητων μεταβλητών (independent correlated) με τη μεταβολή του εκπνεόμενου CO κατά τη 17^h και 21^h ώρα ως εξαρτώμενης μεταβλητής⁹.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

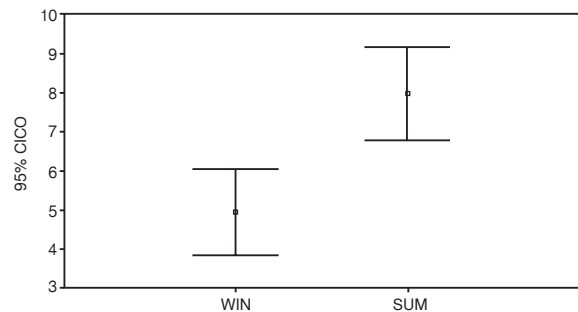
Ο περιβαλλοντικός έλεγχος έδειξε τιμές CO στην ατμόσφαιρα 2,11±0,64 και 3,64±1,45 ppm τη 17^h και 21^h ώρα αντίστοιχα το χειμώνα και 1,26±0,17 και 1,73±0,22 ppm το καλοκαίρι. Η μεταβολή των τιμών μεταξύ 17^h και 21^h ώρας ήταν 1,52±1,07 για τους χειμερινούς και 0,47±0,23 ppm για τους καλοκαιρινούς μήνες (Εικ. 1).

Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές τόσο μεταξύ των ωρών (p<0,01) όσο και των εποχών (p<0,001).

Στους καπνιστές το εκπνεόμενο CO κατά τη 17^h ώρα ήταν 9±5,2 το χειμώνα και 10±4,8 ppm το καλοκαίρι, διαφορά μη σημαντική. Την 21^h ώρα ήταν 13,9±7,5 το χειμώνα και 18±7 ppm το καλο-



Εικ. 1. Μεταβολές των τιμών CO στην ατμόσφαιρα μεταξύ του τετραώρου στις δύο εποχές (μέση τιμή και 95% όριο εμπιστοσύνης).



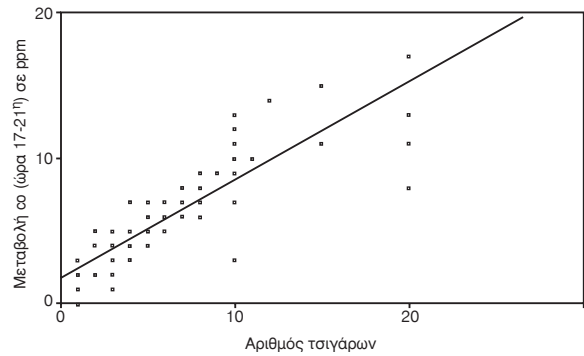
Εικ. 2. Μεταβολές του εκπνεόμενου CO μεταξύ του τετραώρου στις δύο εποχές (μέση τιμή και 95% όριο εμπιστοσύνης).

καίρι, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$). Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν μεταξύ 17^{ης} και 21^{ης} ήταν $4,93 \pm 3,68$ ppm το χειμώνα και $7,97 \pm 3,59$ το καλοκαίρι ($p < 0,001$), (Εικ. 2).

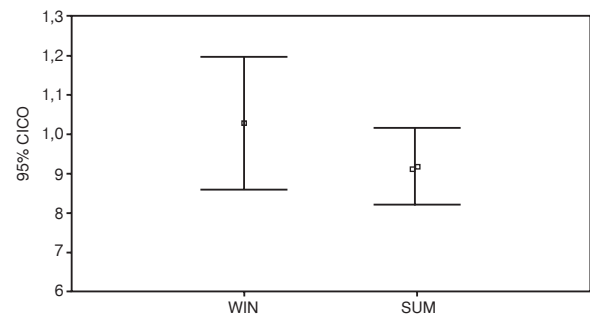
Το καλοκαίρι οι καπνιστές εργαζόμενοι κάπνιζαν το 4ωρο μεταξύ των μετρήσεων $8,97 \pm 5,31$ τσιγάρα, ενώ το χειμώνα $4,82 \pm 3,74$ τσιγάρα ($p < 0,000$).

Η μεταβολή του εκπνεόμενου CO στους καπνιστές από τη 17^η έως την 21^η ώρα συσχετίστηκε με τον αριθμό των τσιγάρων που είχαν καπνίσει στο διάστημα μεταξύ των δύο εξετάσεων και βρέθηκε ότι οι συντελεστές συσχέτισης ήταν στατιστικά σημαντικοί σε επίπεδο $p < 0,001$ (Εικ. 3).

Στους μη καπνιστές το εκπνεόμενο CO κατά τη 17^η ώρα ήταν $3,2 \pm 2,7$ το χειμώνα και $1,3 \pm 1$



Εικ. 3. Συσχέτιση μεταβολών εκπνεόμενου CO και αριθμού τσιγάρων.



Εικ. 4. Μεταβολές του εκπνεόμενου CO μεταξύ του τετραώρου στις δύο εποχές (μέση τιμή και 95% όριο εμπιστοσύνης).

ppm το καλοκαίρι ($p < 0,001$). Την 21^η ώρα ήταν $4,2 \pm 3,2$ το χειμώνα και $2,2 \pm 1,4$ ppm το καλοκαίρι ($p < 0,001$). Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν μεταξύ 17^{ης} και 21^{ης} ώρας ήταν $1,02 \pm 1,11$ το χειμώνα και $0,92 \pm 1,01$ ppm το καλοκαίρι (Εικ. 4), αλλά μεταξύ των εποχών η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Εφαρμόστηκε μοντέλο πολλαπλής συσχέτισης για όλους τους εξετασθέντες (καπνιστές και μη). Ως εξαρτημένη μεταβλητή ορίστηκε η μεταβολή του εκπνεόμενου CO στο 4ωρο μεταξύ των εξετάσεων και ως ανεξάρτητες μεταβλητές εισήχθησαν στο μοντέλο η εποχή (χειμώνας, καλοκαίρι), το κάπνισμα (καπνιστές, μη καπνιστές) και η περιβαλλοντική μεταβολή του CO (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Μοντέλο πολλαπλής συσχέτισης

	B	Std Error	Beta	p
Σταθερά	0,51614	0,51694		0,31882
Εποχή	0,56734	0,29945	0,08425	0,05905
Κάπνισμα	5,21396	0,27925	0,71445	0,00000
CO περιβάλλοντος	-0,21342	0,14284	-0,06576	0,13615

Πίνακας 2.. Μοντέλο πολλαπλής συσχέτισης

	B	Std Error	Beta	p
Σταθερά	2,01868	1,01886		0,05108
Εποχή	0,04462	0,59105	0,00568	0,94001
CO Περιβάλλοντος	-0,19349	0,24733	-0,05517	0,43639
Αριθμός τσιγάρων	0,66418	0,05156	-0,83617	0,00000

Βρέθηκε ότι οι μεταβολές του εκπνεόμενου CO σχετίζονταν μόνο με το κάπνισμα ($p < 0,001$) και δεν σχετίζονταν ούτε με την εποχή ούτε με τις περιβαλλοντικές μεταβολές του CO.

Εφαρμόστηκε επίσης ανάλογο μοντέλο πολλαπλής συσχέτισης για τους καπνιστές εργαζόμενους. Ως εξαρτημένη μεταβλητή ορίστηκε η μεταβολή του εκπνεόμενου CO στο 4ωρο μεταξύ των εξετάσεων και ως ανεξάρτητες μεταβλητές εισήχθησαν στο μοντέλο η εποχή (χειμώνας, καλοκαίρι), το κάπνισμα (αριθμός τσιγάρων στο 4ωρο) και η περιβαλλοντική μεταβολή CO (Πίν. 2).

Βρέθηκε ότι οι μεταβολές του εκπνεόμενου CO σχετίζονταν μόνο με το κάπνισμα ($p < 0,001$) και όχι με την εποχή ή με τις περιβαλλοντικές μεταβολές του CO.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι οι μεταβολές του εκπνεόμενου CO, τόσο στους καπνιστές όσο και στους μη καπνιστές, αντιστοιχούν στις μεταβολές των τιμών του CO του ατμοσφαιρικού αέρα και συνεπώς μπορεί να χρησιμεύσουν ως βιολογικός δείκτης της έκθεσης στο CO.

Μέχρι πρόσφατα οι μετρήσεις του εκπνεόμενου CO έχουν χρησιμοποιηθεί για την υποβοήθηση της προσπάθειας διακοπής του καπνίσματος σε αντικαπνισματικά προγράμματα^{10,11}, για την ανίχνευση περιπτώσεων δηλητηρίασης από CO¹² και σε τμήματα επειγόντων περιστατικών¹³ ή σε πυροσβέστες στο τόπο της πυρκαγιάς¹⁴, για τον έλεγχο της αξιοπιστίας των απαντήσεων σε ερωτηματολόγια που αφορούν στη συνήθεια του καπνίσματος στα σχολεία¹⁵, ως δείκτης ρύπανσης εσωτερικού χώρου από καπνό τσιγάρων¹⁶ και στην ανίχνευση της φλεγμονής των αεραγωγών στο άσθμα¹⁷, τις βρογχεκτασίες¹⁸, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια^{19,20}, τις λοιμώξεις των ανώτερων αεραγωγών²¹ και την κυστική ίνωση²². Η ύπαρξη των παραπάνω παθήσεων αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού από την παρούσα μελέτη.

Οι μετρήσεις του περιβάλλοντος έδειξαν χαμηλές σχετικά τιμές CO χωρίς υπέρβαση των επι-

τρεπτών ορίων, όπως και ανάλογες άλλων συγγραφών²¹. Τέτοιες τιμές πιθανολογείται ότι δεν επηρεάζουν αρνητικά την υγεία των εκτιθέμενων εκτός αν πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα^{2,23}.

Οι τιμές του εκπνεόμενου CO στους μη καπνιστές πωλητές περιπτέρων κατά τη 17^η ώρα ήταν σχετικά χαμηλές και συνήθως μέσα στα όρια τιμών εκπνεόμενου CO σε φυσιολογικά άτομα, στα οποία οι τιμές κυμαίνονται από 0-6 ppm¹², αλλά την 21^η ώρα οι τιμές αυξάνονταν κυρίως το χειμώνα σε επίπεδα ανώτερα των φυσιολογικών (μέχρι και 10 ppm σε ποσοστό 26,5%), γεγονός που οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση του CO στον ατμοσφαιρικό αέρα, όπως φαίνεται από τις αντίστοιχες περιβαλλοντικές μετρήσεις. Η αύξηση της διαφοράς των τιμών μεταξύ εκπνεόμενου CO και περιβάλλοντος το χειμώνα σε σχέση με το καλοκαίρι μπορεί να αποδοθεί στην έλλειψη καλού αερισμού στο χώρο εργασίας το χειμώνα. Το καλοκαίρι υπάρχουν μεγαλύτερα ανοίγματα (π.χ. η πόρτα του περιπτέρου). Ο καπνός ενός τσιγάρου σε χειμωνιάτικη περίοδο δημιουργεί ασφυκτική κατάσταση. Οι τιμές αυτές μεταβάλλονται παράλληλα με τις τιμές του περιβαλλοντικού CO, που πιθανόν οφείλεται στη συγκέντρωση CO και στον εσωτερικό αέρα των μικροκαταστημάτων. Έχει άλλωστε διαπιστωθεί συσχέτιση των τιμών CO γειτονικών εσωτερικών και εξωτερικών χώρων²⁴.

Η ίδια τάση παρατηρείται στους καπνιστές, αλλά οι τιμές του εκπνεόμενου CO δε συμβαδίζουν με τις περιβαλλοντικές τιμές, πράγμα που αναμενόταν, λόγω του καπνίσματος.

Στους καπνιστές το μοντέλο πολλαπλής συσχέτισης έδειξε ότι η αύξηση του εκπνεόμενου CO εξηγείται κυρίως από το κάπνισμα. Πράγματι, η αύξηση του εκπνεόμενου CO παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τον αριθμό των καπνιζόμενων τσιγάρων. Εξάλλου έχει διαπιστωθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων εκπνεόμενου CO και ημερησίας κατανάλωσης τσιγάρων²⁵.

Συμπεραίνεται ότι το εκπνεόμενο CO στους

πωλητές περιπτέρων αυξάνεται από τη ρύπανση του περιβάλλοντος με CO που προέρχεται κυρίως από την κυκλοφορία οχημάτων, ορισμένες φορές και σε παθολογικά επίπεδα, αλλά στους καπνιστές η επίδραση του καπνίσματος στην αύξηση του εκπνεόμενου CO είναι πολλαπλάσια της οφειλόμενης στην ατμοσφαιρική ρύπανση.

ABSTRACT

Sichletidis L, Chloros D, Konstantinidis Th, Tsiotsios A, Melas D, Petrakakis M, Kelesis A, Kaiafa O, Kaouri S, Karamanlidis A, Kalkanis D, Athanasiadis L, Gerontziafa K, Zoi E, Kantara Th. Smoking and pollution increase the expired carbon monoxide in kiosk workers. *Hell Iatr* 2006, 72: 126-131.

The measurement of the expired carbon monoxide (CO) is a direct and non-invasive method for the detection of the exposure to CO independent of its source. The aim of the present study was to investigate the impact of atmospheric pollution and smoking on the expired CO in kiosk workers in central Thessaloniki, Greece. In total, twenty kiosk workers (both smokers and non-smokers) at the commercial center of the city were examined in respect to the expired CO concentrations during two periods of fifteen days each (winter-summer). MicroCOMeter (MicroMedical Ltd. England) with a fuel cell type electrochemical sensor was used. At the same time, the CO levels of ambient air were determined with the automated method of non-dispersive infrared analysis. Ambient CO levels were $2,11 \pm 0,64$ ppm at 17:00 hour and $3,64 \pm 1,45$ ppm at 21:00 hour in winter, versus $1,26 \pm 0,17$ ppm at 17:00 hour and $1,73 \pm 0,22$ ppm at 21:00 hour in summer. The expired CO of non-smokers was $3,2 \pm 2,7$ ppm at 17:00 hour and $4,2 \pm 3,2$ ppm at 21:00 hour in winter and $1,3 \pm 1$ ppm at 17:00 hour and $2,2 \pm 1,4$ ppm at 21:00 hour in summer. The respective numbers for smokers were $9 \pm 5,2$ ppm at 17:00 hour and $13,9 \pm 7,5$ ppm at 21:00 hour in winter and $10,8 \pm 4,8$ ppm at 17:00 hour and 18 ± 7 ppm at 21:00 hour in summer. All differences were statistically significant. The concentrations of the expired CO correlated with the number of the smoked cigarettes with statistical significance ($p < 0.001$) independent of the season. It seems that the levels of the expired CO from the kiosk workers increase mainly due to smoking and to a lesser degree due to environmental pollution.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bauman SE, Williams ET, Finston HL. Street – Level vs. Rooftop sampling: carbon monoxide and aerosol in New York City. *Atmos Environ* 1982, 16: 2489-96.
2. Yang W, Jennison BL, Omaye ST. Cardiovascular disease hospitalization and ambient levels of carbon monoxide. *J Toxicol Environ Health A* 1998, 55: 185-96.
3. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998, 339: 1603-8.
4. European Environmental Agency (2005). The European Environment-State and Outlook 2005, p. 582.
5. Chapman JT, Choi AM. Exhaled monoxides as a pulmonary function test: use of exhaled nitric oxide and carbon monoxide. *Clin Chest Med* 2001, 22: 817-36.
6. Wald NJ, Idle M, Boreham J, Baily A. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. *Thorax* 1981, 36: 366-9.
7. Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C, Hutchison DCS. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. *Thorax* 1986, 41: 886-7.
8. West RJ. The effect of duration of breath-holding on expired air carbon monoxide concentration in cigarette smokers. *Addict Behav* 1984, 9: 307-9.
9. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and Clinical Biostatistics. London: Prentice – Hall International (UK) Ltd, 1990.
10. Fung PR, Snape-Jenkinson SL, Godfrey MT, et al. Effectiveness of hospital-based smoking cessation. *Chest* 2005, 128: 216-23.
11. Undermer M, Ingrand P, Favrean M, Mura P, Menrice JC. Usefulness of biological markers in the evaluation of smoking at the first visit of a smoking cessation program. *Rev Mal Respir* 2004, 21: 705-10.
12. Cunningham AJ, Hornbrey P. Breath analysis to detect recent exposure to carbon monoxide. *Postgrad Med J* 2002, 78: 233-8.
13. Wallace W. The use of exhaled carbon monoxide for the diagnosis of carbon monoxide poisoning. A case report. *Alaska Med* 1998, 40: 33-5.
14. Cone DC, MacMillan DS, van Gelder C, Brown DJ, Weir SD, Bogucki S. Noninvasive fireground assessment of carboxyhemoglobin levels in firefighters. *Prehosp Emerg Care* 2005, 9: 8-13.
15. Barneco M, Cordovilla R, Hernandez-Mezquita MA et al. The truthfulness of the answers of children, adolescents and young people to surveys on tobacco consumption conducted in schools. *Med Clin (Barc)* 1999, 112: 251-4.
16. Gourgoulisanis KI, Gogou E, Hamos V, Molyvdas PA. Indoor maternal smoking doubles adolescents' exhaled carbon monoxide. *Acta Paediatr* 2002, 91: 712-3.
17. Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohnui T, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 1140-3.
18. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharistonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon

- monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998, 53: 867-70.
19. *Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ.* Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest* 2001, 120: 496-501.
20. *Togores B, Bosch M, Agusti AG.* The measurement of exhaled carbon monoxide is influenced by airflow obstruction. *Eur Respir J* 2000, 15: 177-80.
21. *Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Mizuta K, Sasaki H.* Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 311-4.
22. *Paredi P, Shah PL, Montuschi P, et al.* Increased carbon monoxide in exhaled air of patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1999, 54: 917-20.
23. *Hewat VN, Foster EV, O' Brien GD, Town GI.* Ambient and exhaled carbon monoxide levels in a high traffic density area in Christchurch. *N Z Med J* 1998, 111: 343-4.
24. *Chaloulakou A, Mavroidis I, Duci A.* Indoor and outdoor carbon monoxide concentration relationships at different microenvironments in the Athens area. *Chemosphere* 2003, 52: 1007-19.
25. *Deveci SE, Deveci F, Acik Y, Ozan AT.* The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med* 2004, 98: 551-6.

Αλληλογραφία:

Λ. Σιχλετίδης
Καρόλου Ντηλ 3
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

L. Sichletidis
3 Charles Diehl Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Η νοσηρότητα του ελληνικού πληθυσμού από λείσμανίαση κατά την περίοδο 1979-1998

Θ. Δαρδαβέσης, Α. Γωγάκος, Ε. Τσεπκεντζή,
Ι. Γεωργουβιά, Ε. Στεφανή

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας ήταν η καταγραφή και η ανάλυση της νοσηρότητας του ελληνικού πληθυσμού από λείσμανίαση κατά την περίοδο 1979-1998. Με την επεξεργασία στοιχείων της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος, που αφορούν σε δηλωθέντα κρούσματα και σε νοσηλευθέντες λόγω λείσμανίασης σε ελληνικά θεραπευτήρια κατά την περίοδο 1979-1998, υπολογίσθηκαν και αξιολογήθηκαν οι δείκτες επίπτωσης, θνησιμότητας και θνητότητας, η κατανομή της νόσου στους ασθενείς κατά ομάδες ηλικιών, οικογενειακή κατάσταση και γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής, όπως επίσης η έκβαση και ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν: α) Χαμηλά επίπεδα επίπτωσης και σχεδόν μηδενικά θνησιμότητας και θνητότητας. β) Η πλειοψηφία των νοσηλευθέντων λόγω λείσμανίασης αφορά σε άνδρες, σε άτομα ηλικίας έως 29 ετών, που δεν έχουν οικογένεια και διαμένουν κατά κύριο λόγο

στην περιφέρεια της πρωτεύουσας. γ) Ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας των ασθενών κατά τη δεκαετία 1979-88 ανήλθε σε 16,5 και κατά τη δεκαετία 1989-98 σε 12,0. δ) Η συντριπτική πλειοψηφία των νοσηλευθέντων παρουσίασε βελτίωση της κατάστασής τους και κατά δεύτερο λόγο ίαση. Συμπεραίνεται, ότι η νοσηρότητα του ελληνικού πληθυσμού από λείσμανίαση βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, κυρίως διότι η διάγνωση τίθεται εύκολα και η θεραπεία είναι αποτελεσματική. Παραταύτα, επιβάλλεται η εγρήγορση των υπηρεσιών δημοσίας υγείας, η ενημέρωση του κοινού για το βιολογικό κύκλο του παρασίτου στη χώρα μας, καθώς και για τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης των νοσούντων, ώστε να τεθεί το πρόβλημα της λείσμανίασης υπό πλήρη έλεγχο.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 132 - 143.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λείσμανίαση είναι ένα παρασιτικό νόσημα των ζώων και του ανθρώπου, το οποίο οφείλεται σε πρωτόζωα του γένους *Leishmania*¹. Οι λεισμάνιες στη φύση υπάρχουν σε δύο μορφές: Στον άνθρωπο, στο σκύλο και στα τρωκτικά είναι ενδοκυττάριας με τη μορφή των αμαστιγωτικών παρασίτων, ενώ στα έντομα με την προμαστιγωτική μορφή^{2,3}.

Το είδος *Leishmania donovani* και το υποείδος της *Leishmania infantum* προκαλούν τη σπλαχνική λείσμανίαση (black fever, dum-dum, Kala-

azar), ενώ τα είδη *Leishmania tropica*, *Leishmania mexicana* και *Leishmania brasiliensis* προκαλούν τη δερματική μορφή της νόσου (bouton d'orient, orientale sore, φύμα της Κρήτης)^{2,4}.

Στις χώρες της Μεσογείου, στη Ρωσία, το Ιράκ, το Ιράν, την Κίνα, τη Σενεγάλη, το Σουδάν και τις χώρες της Λατινικής Αμερικής απαντάται η *L. infantum* στον άνθρωπο, στο σκύλο, στο λύκο, στα τρωκτικά και σε άλλα ζώα^{5,6}. Στις Ινδίες, την Αιθιοπία, την Κένυα και την Ουγκάντα απαντάται η *L. donovani* στον άνθρωπο^{5,6}. Στην Ελλάδα απαντάται η *L. infantum* στον άνθρωπο και στο σκύλο⁷⁻⁹.

Με το δεδομένο ότι η λείσμανίαση αποτελεί μια σοβαρή νόσο με παγκόσμια διασπορά και συνεκτιμώντας, ότι ενδημεί στη χώρα μας, τουλάχιστον από τον 19^ο αιώνα^{10,11}, έγινε προσπάθεια στην παρούσα εργασία καταγραφής, μελέτης και αξιολόγησης δημογραφικών χαρακτηριστικών, τα οποία αφορούν σε ασθενείς με λείσμανίαση, καθώς και υπολογισμού και συγκριτικής αξιολόγησης των επιδημιολογικών δεικτών της νόσου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η νοσηλευτική κίνηση των θεραπευτηρίων της χώρας καταγράφεται κατά κατηγορίες νοσημάτων στις “Στατιστικές Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής”, που εκδίδει, σε ετήσια βάση, η “Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.)”. Εξ αυτών η πλέον πρόσφατη έκδοση πραγματοποιήθηκε το 2004 και αφορά σε επιδημιολογικά στοιχεία του έτους 1998. Από τις εκδόσεις αυτές των ετών 1979-1998 και από την κατηγορία νοσημάτων “Λοιμώδη και Παρασιτικά Νοσήματα”, επισημάνθηκε η λείσμανίαση¹²⁻³¹. Ακολούθησε η κατ’ έτος καταγραφή των στοιχείων που αφορούν στο φύλο, στην ηλικία, στην οικογενειακή κατάσταση και στο γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής των ασθενών με λείσμανίαση. Κατεγράφησαν επίσης, η έκβαση και ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας. Τέλος, υπολογίστηκαν, με βάση τα δηλωθέντα κατ’ έτος νέα κρούσματα λείσμανίασης, της περιόδου 1979-1998, η επίπτωση και η θνησιμότητα της νόσου επί 100.000 ατόμων, καθώς και η θνητότητα (%).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 απεικονίζεται η ετήσια κατανομή των νοσηλευθέντων σε θεραπευτήρια της χώρας λόγω λείσμανίασης την περίοδο 1979-1998, κατά φύλο. Επί του συνόλου των νοσηλευθέντων της συγκεκριμένης περιόδου, που ανέρχονται συνολικά σε 2.138 ασθενείς, διαπιστώνεται, ότι οι άνδρες (59,2%) υπερτερούν σαφώς των γυναικών (40,8%). Η συγκεκριμένη διαφορά, ως προς το φύλο, είναι μεγαλύτερη τη δεκαετία 1989-98 (άνδρες: 60,7%, γυναίκες: 39,3%), κατά την οποία οι άνδρες, σε ετήσια βάση, είναι πάντα περισσότεροι των γυναικών. Κατά τη δεκαετία 1979-88 (άνδρες: 57,5%, γυναίκες: 42,5%), διαπιστώνεται, ότι κατά τα έτη 1980, 1981 και 1988, οι γυναίκες είναι αριθμητικά περισσότερες των ανδρών.

Στον πίνακα 2 απεικονίζεται η κατανομή των νοσηλευθέντων λόγω λείσμανίασης, κατά ομάδες ηλικιών. Διαπιστώνεται, ότι η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων (67,2%) αφορά σε ασθενείς ηλικίας έως 29 ετών. Η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα παρουσιάζει, κατά τη διάρκεια της περιόδου 1979-98, τα υψηλότερα ποσοστά τα έτη 1986 (6,8%, 97 νοσηλευθέντες), 1987 (6,3%, 90 νο-

σηλευθέντες) και 1997 (6,8%, 97 νοσηλευθέντες). Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται αναλυτικότερα οι ηλικιακές ομάδες έως 29 ετών. Διαπιστώνεται, ότι οι περισσότερες των περιπτώσεων αφορούν στην ηλικιακή ομάδα 1-4 ετών και αντιστοιχούν στο 27,6% του συνόλου των νοσηλευθέντων κατά την περίοδο 1979-1998. Το στοιχείο αυτό επιβεβαιώνει τη διαπίστωση, ότι η λείσμανίαση αποτελεί μια παρασιτική νόσο που αφορά ιδιαίτερα στην ευαίσθητη πληθυσμιακή ομάδα της παιδικής ηλικίας.

Ως προς την οικογενειακή κατάσταση των νοσηλευθέντων (Πίν. 4, Εικ. 1), οι άγαμοι ασθενείς, οι οποίοι κατά την περίοδο 1979-98 ανέρχονται συνολικά σε 1.478 (69,1%) και οι έγγαμοι, κατά δεύτερο λόγο, αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των νοσηλευθέντων λόγω λείσμανίασης.

Οι περισσότεροι, αναλογικά, ασθενείς, οι οποίοι ανέρχονται σε 1057 (49,4%) και νοσηλεύθηκαν λόγω λείσμανίασης σε ελληνικά θεραπευτήρια την περίοδο 1979-1998, δήλωσαν ως γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής την περιφέρεια της πρωτεύουσας (Πίν. 5). Ακολουθούν, από τα υπόλοιπα γεωγραφικά διαμερίσματα, η λοιπή Στερεά Ελλάδα και Εύβοια, την οποία δήλωσαν ως περιοχή μόνιμης κατοικίας 222 (10,4%) ασθενείς, η Μακεδονία (7,0%) και η Πελοπόννησος (6,9%). Αξιοσημείωτη είναι η περίπτωση των 23 νοσηλευθέντων, οι οποίοι δήλωσαν το εξωτερικό ως μόνιμη διαμονή τους.

Ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας (Πίν. 6, Εικ. 2) από το επίπεδο των 16,5 ημερών της περιόδου 1979-88, μειώθηκε στο επίπεδο των 12,0 ημερών κατά την περίοδο 1989-98. Ο υψηλότερος μέσος όρος ημερών νοσηλείας (19) παρατηρείται το έτος 1979 και ο μικρότερος⁷ το έτος 1998.

Στον πίνακα 7 απεικονίζεται, σε ετήσια βάση για την περίοδο 1979-98, η κατανομή της έκβασης νοσηλείας των νοσηλευθέντων σε θεραπευτήρια της χώρας λόγω λείσμανίασης. Διαπιστώνεται μια κατ’ έτος αυξομείωση των περιπτώσεων ίασης, η οποία παρουσιάζει τα υψηλότερα ποσοστά κατά τα έτη 1980 (10,9%), 1986 (9,1%), 1987 (8,7%) και 1998 (10,4%). Ως προς τη βελτίωση κατά την έκβαση της νοσηλείας, η οποία αφορά στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων (82,1%), παρατηρείται μια συνεχής αύξηση κατ’ έτος την περίοδο 1979-84, μείωση το έτος 1985 και ακολούθως αυξομειώσεις, οι οποίες κυμαίνονται από 77 (4,4%) περιπτώσεις το 1992, έως 117 (6,7%) περιπτώσεις το 1991. Οι θάνατοι αφορούν σε ελάχιστες περιπτώσεις (0,4%) επί του συνόλου των νο-

Πίνακας 1. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1979-1998 λόγω λείψιμνιάσσης, κατά φύλο

ΕΤΟΣ	ΑΝΔΡΕΣ		ΓΥΝΑΙΚΕΣ		ΣΥΝΟΛΟ		ΕΤΟΣ	ΑΝΔΡΕΣ		ΓΥΝΑΙΚΕΣ		ΣΥΝΟΛΟ	
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%		αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%
1979	35	53,0	31	47,0	66	100,0	1989	65	60,2	43	39,8	108	100,0
1980	42	49,4	43	50,6	85	100,0	1990	61	62,2	37	37,8	98	100,0
1981	40	49,4	41	50,6	81	100,0	1991	74	56,5	57	43,5	131	100,0
1982	62	62,0	38	38,0	100	100,0	1992	60	68,2	28	31,8	88	100,0
1983	55	61,1	35	38,9	90	100,0	1993	68	57,6	50	42,4	118	100,0
1984	69	69,0	31	31,0	100	100,0	1994	62	49,2	64	50,8	126	100,0
1985	53	60,2	35	38,9	88	100,0	1995	58	59,2	40	40,8	98	100,0
1986	68	54,8	56	45,2	124	100,0	1996	77	67,0	38	33,0	115	100,0
1987	86	67,2	42	32,8	128	100,0	1997	101	75,9	32	24,1	133	100,0
1988	55	45,5	66	54,5	121	100,0	1998	75	53,6	65	46,4	140	100,0
1979-88	565	57,5	418	42,5	983	100,0	1989-98	701	60,7	454	39,3	1155	100,0

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1979-1998 (Επεξεργασία στοιχείων)

Πίνακας 2. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1979-1998 λόγω λείψιμνιάσσης, κατά ομάδες ηλικιών και κατά έτος

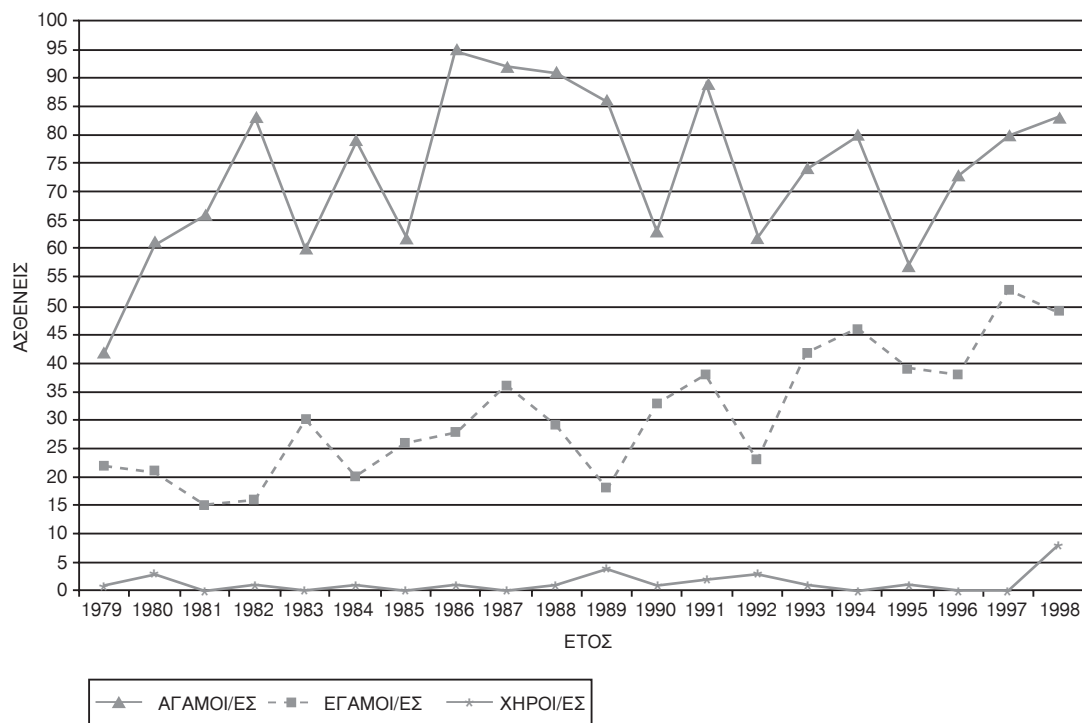
ΕΤΟΣ	ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΝΟΛΟ	ΟΜΑΔΕΣ ΗΛΙΚΙΩΝ									
		έως 29 ετών	30-39 ετών	40-49 ετών	50-59 ετών	60-69 ετών	70-79 ετών	80 ετών και άνω	μη δηλωσάντες		
1979	66	41	7	7	7	3	4	4	1	3	-
1980	85	57	8	6	6	4	3	3	5	2	-
1981	81	67	6	4	4	1	1	1	2	-	-
1982	100	81	5	7	7	2	3	3	1	-	1
1983	90	65	5	5	5	-	10	4	5	-	-
1984	100	77	6	6	6	2	4	4	1	-	-
1985	88	62	7	6	6	6	6	6	1	-	-
1986	124	97	9	4	4	3	5	5	3	2	1
1987	128	90	8	8	8	6	8	8	4	4	-
1988	121	97	7	6	6	3	4	4	2	-	2
1989	108	85	4	4	3	3	7	7	3	2	1
1990	98	66	8	5	5	7	3	3	6	3	-
1991	131	82	13	4	4	16	4	4	3	5	4
1992	88	60	5	4	4	11	4	4	3	1	-
1993	118	71	9	11	11	11	6	6	6	3	1
1994	126	86	9	7	7	8	8	8	4	1	3
1995	98	58	5	6	6	10	8	8	5	3	3
1996	115	66	13	3	3	7	9	8	8	1	8
1997	133	72	12	5	5	20	4	4	20	-	-
1998	140	56	17	25	25	9	8	8	8	1	16

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1979-1998 (Επεξεργασία στοιχείων)

Πίνακας 3. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1979-1998 λόγω λεισημάνιασης κατά ομάδες ηλικιών έως το 29ο έτος

ΕΤΟΣ	ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΝΟΛΟ Έως 29 ετών	Έως 29 ημερών	1-11 μηνών	ΟΜΑΔΕΣ ΗΛΙΚΙΩΝ ΕΩΣ 29 ΕΤΩΝ					
				1-4 ετών	5 ετών	6-9 ετών	10-14 ετών	15-19 ετών	20-29 ετών
1979	41	-	1	23	1	5	2	3	6
1980	57	1	8	21	5	13	1	2	6
1981	67	-	6	22	6	10	12	4	7
1982	81	1	2	45	6	9	8	5	5
1983	65	-	-	25	10	5	5	5	15
1984	77	-	1	36	5	8	13	4	10
1985	62	-	4	27	3	10	7	-	11
1986	97	-	-	36	3	19	14	11	14
1987	90	-	-	46	2	6	14	12	10
1988	97	-	4	54	-	6	9	3	21
1989	85	-	10	26	1	17	10	9	12
1990	66	-	6	15	6	7	7	12	13
1991	82	-	-	33	2	7	8	11	21
1992	60	-	2	21	2	13	1	8	13
1993	71	-	3	32	3	11	7	6	9
1994	86	-	1	46	3	7	8	5	16
1995	58	-	1	27	2	6	8	3	11
1996	66	-	1	23	3	8	13	7	11
1997	72	-	8	16	-	24	-	4	20
1998	56	-	16	16	-	8	-	8	8
ΣΥΝΟΛΟ 1979-98	1436	2	74	590	63	199	147	122	239

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε. Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγείας των ετών 1979-1998. (Επεξεργασία στοιχείων)



Εικ. 1. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1978-1998 λόγω λείσμανιάσης κατά οικογενειακή κατάσταση και κατά έτος.

Πίνακας 4. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1979-1998 λόγω λείσμανιάσης, κατά οικογενειακή κατάσταση και κατά έτος.

ΕΤΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΓΑΜΟΙ/ΕΣ	ΕΓΓΑΜΟΙ/ΕΣ	ΧΗΡΟΙ/ΕΣ	ΔΙΑΖΕΥΓΜΕΝΟΙ/ΕΣ	ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ
1979	66	42	22	1	-	1
1980	85	61	21	3	-	-
1981	81	66	15	-	-	-
1982	100	83	16	1	-	-
1983	90	60	30	-	-	-
1984	100	79	20	1	-	-
1985	88	62	26	-	-	-
1986	124	95	28	1	-	-
1987	128	92	36	-	-	-
1988	121	91	29	1	-	-
1989	108	86	18	4	-	-
1990	98	63	33	1	-	1
1991	131	89	38	2	-	2
1992	88	62	23	3	-	-
1993	118	74	42	1	-	1
1994	126	80	46	-	-	-
1995	98	57	39	1	-	1
1996	115	73	38	-	2	2
1997	133	80	53	-	-	-
1998	140	83	49	8	-	-

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1979-1998 (Επεξεργασία στοιχείων).

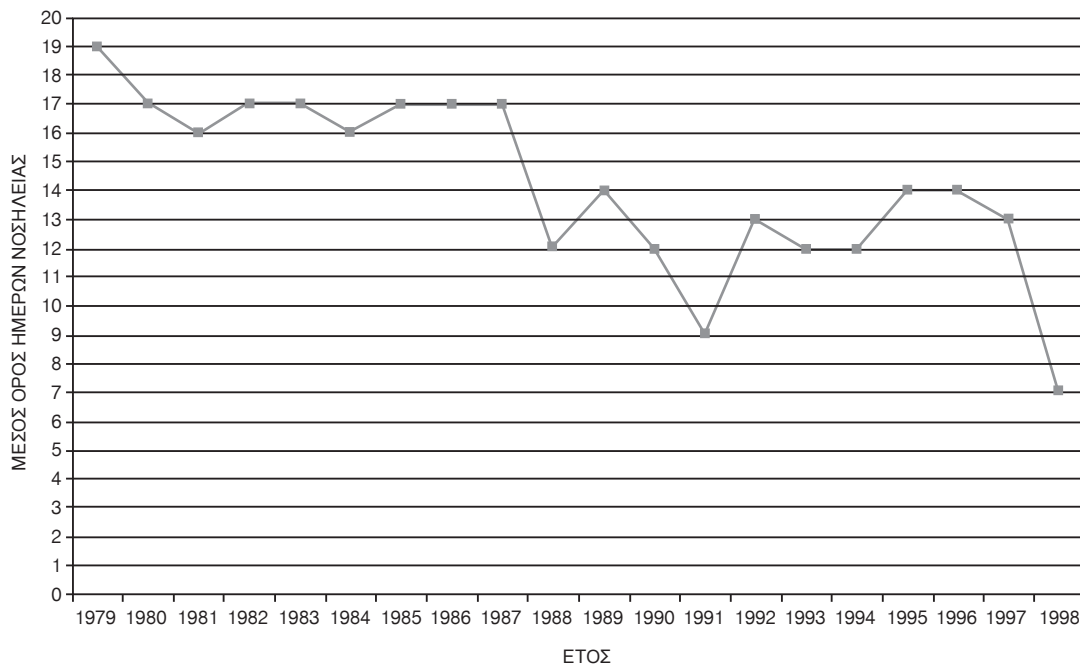
Πίνακας 5. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1979-1998 λόγω λείψμανιάσης, κατά γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής και κατά έτος

ΕΤΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ ΕΛΛΑΔΟΣ	ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΠΡΩΤΕΥΟΥΣΑΣ	ΛΟΙΠΗ ΣΤΕ- ΡΕΑ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΕΥΒΟΙΑ	ΠΕΛΟΠΟΝ- ΝΗΣΟΣ	ΙΟΝΙΑ ΝΗΣΙΑ	ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑ							ΜΗ ΔΗΛΩ- ΣΑΝΤΕΣ
						ΗΠΕΙΡΟΣ	ΘΕΣΣΑΛΙΑ	ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	ΘΡΑΚΗ	ΝΗΣΙΑ ΑΙΓΑΙΟΥ	ΚΡΗΤΗ	ΕΞΩΤΕ- ΡΙΚΟΥ	
1979	66	27	4	10	9	4	6	2	1	1	-	2	-
1980	85	44	3	5	8	2	9	7	-	3	1	-	3
1981	81	48	6	4	3	3	13	-	-	1	3	-	-
1982	100	60	6	10	5	3	10	-	-	2	2	-	2
1983	90	55	-	-	5	5	15	5	-	5	-	-	-
1984	100	46	10	8	19	6	2	3	1	1	1	-	3
1985	88	55	9	2	6	6	3	6	-	-	-	-	1
1986	124	77	10	4	8	7	3	5	1	1	1	-	7
1987	128	86	2	14	-	2	8	8	-	2	2	2	2
1988	121	65	14	6	8	4	3	5	-	5	1	-	10
1989	108	53	6	10	4	7	11	12	1	-	4	-	-
1990	98	43	13	3	5	7	5	10	6	2	-	-	4
1991	131	50	22	9	5	2	6	14	12	1	1	-	9
1992	88	35	14	9	3	2	1	7	-	4	2	-	11
1993	118	35	20	8	4	2	18	8	4	8	3	2	6
1994	126	49	25	17	2	5	3	13	-	2	2	4	4
1995	98	34	25	4	5	-	12	7	-	2	3	1	5
1996	115	47	21	8	5	5	5	6	-	5	3	4	6
1997	133	76	4	8	4	4	4	12	1	8	4	8	-
1998	140	72	8	8	-	-	-	20	8	-	8	-	16

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1979-1998 (Επεξεργασία στοιχείων).

Πίνακας 6. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1979-1998 λόγω λείσμανιάσης, κατά μέσο όρο ημερών νοσηλείας και κατά έτος

ΕΤΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ ΝΟΣΗΛΕΥΘΕΝΤΩΝ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΗΜΕΡΩΝ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ	ΕΤΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ ΝΟΣΗΛΕΥΘΕΝΤΩΝ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΗΜΕΡΩΝ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ
1979	66	19	1989	108	14
1980	85	17	1990	98	12
1981	81	16	1991	131	9
1982	100	17	1992	88	13
1983	90	17	1993	118	12
1984	100	16	1994	126	12
1985	88	17	1995	98	14
1986	124	17	1996	115	14
1987	128	17	1997	133	13
1988	121	12	1998	140	7
1979-88	983	16,5	1989-98	1155	12,0

**Εικ. 2.** Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1979-1988 λόγω λείσμανιάσης, κατά μέσο όρο ημερών νοσηλείας και κατά έτος.

σηλευθέντων της περιόδου 1979-88.

Στον πίνακα 8 απεικονίζεται, σε ετήσια βάση, η επίπτωση, η θνησιμότητα και η θνητότητα. Η επίπτωση κατά τα έτη 1979-82 παρουσιάζει σταδιακή αύξηση, μείωση το έτος 1983, μια μικρή αύξηση τα έτη 1984 και 1986 και ακολουθεί μια σταδιακή μείωση μέχρι το 1996. Το 1997 παρουσιάζεται μια εκ νέου αξιοσημείωτη αύξηση. Η θνησιμότητα κυμαίνεται σε μηδενικά επίπεδα, όπως και η θνητότητα, με εξαίρεση τα έτη 1985, 1987 και 1988, κατά τα οποία παρουσιάζεται μια σχετική αύξηση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η λείσμανιάση είναι ένα χρόνιο νόσημα με παγκόσμια διασπορά, το οποίο εμφανίζεται συνήθως σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές.

Στην Ελλάδα οι πρώτες αναφορές της νόσου με τους όρους “πόνος” και “τσανάκι” δημοσιεύθηκαν το 1879 και το 1881, αντίστοιχα, στο περιοδικό Galenus^{10,11}.

Σύμφωνα με τα δεδομένα, τα οποία έχουν καταγραφεί μέχρι σήμερα, η λείσμανιάση στην Ελλάδα, φαίνεται, ότι απαντάται με τις εξής δύο μορ-

Πίνακας 7. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1979-1998 λόγω λείσμανιάσης, κατά έκβαση νοσηλείας και κατά έτος

ΕΤΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ	ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ					ΜΗ ΔΗΛΩΘΕΝΤΕΣ
		ΙΑΣΗ	ΒΕΛΤΙΩΣΗ	ΑΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ	ΘΑΝΑΤΟΣ	
1979	66	9	52	5	-	-	-
1980	85	25	54	6	-	-	-
1981	81	10	69	1	-	-	1
1982	100	17	74	9	-	-	-
1983	90	5	75	10	-	-	-
1984	100	11	87	2	-	-	-
1985	88	14	67	5	-	1	1
1986	124	21	96	6	-	-	1
1987	128	20	102	4	-	2	-
1988	121	10	100	9	-	1	1
1989	108	13	86	8	-	1	-
1990	98	6	85	6	-	-	1
1991	131	4	117	7	-	2	1
1992	88	6	77	3	-	-	2
1993	118	3	109	6	-	-	-
1994	126	7	114	2	1	2	-
1995	98	5	91	2	-	-	-
1996	115	12	94	8	-	-	1
1997	133	8	109	16	-	-	-
1998	140	24	98	10	-	-	8

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1979-1998 (Επεξεργασία στοιχείων).

Πίνακας 8. Κατ' έτος κατανομή των δηλωθέντων κρουσμάτων της επίπτωσης, της θνησιμότητας και της θνητότητας του ελληνικού πληθυσμού από λείσμανιάση, κατά την περίοδο 1979-1988

ΕΤΟΣ	ΔΗΛΩΘΕΝΤΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ (Κ=100.000)	ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ (Κ=100.000)	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ %
1979	52	0,54	0,00	0,00
1980	52	0,54	0,00	0,00
1981	68	0,70	0,00	0,00
1982	83	0,85	0,00	0,00
1983	67	0,68	0,00	0,00
1984	68	0,69	0,00	0,00
1985	53	0,53	0,01	1,88
1986	85	0,85	0,00	0,00
1987	55	0,55	0,02	3,77
1988	42	0,42	0,01	2,38
1989	53	0,53	0,01	1,88
1990	29	0,29	0,00	0,00
1991	7	0,07	0,02	28,57
1992	2	0,02	0,00	0,00
1993	2	0,02	0,00	0,00
1994	-	0,00	0,02	0,00
1995	4	0,04	0,00	0,00
1996	6	0,06	0,00	0,00
1997	46	0,44	0,00	0,00
1998	24	0,23	0,00	0,00

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1979-1998 (Επεξεργασία στοιχείων).

φές³²:

1. Ως ανθρωπονόσος (άνθρωπος-σκνίπα-άνθρωπος, με διάμεσο ξενιστή τον *P. neglectus*).

2. Ως ζωνόσος (σκύλος-σκνίπα-σκύλος, με πιθανό μεταδότη τον *P. perfiliewi*).

Η λείσμανίαση απαντάται στη χώρα μας ως ζωνόσος σε περιοχές, οι οποίες παρουσιάζουν, κατά κύριο λόγο, τα εξής χαρακτηριστικά³²:

1. Μη παρουσία του *P. neglectus*.

2. Υψηλό επίπεδο επιπολασμού της νόσου στους σκύλους.

3. Χαμηλή συχνότητα κρουσμάτων της νόσου στον άνθρωπο.

Η πιθανότητα ύπαρξης δύο σχεδόν ανεξάρτητων κύκλων εξέλιξης του παρασίτου στην Ελλάδα ενισχύεται, συνεκτιμώντας τα εξής δεδομένα:

1. Σε διάφορους νομούς της χώρας αναφέρονται συχνά κρούσματα λείσμανίασης στο σκύλο και σπάνια στον άνθρωπο^{33,34}. Είναι ενδεικτικό, ότι κατά την περίοδο 1951-2001 τα κρούσματα σε σκύλους υπερβαίνουν τα 100.000 ετησίως, ενώ τα κρούσματα στον άνθρωπο κυμαίνονται από 18 έως 106^{35,36}.

2. Ο *P. neglectus*, ο οποίος θεωρείται μεταδότης της *L. infantum* στον άνθρωπο, δεν επιτίθεται στο σκύλο^{8,32}.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα παρατηρείται σε όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας μας σπλαχνική λείσμανίαση, η οποία προκαλείται από ο υποείδος *L. infantum*. Ο ξενιστής του υποείδους αυτού στη φύση είναι ο άνθρωπος, ο σκύλος, το τσακάλι, η γάτα και άλλα ζώα³. Η μόλυνση του ξενιστή συντελείται με δήγματα σκνιπών, οι οποίες προσέλαβαν το παράσιτο από μολυσμένο ξενιστή κατά την απομύζηση αίματος πριν από 8-10 ημέρες.

Στην Ελλάδα, η συχνότητα μόλυνσης των σκύλων κυμαίνεται από 10,8% στην περιοχή της Μακεδονίας μέχρι 24,0% στην περιοχή της Ηπείρου σε σκύλους φαινομενικά υγιείς και μέχρι 44,0% σε σκύλους ύποπτους για λείσμανίαση^{9,37,38}. Υπολογίζεται, ότι σε κάθε μολυσμένο άνθρωπο στην Ελλάδα αντιστοιχούν 940-5.550 μολυσμένοι σκύλοι, στην Ισπανία 133-400, ενώ γενικότερα στις χώρες της Μεσογείου η μόλυνση των σκύλων κυμαίνεται από 0,2% έως 67,0%^{6,35}.

Στη χώρα μας αναφέρθηκαν κατά την περίοδο 1940-92 4.015 κρούσματα σπλαχνικής λείσμανίασης στον άνθρωπο⁷. Κατά την περίοδο 1951-79 αναφέρθηκαν 1.395 κρούσματα και κατά την περίοδο 1976-90 781 κρούσματα^{36,37}. Επιπρόσθετα,

ανιχνεύθηκαν ειδικά αντισώματα στο 3,9-8,6% φαινομενικά υγιών αιμοδοτών και στο 6,0-8,9% ασθενών^{3,7}.

Ο αριθμός των κρουσμάτων λείσμανίασης διαφοροποιείται από περιοχή σε περιοχή και συνήθως δε σχετίζεται ο αριθμός των κρουσμάτων στον άνθρωπο με τον αριθμό των κρουσμάτων στο σκύλο. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε, ότι στους νομούς Γρεβενών, Καστοριάς, Θεσσαλονίκης, Φλώρινας και Χαλκιδικής τα κρούσματα είναι συχνά στους σκύλους, όχι όμως και στον άνθρωπο^{32,36}. Οι οροθετικοί σκύλοι στην πόλη της Θεσσαλονίκης και στο νομό Χαλκιδικής κυμαίνονται σε ποσοστά από 6,4% έως 6,6%, ενώ στον άνθρωπο αναφέρθηκαν, κατά την τελευταία πεντηκονταετία, μόλις εννέα κρούσματα σπλαχνικής λείσμανίασης^{3,32,33}.

Στην έρευνά μας διαπιστώθηκε, ότι η επίπτωση της λείσμανίασης στον άνθρωπο κατά την περίοδο 1979-1998 βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα και σχεδόν σε μηδενικά η θνησιμότητα και η θνητότητα. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων ως προς το φύλο αφορά σε άνδρες, οι οποίοι φαίνεται ότι εκτίθενται συχνότερα στο αίτιο της νόσου, στα πλαίσια, πιθανώς, της εργασιακής τους ενασχόλησης. Ως προς την ηλικία, η πλειοψηφία των περιπτώσεων, αφορά σε άτομα ηλικίας έως 29 ετών και ιδιαίτερα σε παιδιά, ενώ ως προς την οικογενειακή κατάσταση η πλειοψηφία των περιπτώσεων αφορά σε άγαμους. Διαπιστώθηκε, επίσης, ότι το ήμισυ περίπου των νοσηλευθέντων λόγω λείσμανίασης διαμένει στην περιοχή της πρωτεύουσας, όπου κατοικεί μεγάλο μέρος του ελληνικού πληθυσμού και υπάρχει σημαντικός αριθμός αδέσποτων σκύλων που συχνάζουν σε περιοχές όπου ενδημούν φλεβοτόμοι. Τέτοιες περιοχές είναι, γενικά, οι λόφοι και οι πρόποδες βουνών όπου υπάρχουν λατομεία και στάνες γιδοπροβάτων, χώροι που ευνοούν την παρουσία φλεβοτόμων. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε στην έρευνά μας ότι η συντριπτική πλειοψηφία των νοσηλευθέντων παρουσίασε βελτίωση της κατάστασής τους και κατά δεύτερο λόγο ίαση, καθώς και μείωση του μέσου όρου ημερών νοσηλείας των ασθενών από 16,5 ημέρες την περίοδο 1979-88 σε 12,0 ημέρες την περίοδο 1989-98. Η συγκεκριμένη θετική εξέλιξη, καθώς και η γενικότερη διαπίστωση ότι η νοσηρότητα του ελληνικού πληθυσμού από λείσμανίαση βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, θα μπορούσε να αποδοθεί στην εγρήγορση των υπηρεσιών υγείας, στην έγκαιρη διάγνωση και στην αποτελεσματικότερη, σε σχέση με το παρελθόν, θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Στο σημείο αυτό είναι σκόπιμο να αναφερθεί η εκτίμηση, ότι ο αριθμός κρουσμάτων λείσμανιάσης στον άνθρωπο πρέπει να υπερβαίνει στη χώρα μας τον αριθμό των επίσημα καταγεγραμμένων κρουσμάτων στην Ε.Σ.Υ.Ε. Η συγκεκριμένη εκτίμηση βασίζεται κατά κύριο λόγο στις εγγενείς αδυναμίες της μεθοδολογίας δήλωσης και καταγραφής των νόσων, που συνεισφέρουν σε απεικόνιση της νοσηρότητας του ελληνικού πληθυσμού όχι πάντα αντικειμενική. Παρ'αυτά, τα στοιχεία της Ε.Σ.Υ.Ε. αποτελούν επίσημα στοιχεία του κράτους, τα μόνα που παρουσιάζουν ομοιογένεια και διαχρονική καταγραφή και ως εκ τούτου τα μόνα που μπορούν να τεκμηριώσουν με τη χρήση τους έγκυρες και μεγάλου εύρους επιδημιολογικές έρευνες.

Η διάγνωση της σπλαχνικής λείσμανιάσης στον άνθρωπο στηρίζεται^{1,39,40}:

1. Στο ιστορικό, στην κλινική εικόνα που χαρακτηρίζεται ιδιαίτερα από σπληνομεγαλία και πυρετική κίνηση και στην ανεύρεση λευκοπενίας, αναιμίας και μεγάλης αύξησης των γ-σφαιρινών στον ορό.

2. Στην ανίχνευση των ειδικών IgG στον ορό στο 95,0% των ασθενών.

3. Στην ανεύρεση του παρασίτου σε επιχρίσματα από υλικό βιοψίας σπληνός, ήπατος και μυελού των οστών, μετά τη φυγοκέντρηση περιφερικού αίματος και σπανιότερα από ρινοφαρυγγικά εκκρίματα.

4. Στην ανάπτυξη του παρασίτου σε καλλιεργητικό υλικό ή σε πειραματόζωα με τη χρήση υλικού βιοψίας από ήπαρ, σπλήνα, λεμφογάγγλια, κ.ά.

5. Στο αποτέλεσμα της διαγνωστικής χορήγησης αντιλείσμανιακών φαρμάκων, στις περιπτώσεις εκείνες που δεν ανιχνεύονται ειδικά αντισώματα και δε διαπιστώνονται παράσιτα στο υλικό της βιοψίας.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της λείσμανιάσης ξεκίνησε με την εφαρμογή των τρισθενών σκευασμάτων αντιμονίου και συνεχίστηκε με τη χρήση των πεντασθενών αντιμονιακών φαρμάκων Pentosam και Glucantime^{1,3,4}. Τα συγκεκριμένα παρασκευάσματα παρουσιάζουν μειονεκτήματα, που αφορούν στη δυνητική τοξικότητά τους, στις παρενέργειες που προκαλούν και στην ενδομυϊκή χορήγησή τους σε πολλές (5-30) δόσεις ημερησίως. Τα τελευταία χρόνια έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία τα αντιμυκητιακά Ketocanazol και Sinefugin, τα αντιβιοτικά Amphotericin B και Paromomycin,

η Pentamidine, Allopurinol και 8-aminoquinolines⁴¹. Θετικά αποτελέσματα έχουν δώσει οι συνδυασμοί φαρμάκων όπως Aminosidine και Pentostam, Pentostam ή Glucantime και ιντερφερόνη-γ.

Ως προς την αντιμετώπιση της σπλαχνικής λείσμανιάσης, ειδικότερα, η εμφάνιση αυξημένης αντίστασης στα άλατα του αντιμονίου⁴² και η τοξικότητα των αλάτων αυτών^{43,44}, οδήγησαν στην εφαρμογή χορήγησης της Amphotericin B και ιδιαίτερα της λιποσωμικής της μορφής (L-AmB)⁴⁵.

Ως προς τον τρόπο χορήγησης των φαρμάκων, η ενδομυϊκή εφαρμογή αντιμονιακών παρασκευασμάτων παρουσιάζει το μειονέκτημα της επί μακρό χρονικό διάστημα χορήγησής τους. Αντίθετα, τα χορηγούμενα per os αντιμυκητιακά Ketocanazole και Sinefugin είναι αφενός ευπρόσδεκτα από τους ασθενείς και αφετέρου δεν απαιτούν για τη χρήση τους συνδρομή εξειδικευμένου προσωπικού⁴¹. Η χορήγηση φαρμάκων με λιποσώματα έχει συνεισφέρει στη σημαντική βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε πολλές περιπτώσεις ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, όπως αυτών με HIV λοίμωξη⁴¹.

Γενικά, με την εφαρμογή των φαρμακευτικών σχημάτων επιτυγχάνεται στο 95,0% των περιπτώσεων κλινική ίαση από τις πρώτες ημέρες της αγωγής, ενώ ανιχνεύονται φθίνουσες τιμές των ειδικών αντισωμάτων επί 6-12 μήνες μετά από την ολοκλήρωσή της. Στο 5,0% των ασθενών παρατηρούνται αναζωπυρώσεις της νόσου, συνήθως κατά το πρώτο εξάμηνο μετά την ολοκλήρωση της αγωγής, οπότε απαιτείται επανάληψή της. Γενικά, η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής ελέγχεται με ορολογική εξέταση 1, 3, 6, 12 και 24 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της.

Για την πρόληψη της λείσμανιάσης επιβάλλεται η έγκαιρη λήψη μέτρων ελέγχου διασποράς του παρασίτου, η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση.

Για την καταπολέμηση των φλεβοτόμων σε αστικές και ημιαστικές περιοχές συνιστάται η χρήση εντομοκτόνων. Εάν οι εστίες αναπαραγωγής τους είναι γνωστές, όπως συμβαίνει σε χώρες της Αφρικής και της Ασίας, συνιστάται η χρήση δηλητηριωδών αερίων, που συνεισφέρει στον έλεγχο ή και στην εκρίζωση των πληθυσμών τους.

Η μόλυνση στους σκύλους προλαμβάνεται με τη χρήση εντομοαπωθητικών κατά τους μήνες Μάιο-Νοέμβριο. Προλαμβάνεται, επίσης, με την απομάκρυνση άχρηστων υλικών (πέτρες, ξύλα, χόρτα, κ.ά.) από σημεία που βρίσκονται κοντά σε

κατοικίες, καθώς και με την ορολογική εξέταση των σκύλων τους μήνες Μάιο-Νοέμβριο, ώστε έγκαιρα να τίθεται η διάγνωση και άμεσα να αρχίζει η φαρμακευτική αγωγή^{3,35}.

Η ευθανασία μολυσμένων σκύλων αποτελεί ενδεδειγμένο μέτρο πρόληψης, λαμβάνοντας υπόψη, ότι αφενός η θεραπεία σκύλων με αντιμονιακά φάρμακα είναι αναποτελεσματική και αφετέρου δεν έχει ακόμα παρασκευαστεί προληπτικό εμβόλιο για την προστασία τους⁴¹.

Στον άνθρωπο, τα μέτρα πρόληψης έναντι της λείσμανιάσης αφορούν στη χρήση εντομοαπωθητικών στα ακάλυπτα μέρη του σώματος τις απογευματινές ώρες και κατά την περίοδο Μάιος-Νοέμβριος, στην τοποθέτηση κουνουπιέρων και στη μη σύχναση σε χώρους όπου ενδημούν φλεβοτόμοι^{3,35}. Αφορούν, επίσης, στη συστηματική ενημέρωση του γενικού πληθυσμού για το βιολογικό κύκλο του παρασίτου στη χώρα μας, καθώς και για τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης των νοσούντων. Με τα συγκεκριμένα απλά, αλλά αποτελεσματικά μέτρα, καθώς και με τη συνεχή εγρήγορση των υπηρεσιών δημοσίας υγείας θα γίνει εφικτό να τεθεί στη χώρα μας το πρόβλημα της λείσμανιάσης υπό πλήρη έλεγχο.

Ευχαριστίες

Εκφράζονται ευχαριστίες στον κ. Σ.Θ. Χαραλαμπίδη, Καθηγητή του Α.Π.Θ. και Διευθυντή του Εργαστηρίου Παρασιτολογίας και Παρασιτικών Νοσημάτων του Τμήματος Κτηνιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, για τις υποδείξεις του και τη βιβλιογραφία που έθεσε στη διάθεσή μας.

ABSTRACT

Dardavessis Th, Gogakos A, Tsepkentzi E, Georgouvia I, Stefani E. The morbidity of the Greek population due to leishmaniasis during the period 1979-1998. Hell Iatr 2006, 72: 132-143.

The aim of this study was to register and analyse the morbidity of the Greek population due to leishmaniasis during the period 1979-1998. We retrieved data from the Greek National Statistics Organization concerning notified hospitalised cases of leishmaniasis during the above period. We estimated the incidence, the mortality and fatality rate, the geographical distribution of the disease, the age and the marital status of the cases as well as the outco-

me and the average length of hospitalisation. Results are in brief: a) The incidence of leishmaniasis is low and the morbidity and fatality rate is minimal, b) The majority of hospitalised cases were males, under the age of 29, single and residents of the outskirts of the Greek capital, c) The average length of hospitalisation was 16,5 days during the decade 1979-88 and 12,0 days during the decade 1989-98, d) The vast majority of cases showed clinical improvement during hospitalisation and some were completely cured. In conclusion, the morbidity of the Greek population due to leishmaniasis is low, because of early diagnosis and effective treatment. Nevertheless, in order to obtain complete control of the disease, Public Health Services should keep the disease under surveillance, while the public should be informed about the parasite's life cycle and about the importance of early diagnosis and treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Manson-Bahr PEC, Bell DR.* Visceral Leishmaniasis. In: *Manson's Tropical Diseases* (Eds). London: Bailliere Tindal, 1987.
2. *Σιών Μ.* Λείσμανιάση. Στο: Μ. Σιών. *Τροπικά Νοσήματα. Νοσοκομειακές Λοιμώξεις. Αντιβιοτικά.* Θεσσαλονίκη: University Studio Press 1993: 27-32.
3. *Χαραλαμπίδης ΣΘ.* Παρασιτικά νοσήματα των ζώων και του ανθρώπου. Πρωτοζώοσις-Ελμινθώσις-Αρθροποδώσις. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2003.
4. *Williams P, Coehlo MV.* Taxonomy and transmission of Leishmania. In: *The Leishmaniasis in Biology and Medicine.* (Eds). W. Petter and R. Killick-Kendrick. London: Academic Press Inc., 1987.
5. *Fayet G.* Canine Leishmaniasis. Lyon: Merial Ltd., 1993.
6. *W.H.O.* Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe 1990-1998: Retrospective analysis of 965 cases. WHO/LEISH/2000. Geneva: Division of Control of Tropical Diseases, 2000.
7. *Χαραλαμπίδης ΣΘ, Φρουδάς Σ.* Ανίχνευση IgG,-IgM,-IgE- Leishmania infantum στους κατοίκους της Μακεδονίας. Δελτίον Ελλην Μικροβιολ. Εταιρείας, 1993, 38:40.
8. *Chaniotis B, Tselentis Y.* Leishmaniasis, sandfly fever and phlebotomine sandflies in Greece: An annotated bibliography. WHO/Leish, 1994.
9. *Κωστούλα Α, Παππά Χ, Μπομπογιάννη Χ, Παπαδοπούλου Χ, Αντωνιάδης Γ.* Περιστατικά λείσμανιάσεων στην Ήπειρο κατά την εξαιτία 1990-1995. Δελτίον Ελλ. Μικροβιολ. Εταιρείας, 1997, 42: 132.
10. *Kapamitsas G.* Ponos in Spetses. Galenus, 1879, 5: 65.
11. *Tetsis JA.* Tsanaki or putrefied illness of children in Hydra. Galenus, 1881, 21: 369.
12. *Ε.Σ.Υ.Ε.* Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής

1979. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1982.
13. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1980. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1982.
 14. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1981. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1983.
 15. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1982. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1985.
 16. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1983. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1986.
 17. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1984. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1988.
 18. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1985. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1988.
 19. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1986. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1989.
 20. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1987. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1990.
 21. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1988. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1991.
 22. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1989. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1992.
 23. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1990. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1992.
 24. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1991. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1994.
 25. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1992. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1995.
 26. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1993. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1996.
 27. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1994. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1998.
 28. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1995. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 1999.
 29. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1996. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 2000.
 30. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1997. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 2001.
 31. *E.S.Y.E. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής* 1998. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε., 2004.
 32. *Naucke TJ. Untersuchungen zur Vektorcontroll von Sandmücken (Diptera: Psychodidae) in Nordostgriechenland. Inaugural-Dissertation. Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 1998.*
 33. *Leger N, Saratsiotis A, Pesson B, Leger P. La Leishmaniose en Grèce. Résultats d'une enquête entomologique effectuée en juin 1977. Ann Parasitol Hum Comp 1977, 54: 11.*
 34. *Αργυριάδης Δ, Λίτκε Ο. Επιζωοτιολογική έρευνα της λείσμανιάσης του σκύλου στην κεντρική και ανατολική Μακεδονία και στη Θεσσαλία. Δελτίον Ελλ. Κτην. Εταιρείας, 1991, 42: 30.*
 35. *Χαρολαμπίδης ΣΘ. Λείσμανίαση, τοξοπλάσμωση, υδατίδωση-εχινοκόκκωση. Προκατάληψη και πραγματικότητα. Ι. Σπλαχνική λείσμανίαση. ANIMA, 1997, 5: 24.*
 36. *Ε.Κ.Ε.Π.Α.Π., Κ.Ε.Ε.Α. Επιδημιολογικό Δελτίο Λοιμωδών Νοσημάτων Ελλάδος 1998-2000. Αθήνα: Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, 2000.*
 37. *Κοντός Β. Συμβολή στη μελέτη της λείσμανίασης του σκύλου: Κλινική, ορολογική και πειραματική διερεύνηση. Διδακτορική Διατριβή. Θεσσαλονίκη: Α.Π.Θ., 1986.*
 38. *Παπαδοπούλου Χ, Δημητρίου Δ, Παναγιού Α, Μανής Η, Αντωνιάδης Γ. Μελέτη του επιπολασμού της Leishmania infantum σε σκύλους της Β.Δ. Ελλάδας. Δελτίον Ελλην Μικροβιολ Εταιρείας, 1995, 40: 54.*
 39. *Solbach W, Rollinghoff M, Kern P. Differentialdiagnose: Leishmaniasis. Dt. Arztebl, 1992, 89: 1602.*
 40. *Davies CR, Kaye P, Croft SI, Sundar S. Leishmaniasis: New approaches to disease control. BMJ, 2003, 326: 377.*
 41. *Χανιώτης Β, Τσελέντης Ι. Λοιμώξεις, παρασιτώσεις, αλλεργίες από αρθρόποδα. Επιπτώσεις στην ατομική υγιεινή και δημόσια υγεία. Αθήνα: Zymel 1999: 50-7.*
 42. *Sundar S, More DK, Singh MK, et al. Failure of pentavalent antimony in visceral Leishmaniasis in India: Report from the Center of the Indian Epidemic. Clin Infect Dis 2000, 31: 1104-6.*
 43. *Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating Leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentosan) and review of pertinent clinical studies. Am Trop Med Hyg 1992, 46: 296-306.*
 44. *Berman JD. Chemotherapy for Leishmaniasis: Biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. Rev Infect Dis 1988, 10: 560-86.*
 45. *Σιών Μ, Παπαϊωάννου Ν, Αβραμίδης Ι, Καράνικα Κ, Ρουντένκο Β, Αρμενάκα Μ. Σπλαχνική λείσμανίαση: Ανάλυση 14 περιπτώσεων και σύγκριση τριών θεραπευτικών σχημάτων. Ελληνική Ιατρική 2004, 70; 2: 126-130.*
- Αλληλογραφία:*
 Θ.Ι. Δαρδαβέσης
 Αλ. Μιχαηλίδου 1
 546 40 Θεσσαλονίκη
- Corresponding Author:*
 Th. Dardavessis
 1, Al. Michaelidou str.
 546 40 Thessaloniki
 Greece

Επίδραση βραχυχρόνιας χορήγησης χοριακής γοναδοτροπίνης στις λειτουργικές ιδιότητες γαστροκνημίου μυός σε θήλειες ενήβους επίμυς

B. Στεργίου-Μιχαηλίδου, Κ. Καλλαράς, Ο. Γκίμπα-Τζιαμπίρη

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Επειδή τα τελευταία χρόνια η χρήση από τους αθλητές αναβολικών ουσιών ανιχνεύεται εύκολα, η κύηση αρχικού σταδίου, κατά την οποία ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), αποτελεί προσφιλή μέθοδο φαρμακοδιέγερσης (doping) των αθλητριών προς αύξηση της απόδοσής τους. Προς ερμηνεία του φαινομένου, στην εργασία αυτή, διερευνήθηκε η επίδραση της hCG στις λειτουργικές ιδιότητες του γαστροκνημίου μυός ένηβων θηλέων επιμύων, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (Α και Β) των 8 ζώων. Στα ζώα της Β ομάδας χορηγήθηκαν για 4 ημέρες ενδοπεριτοναϊκά 50 IU hCG σε 0,5 ml φυσιολογικού ορού (ΦΟ) ημερησίως, ενώ στα ζώα της ομάδας Α (μάρτυρες) 0,5 ml ΦΟ. Σε όλα τα ζώα καταγράφηκε με τη χρήση ισομετρικού μετατροπέα η τάση της μονήρους μυϊκής συστολής μετά από διέγερση με υπερβαλβιδικό ερέθισμα του σύστοιχου ισχιακού νεύρου και υπολογίσθηκαν ο χρόνος συστολής, κα-

θώς και ο χρόνος ημίσειας χάλασής της. Καταγράφηκε επίσης η ένταση τετανικών συστολών μετά από διέγερση του ισχιακού νεύρου με επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα συχνότητας 80 Hz (τετανικές συστολές διάρκειας 20 sec που επαναλαμβάνονταν ανά min για συνολικό χρονικό διάστημα 3min) και υπολογίσθηκε ο δείκτης κόπωσης του μυός. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U. Διαπιστώθηκε ότι η hCG προκαλεί στατιστικά σημαντική (ΣΣ) αύξηση ($p < 0,01$) του χρόνου ημίσειας χάλασης της μονήρους συστολής, ΣΣ ελάττωση ($p < 0,01$) της έντασης της τετανικής συστολής και οριακή ελάττωση ($p < 0,1$) του δείκτη κόπωσης. Συμπεραίνεται ότι η βραχεία διάρκεια χορήγησης hCG σε θήλειες ενήβους επίμυς προκαλεί παράταση του χρόνου σύσπασης του μυός και αύξηση της αντοχής του, χωρίς όμως να αυξάνεται η ένταση της συστολής.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 144 - 150.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) είναι ορμόνη που φυσιολογικά παράγεται στον πλακούντα κατά την κύηση και μπορεί να προάγει την αύξηση της παραγωγής των στεροειδικών ορμονών τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Στους άνδρες διεγείρει την ταχεία παραγωγή της τεστοστερόνης από τους όρχεις διότι η hCG ως ομόλογη ορμόνη της ωχρινοποιητικής (LH) δεσμεύεται με τους ίδιους υποδοχείς που βρίσκονται στα κύττα-

ρα του Leyding¹⁻³. Γι' αυτόν τον λόγο η hCG χρησιμοποιείται θεραπευτικά σε άνδρες με υπογοναδισμό ή ανεπαρκή έκκριση ανδρογόνων⁴⁻⁶. Η παρατεταμένη φυσική άσκηση και νηστεία προκαλούν σημαντική πτώση της συγκέντρωσης των διαφόρων ορμονών στο πλάσμα όπως της τεστοστερόνης, της LH, της ινσουλίνης. Επίσης μειώνονται και οι αποθήκες γλυκογόνου στο ήπαρ. Οι De Leo και συν.⁷ έδειξαν ότι κατά την έντονη άσκηση, όπου προκαλείται δευτερογενώς ενδοκρινική υπολειτουργία των όρχεων, λόγω αύξησης της

απελευθέρωσης της κορτικοτρόπου ορμόνης από την επίδραση της άσκησης και του στρες, η χορήγηση της hCG αποτρέπει την επίδραση του φυσικού στρες, κυρίως επιδρώντας διεγερτικά στην ενδοκρινή λειτουργία των όρχεων. Έτσι η χορήγηση υπερμέγιστης δόσης της hCG αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο αίμα⁸. Ορισμένοι άνδρες αθλητές χρησιμοποιούν συνθετική hCG για τη διέγερση της παραγωγής της τεστοστερόνης πριν από το αγώνισμα και για να επαναφέρουν στα φυσιολογικά επίπεδα τον λόγο τεστοστερόνη/επιτεστοστερόνη μετά την εξωγενή χορήγηση της τεστοστερόνης ή άλλων αναβολικών στεροειδών. Η επιτεστοστερόνη παράγεται παράλληλα με την τεστοστερόνη αλλά η συγκέντρωσή της δεν επηρεάζεται από την εξωγενή χορήγηση της τεστοστερόνης. Έτσι η μέτρηση του λόγου τεστοστερόνη/επιτεστοστερόνη αποτελεί βασική μέθοδο ανίχνευσης της φαρμακοδιέγερσης (doping)^{9,10}. Σε αντίθεση με τη χορήγηση εξωγενούς τεστοστερόνης που διαταράσσει τον λόγο, η hCG προάγει την ενδογενή παραγωγή τόσο της τεστοστερόνης όσο και της επιτεστοστερόνης με αποτέλεσμα ο παραπάνω λόγος να παραμένει σταθερός¹¹. Επίσης η ανίχνευση της hCG στο αίμα ή στα ούρα των αθλητών είναι δύσκολη λόγω της διαφορετικής ειδικότητας για τις γοναδοτροπίνες των ανοσοσφαιρινών που χρησιμοποιούνται στις μεθόδους ανίχνευσης^{4,12} και επειδή στις μετρήσεις για την επιβεβαίωση της παρουσίας της hCG υπάρχει μεγάλο περιθώριο απόκλισης μεταξύ των τιμών που βρίσκονται στα φυσιολογικά όρια και των τιμών όπου αποφασίζεται ότι το δείγμα είναι θετικό¹³.

Όσον αφορά τις γυναίκες αθλήτριες τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται περιπτώσεις, όπου οι αθλήτριες χρησιμοποιούν την κύηση για τη βελτίωση της αγωνιστικής ικανότητας. Κατά το πρώτο ήμισυ της κύησης η γυναίκα βρίσκεται σε κατάσταση αναβολισμού και με υψηλά επίπεδα hCG. Έτσι η αθλήτρια, όντας έγκυος (πρώτες εβδομάδες κύησης) στη διάρκεια των αγώνων δε χρειάζεται να χρησιμοποιήσει αναβολικά. Αυτό το γεγονός δεν κατακρίνεται και είναι αποδεκτό ως φυσικό γεγονός, εκτός αν η αθλήτρια προβεί σε έκτρωση¹⁴.

Παρά την προφανή επίδραση της hCG στο μυϊκό σύστημα αθλητριών που αγωνίζονται στα αρχικά στάδια της κύησης, στη διεθνή βιβλιογραφία δε βρέθηκαν αναφορές που να αφορούν την επίδραση της φαρμακευτικής χορήγησης της hCG στις λειτουργικές ιδιότητες του σκελετικού μυός παρά

μόνο σε μη αθλούμενα ηλικιωμένα άτομα¹⁵. Σκοπός της πειραματικής αυτής εργασίας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της χορήγησης της hCG στις λειτουργικές ιδιότητες του γαστροκνήμιου μυός ένηβων θηλέων επιμύων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Χρησιμοποιήθηκαν 16 ένηβοι, θήλεις επίμυες, φυλής Winstar, βάρους $136 \pm 18,5$ g ($\bar{x} \pm$ SEM), που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στα ζώα χορηγήθηκε τροφή και νερό ad libitum.

Τα πειραματόζωα της ομάδας A, που χρησίμευσαν ως μάρτυρες, χορηγήθηκε για 4 ημέρες ενδοπεριτοναϊκώς 0,5 ml φυσιολογικός ορός, ενώ στα πειραματόζωα της ομάδας B χορηγήθηκαν για 4 ημέρες ενδοπεριτοναϊκώς 50 IU hCG σε 0,5 ml φυσιολογικό ορό.

Την πέμπτη ημέρα τα πειραματόζωα αναισθητοποιούνταν με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ουρεθάνης σε δόση 1,2 g/kg βάρους σώματος. Στη συνέχεια τα σκέλη ακινητοποιούνταν με χρήση καρφίδων και αποκαλύπτονταν ο γαστροκνήμιος μυς και το σύστοιχο ισχιακό νεύρο. Ο μυς συνδέονταν από τον αχίλλειο τένοντα με ένα άγκιστρο με το στέλεχος του ισομετρικού μηχανοηλεκτρικού μετατροπέα Ugo Basil 7005 (0-100g force). Για την εκτίμηση της λειτουργικότητας του γαστροκνήμιου μυός, καταγράφηκε η μονήρης και τετανική συστολή. Η μυϊκή συστολή προκαλούνταν με υπερβαλβιδικό ερεθίσμα στο σύστοιχο ισχιακό νεύρο με τη βοήθεια διπολικού ηλεκτροδίου. Το ερεθίσμα, που δινόταν διαμέσου ενός διεγέρτη (CFP stimulator model 8048) ήταν ορθογώνιος παλμός διάρκειας 40 msec και τάσης 3-8 volts.

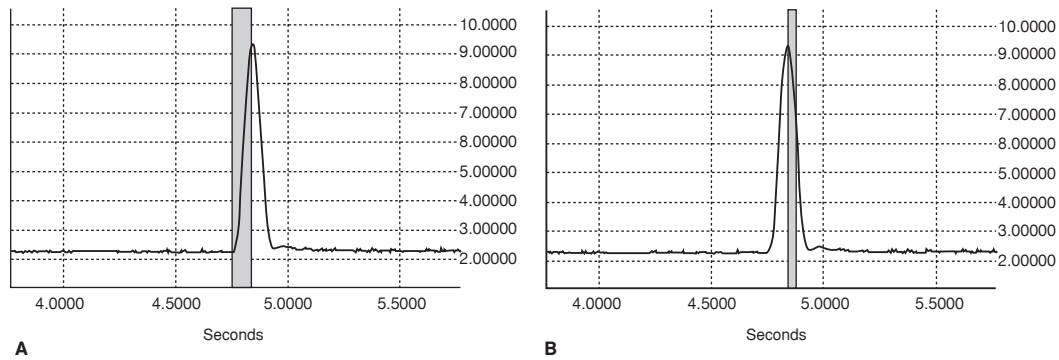
Οι καταγραφές απεικονίζονταν και αποθηκεύονταν σε υπολογιστή με τη χρήση του MP100 WSW (v.3.2.3) συστήματος συλλογής και αποθήκευσης δεδομένων της Biopac®. Ακολούθησε η επεξεργασία των καταγραφών με τη βοήθεια του λογισμικού Acknowledge 3.2.4 της Biopac®. Μελετήθηκαν οι παρακάτω χαρακτηριστικές της μονήρους συστολής:

α) η μέγιστη τάση (σε g) της μονήρους ισομετρικής συστολής (single twitch tension) που αναπτύσσεται όταν ο μυς δέχεται ένα μονήρες υπερβαλβιδικό ερεθίσμα από το κινητικό του νεύρο (Εικ. 1).

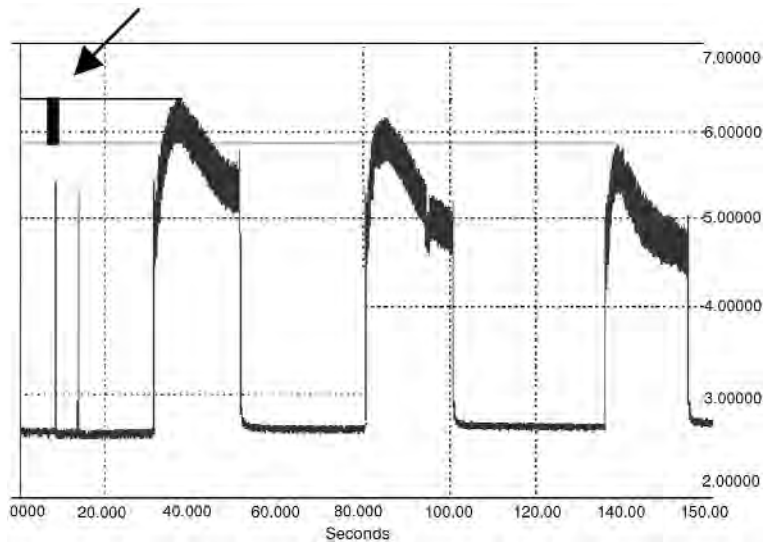
β) ο χρόνος συστολής (time to peak): είναι ο χρόνος (msec) που απαιτείται από την έναρξη της μυϊκής συστολής μέχρι την ανάπτυξη της μέγιστης τάσης (Εικ. 1Α).

γ) ο χρόνος ημίσειας χάλασης (half-relaxation time) είναι ο χρόνος (msec) κατά τη διάρκεια της χάλασης που ξεκινά αμέσως μετά την επίτευξη της μέγιστης τάσης μέχρι η μυϊκή συστολή να φθίνει στο ήμισυ της μέγιστης τάσης (Εικ. 1Β). Οι δύο τελευταίες παράμετροι χρησιμοποιούνται ως δείκτες της ταχύτητας της μονήρους συστολής.

Για τη μελέτη της τετανικής ισομετρικής συστολής χρησιμοποιήθηκε η μέγιστη τάση που αναπτύσσεται από το μυ όταν αυτός διεγείρεται από επαναλαμβανόμενα ηλεκτρικά υπερβαλβιδικά ερεθίσματα, συχνότητας 80Hz και διάρκειας 20 sec. Η ικανότητα του μυός για ανάπτυξη ισχύος υπολογίστηκε από τη σχέση της τετανικής συστολής προς το σχετικό βάρος του μυός (δηλ. τον λόγο του βάρους του μυός ανά βάρος του σώματος). Για τον έλεγχο της ανθεκτικότητας του μυός στην κόπωση οι μύες υποβλήθηκαν σε τετανικές συστολές που επαναλαμβάνονταν ανά min και για συνολικό χρονικό διάστημα 3 min (Εικ. 2). Από τις καταγραφές που ελή-



Εικ.1. Καταγραφή μέγιστης μονήρους συστολής (single twitch tension). (A) υπολογισμός χρόνου συστολής (time to peak), (B) υπολογισμός χρόνου ημίσειας χάλασης μέγιστης μονήρους συστολής (half relaxation time).



Εικ.2. Καταγραφή τριών τετανικών συστολών προς υπολογισμό του δείκτη κόπωσης. Η απόσταση μεταξύ των δύο οριζόντιων συνεχών γραμμών (βέλος) αντιστοιχεί στη διαφορά της μέγιστης τάσης της τετανικής συστολής κατά το τρίτο λεπτό καταγραφής από τη μέγιστη τάση της τετανικής συστολής κατά το πρώτο λεπτό καταγραφής ($T\Sigma_0 - T\Sigma_{3\text{min}}$).

φθισαν υπολογίστηκε ο δείκτης κόπωσης ($\Delta\kappa$) του μύος (fatigue index) σύμφωνα με τον τύπο:

$$\Delta\kappa = \frac{T\Sigma_0 - T\Sigma_{3\text{min}}}{T\Sigma_0} \times 100,$$

όπου: $T\Sigma_0$ = η μέγιστη τάση τετανικής συστολής κατά το πρώτο λεπτό καταγραφής, $T\Sigma_{3\text{min}}$ = η μέγιστη τάση της τετανικής συστολής κατά το τρίτο λεπτό καταγραφής.

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος NCSS.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι τιμές και οι

τυπικές αποκλίσεις των εξεταζόμενων παραμέτρων [βάρος σώματος, βάρος μύος, λόγος βάρους μύος ανά βάρος σώματος, (σχετικό βάρος του μύος)] στις δύο ομάδες των πειραματόζωων. Από τη στατιστική ανάλυση των παραπάνω αποτελεσμάτων βρέθηκε ότι μόνο το σχετικό βάρος του μύος δεν παρουσίασε ΣΣ μεταβολή μεταξύ της ομάδας των μαρτύρων και της ομάδας που χορηγήθηκε hCG.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται τα αποτελέσματα από τις παραμέτρους μονήρους ιστονικής συστολής (τάση μονήρους συστολής, χρόνος σύσπασης, χρόνος ημίσειας χάλασης). Από τη στατιστική επεξεργασία αυτών των αποτελεσμάτων προκύπτει ότι η χορήγηση της hCG δεν επηρέασε την τάση

Πίνακας 1. Βάρος σώματος και βάρος μυός των πειραματοζώων στις δύο πειραματικές ομάδες

Ομάδα	Περιγραφική στατιστική	Βάρος σώματος (g)	Βάρος μυός (g)	Σχετικό βάρος μυός
A	\bar{x}	153,75	0,9	0,006
	SD	5,18	0,05	0,0003
	SEM	4,84	0,05	0,0003
B	\bar{x}	117,5	0,66	0,01
	SD	2,67	0,04	0,0003
	SEM	2,5	0,04	0,0003

\bar{x} = μέση τιμή, SD = τυπική απόκλιση, SEM = τυπικό σφάλμα

Πίνακας 2. Τάση μονήρους συστολής, χρόνος συστολής και χρόνος ημίσειας χάλασης γαστροκνήμιου μυός στις δύο πειραματικές ομάδες

Ομάδα	Περιγραφική στατιστική	Τάση Μονήρους συστολής (g)	Χρόνος συστολής (msec)	Χρόνος ημίσειας χάλασης(msec)
A	\bar{x}	8,26	96,88	53,75
	SD	2,62	19,07	14,33
	SEM	2,45	17,84	13,40
B	\bar{x}	7,18	101,25	143,13
	SD	1,49	16,20	57,81
	SEM	1,40	15,16	54,08

\bar{x} = μέση τιμή, SD = τυπική απόκλιση, SEM = τυπικό σφάλμα

Πίνακας 3. Τάσεις τετανικών συστολών και δείκτης κόπωσης γαστροκνήμιου μυός στις δύο πειραματικές ομάδες

Ομάδα	Περιγραφική στατιστική	1η Μέγιστη τετανική συστολή (g)	2η Μέγιστη τετανική συστολή (g)	3η Μέγιστη τετανική συστολή (g)	Δείκτης κόπωσης	Σχετική μέγιστη τετανική συστολή
A	\bar{x}	10,15	9,68	8,50	19,01	1765,89
	SD	1,84	1,72	2,19	11,41	325,34
	SEM	1,72	1,61	2,05	10,68	115,026
B	\bar{x}	5,87	5,77	5,27	10,21	1059,47
	SD	2,00	2,02	1,95	5,80	370,287
	SEM	1,87	1,89	1,82	5,43	130,91

\bar{x} = μέση τιμή, SD = τυπική απόκλιση, SEM = τυπικό σφάλμα

που ανέπτυξαν οι μύες κατά τη μονήρη συστολή καθώς και την ταχύτητα της συστολής (χρόνος σύσπασης), ενώ προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση (z -value=-3,39, $p < 0,001$) του χρόνου ημίσειας χάλασης.

Στον πίνακα 3 αναγράφονται τα αποτελέσματα της μέγιστης τάσης από τις τετανικές ισομετρικές συστολές που καταγράφηκαν κατά το πρώτο, δεύτερο και τρίτο λεπτό, ο δείκτης κόπωσης, καθώς και η ένταση της μέγιστης τετανικής συστολής ανά σχετικό βάρος του μυός (σχετική μέγιστη τετανική συστολή). Διαπιστώθηκε ότι η hCG προκάλεσε στατιστικά σημαντική ελάττωση (z -value= 2,94, $p < 0,01$) της έντασης της τετανικής συστολής ανά σχετικό βάρος του μυός και στατιστικά οριακή ελάττωση (z -value=1,57, $p=0,057$) του δείκτη κόπωσης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην εργασία αυτή διερευνήθηκε η επίδραση της hCG στις λειτουργικές ιδιότητες του γαστροκνήμιου μυός ένηβων θηλέων επιμύων. Από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων βρέθηκε ότι η χορήγηση της hCG για βραχύ χρονικό διάστημα δεν επηρέασε την τάση που ανέπτυξαν οι μύες κατά τη μονήρη ισομετρική συστολή καθώς και την ταχύτητα της συστολής σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ημίσειας χάλασης του μυός.

Τα αποτελέσματα αυτά είναι ανάλογα με τα αποτελέσματα των Johansson και συν.¹⁶ σε ποντικούς που έδειξαν κατά 20-40% αύξηση αυτού του χρόνου μετά την επίδραση της θυρεοειδικής ορμόνης και θα μπορούσαν να ερμηνευθούν με την πι-

θανότητα της αύξησης των θυρεοειδικών ορμονών μετά τη χορήγηση hCG, και την επίδρασή τους στη μυϊκή συστολή. Η hCG μιμείται τη δράση της TSH που διεγείρει τον θυρεοειδή αδένα κατά την κύηση¹⁷⁻¹⁹ και προωθεί την πρόσληψη του ιωδίου από τα θυρεοειδικά κύτταρα^{20,21}. Επομένως η προκληθείσα στην παρούσα μελέτη αύξηση του χρόνου ημίσειας χάλασης θα μπορούσε να αποδοθεί στη τύπου TSH δράση της χορηγούμενης hCG. Μια άλλη εκδοχή θα ήταν η επίδραση της hCG στον σκελετικό μυ διαμέσου της αύξησης της τεστοστερόνης η οποία, σύμφωνα με τους Estrada και συν.²² δρα ταχύτατα στους υποδοχείς της πλασματικής και της πυρηνικής μεμβράνης, αυξάνοντας τα επίπεδα των Ca^{2+} τόσο ενδοκυτταροπλασματικά όσο και ενδοπυρηνικά. Η αύξηση αυτή θα μπορούσε να επιβραδύνει την αποδέσμευση Ca^{2+} από την τροπονίνη αυξάνοντας τον χρόνο χάλασης. Υπέρ της άποψης αυτής συνηγορούν και τα ευρήματα των Brown και συν.²³ σε ορχιεκτομηθέντες επίμυες στους οποίους η έλλειψη τεστοστερόνης ελαττώνει τον χρόνο ημίσειας χάλασης στον γαστροκνήμιο μυ.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της μέγιστης τάσης που ανέπτυξαν οι μύες κατά τις τετανικές ισομετρικές συστολές, καθώς και τα ευρήματα για τον δείκτη κόπωσης διαπιστώθηκε ότι η hCG προκάλεσε στατιστικά σημαντική ελάττωση της έντασης της τετανικής συστολής και στατιστικά οριακή ελάττωση του δείκτη κόπωσης. Η ελάττωση της έντασης της τετανικής συστολής μπορεί να θεωρηθεί απόρροια της αύξησης του χρόνου χάλασης και να εξηγηθεί με την εξής υπόθεση: η αύξηση του χρόνου επαναπρόσληψης των Ca^{2+} από το σαροπλασματικό δίκτυο μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της δραστηριότητας της Ca^{2+} - ATPάσης κατά την κόπωση, αναστέλλοντας έτσι την απελευθέρωση των Ca^{2+} (από το σαροπλασματικό δίκτυο) κατά την εκπόλωση. Η προκαλούμενη μείωση των Ca^{2+} στο κυτταρόλυμα επιφέρει την ελάττωση της έντασης της συστολής²⁴⁻³¹. Όσον αφορά την οριακή ελάττωση του δείκτη κόπωσης οφείλεται, ίσως στο ότι η hCG μιμείται τη δράση της TSH διεγείρει τον θυρεοειδή αδένα προς έκκριση θυροξίνης, που αυξάνει τις οξειδωτικές ικανότητες των σκελετικών μυών και συνεπώς την αντοχή τους. Οι οξειδωτικές αυτές ικανότητες εμφανίζονται ελαττωμένες σε υποθυρεοειδισμό³². Η πιθανή επίδραση της hCG διαμέσου αύξησης της τεστοστερόνης, θα μπορούσε να θεωρηθεί λιγότερο πιθανή. Σύμφωνα με τους Storer και συν.³³ και Karen και συν.³⁴ η μέγιστη εκούσια μυϊκή συστολή και η μυϊκή δύ-

ναμη αυξάνονται με την αύξηση της δόσης της χορηγούμενης τεστοστερόνης, ενώ η μυϊκή αντοχή δε μεταβάλλεται. Επιπλέον οι Ferrando και συν.³⁵ αναφέρουν ότι η ελάχιστη χρονική διάρκεια χορήγησης της τεστοστερόνης για ευνοϊκή επίδραση στη μέγιστη εκούσια μυϊκή συστολή και τη μυϊκή δύναμη είναι ένας μήνας. Οι Snyder και συν.³⁶ όμως δεν παρατήρησαν μεταβολές στη μυϊκή συστολή σε άτομα με χαμηλή συγκέντρωση τεστοστερόνης, συμπεραίνοντας ότι οι ιδιότητες της μυϊκής λειτουργίας δεν συσχετίζονται με τη δόση της χορηγούμενης τεστοστερόνης ή με τα επίπεδα της συγκέντρωσής της στο πλάσμα.

Στην παρούσα εργασία η τυχόν προκαλούμενη από 4ήμερη χορήγηση hCG στα θηλυκά πειραματόζωα αύξηση της τεστοστερόνης δε θεωρείται πιθανό ότι επηρέασε τη λειτουργία του μυός, όχι μόνο λόγω της βραχυχρόνιας επίδρασής της αλλά και για το λόγο ότι και το φύλο του πειραματόζωου είναι ένας σημαντικός παράγοντας τόσο στην παραγωγή τεστοστερόνης όσο και στο μηχανισμό αποτελεσματικής επίδρασής της στους μυς³⁷. Οι Michel και Baulieu³⁸ αναφέρουν ότι η συγκέντρωση των υποδοχέων της τεστοστερόνης στους σκελετικούς μυς είναι μεγαλύτερη σε αρσενικούς επίμυες σε σχέση με τα θηλυκά πειραματόζωα.

Επομένως ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης της βραχυχρόνιας χορήγησης hCG στην αύξηση του χρόνου ημίσειας χάλασης και την ελάττωση του δείκτη κόπωσης είναι η επίδρασή της διαμέσου της αύξησης της TSH και όχι της τεστοστερόνης, τα αποτελέσματα της δράσης της οποίας απαιτούν (όπως προαναφέρθηκε) μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την εκδήλωσή τους. Ο προτεινόμενος αυτός μηχανισμός δράσης αποτελεί βεβαίως υπόθεση, για την απόδειξη της οποίας απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

Συμπερασματικά, η βραχυχρόνια χορήγηση της hCG στα πειραματόζωα επέφερε μεταβολές στις λειτουργικές ιδιότητες του γαστροκνήμιου μυός, προκαλώντας στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου συστολής αλλά στατιστικά σημαντική ελάττωση της έντασης της τετανικής συστολής και οριακή ελάττωση του δείκτη κόπωσης. Οι μεταβολές αυτές συνηγορούν για την αύξηση της μυϊκής αντοχής και όχι της έντασης συστολής, γεγονός το οποίο εξηγεί τη βελτίωση των επιδόσεων, ιδίως σε αγωνίσματα αντοχής, αθλητριών που αγωνίζονται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης κατά το οποίο υπάρχουν υψηλά επίπεδα hCG.

ABSTRACT

Stergiou-Michailidou V, Kallaras K, Guiba-Tziampiri O. Effects of short-term administration of human chorionic gonadotropin on the functional properties of gastrocnemius muscle in adult female rats. *Hell Iatr* 2006, 72: 144-150.

In the past few years, the use of anabolic substances by athletes is detected easily and pregnancy of initial stage, where increased levels of human chorionic gonadotropin (hCG) are detected, constitutes a beloved method of doping by women athletes. To interpret this phenomenon, the effect of hCG on the functional properties of gastrocnemius muscle in adult female rats was investigated. Rats were divided into two groups (A and B) of 8 animals each. Rats of B group were given daily, for 4 days, 50 IU hCG in 0.5 ml normal saline (N/S) intraperitoneously, while rats of group A (controls) only 0.5 ml NS. In all animals the maximal tension of a single muscle twitch, after excitation by a suprathreshold stimulus of the ipsilateral sciatic nerve, was recorded via an isometric transducer and the time to peak tension, as well as the relaxation time were calculated. The tension of tetanic contractions after excitation of the sciatic nerve by repeated stimuli with 80 Hz frequency (tetanic contractions of 20 sec duration repeated per min for a total 3 min time interval) were also recorded and the fatigue index was calculated. The non-parametric Mann-Whitney U statistical test was used for the analysis of the results. It was found that hCG caused a statistically significant increase ($p < 0.01$) in the relaxation half time of a single twitch, a statistically significant decrease ($p < 0.01$) in the tension of a tetanic contraction and a tendency ($p < 0.1$) to decrease the fatigue index. It is concluded, that short-term hCG administration in female adult rats causes an elongation of the muscle twitch time and an increase of endurance, although the muscle tension does not increase.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Catt KJ, Harwood JP, Clayton RN, et al. Regulation of peptide hormone receptors and gonadal steroidogenesis. *Rec Prog Horm Res* 1980; 36: 557-622.
2. Klinefelter G, Kelce WR. Leydig cell responsiveness to hormonal and nonhormonal factors in vivo and in vitro. In: Payne AH, Hardy MP, Russell LD, eds. *The Leydig Cell*, Vol 1. Clearwater, FL.: Cache River Press, 1996: 535-3.
3. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: Elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000, 21 (5): 551-83.
4. Tamm J, Apostolakis M, Voigt KD. The effects of ACTH and hCG on the urinary excretion of testosterone in male patients with various endocrine disorders. *Acta Endocrinol* 1966, 53: 61-72.
5. Mahoudeau J A, Valcke JC Bricaire H. Dissociated responses of plasma testosterone and estradiol to human chorionic gonadotropin in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1975, 41: 13-20.
6. Lu Y, Tong Q, He L. The effect of exercise on the androgen receptor binding capacity and the level of testosterone in the skeletal muscle. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 1997, 13(3): 198-201.
7. De Leo V, la Marca A, Pasqui L, Zhu B, Morgante G. Effects of human chorionic gonadotropin administration on testicular testosterone secretion during prolonged exercise. *Fertil Steril* 2000, 73: 864-7.
8. Guezennec CY, Ferre P, Serrurier B, Merino D, Pesquies PS. Effects of prolonged physical exercise and fasting upon plasma testosterone level in rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1982, 49(2): 159-68.
9. de Boer D, de Jong EG, van Rossum JM, Macs RAA. Doping control of testosterone and human chorionic gonadotrophin: a case study. *Int J Sports Med* 1991, 12: 46-51.
10. Starka L. Epitestosteron. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003, 87: 27-34.
11. Cowan DA, Kichman AT, Walker CJ, Wheeler MJ. Effect of administration of human chorionic gonadotrophin on criteria used to assess testosterone administration in athletes. *J Endocrinol*. 1901, 131(1): 147-54.
12. Seth J. Standardization of protein hormone assays. *Ann Clin Biochem* 1996, 33: 482-5.
13. Laidler P, Cowan DA, Hider RC, Kichman AT. New decision limits and quality-control material for detecting human chorionic gonadotropin misuse in sports. *Clinical Chem* 1994, 40: 1306-11.
14. Abortion Doping 2002. <http://www.snopes.com/inboxer/outrage/doping.htm>
15. Liushart SM, Handelsman DJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin on muscle strength and physical function and activity in older men with partial age-related androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 3125-35.
16. Johansson C, Lännergren J, Lunde PK, Vennström B, Thorin P, Westerblad H. Isometric force and endurance in soleus muscle of thyroid hormone receptor- $\alpha 1$ - or - β -deficient mice. *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 2000, 278: R598-603.
17. Swaminathan R, Chin R., Lao TTH, Mak YT, Panesar NS, Cockram CS. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Acta Endocrinol* 1989, 120: 155-60.
18. Yoshikawa N, Nishikawa M, Horimoto M, et al. Thyroid-stimulating activity in sera of normal pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 69: 891-5.
19. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of hu-

- man chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995, 5: 425-34.
20. *Hershman, JM, Lee HY, Sugawara M, et al.* Human chorionic gonadotropin stimulates iodide uptake, adenylate cyclase, and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67: 74-9.
 21. *Kariem Z, Sadeh O, Blithe DL, Nisula BC.* Human chorionic gonadotropin stimulates thyroid hormone secretion, iodide uptake, organification, and adenosine 3', 5' -monophosphate formation in cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 595-9.
 22. *Estrada M.,Espinosa A, Muller M, Jaimovich E.* Testosterone stimulates intracellular calcium release and mitogen-activated protein kinases via a G protein-coupled receptor in skeletal muscle cells. *Endocrinology* 2003, 144(8): 3586-97.
 23. *Brown M, Fisher JS, Hasser EM.* Gonadectomy and reduced physical activity:effect on skeletal muscle. *Arch Phys Med Rehabil* 2001, 82: 93-97.
 24. *Belcastro, AN, Gilchrist JS, Scrubb J.* Function of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum vesicles with exercise. *J Appl Physiol* 1993, 75: 2412-8.
 25. *Biedermann, MC, Klug GA.* Correlation between muscle relaxation and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase during electrical stimulation to fatigue (Abstract). *Physiologist* 1992, 35: 200-200.
 26. *Byrd, SK, McCutcheon LJ, Hodgson DR, Gollnick PD.* Altered sarcoplasmic reticulum function after high-intensity exercise. *J Appl Physiol* 1989, 67: 2072-7.
 27. *Favero, TG, Pessah IN, Klug GA.* Prolonged exercise reduces Ca^{2+} release in rat skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *Pflügers Arch* 1993, 422: 472-5.
 28. *Gollnick, PD, Korge P, Karpakka J, Saltin B.* Elongation of skeletal muscle relaxation during exercise is linked to reduced calcium uptake by the sarcoplasmic reticulum in man. *Acta Physiol Scand* 1991,142: 135-6.
 29. *Luckin, KA, Favero TG, Klug GA.* Prolonged exercise induces structural changes in SR Ca^{2+} -ATPase of rat muscle. *Biochem Med Metab Biol* 1991, 46: 391-405.
 30. *Ward, CW, Spangenburg EE, Diss LM, Williams JH.* Effects of varied fatigue protocols on sarcoplasmic reticulum calcium uptake and release rates. *Am J Physiol (Regulatory Integrative Comp Physiol)* 1998, 275: R99-104.
 31. *Yasuda T, Inashima S, Sasaki S, et al.* Effects of exhaustive exercise on biochemical characteristics of sarcoplasmic reticulum from rat soleus muscle. *Acta Physiol Scand* 1999, 165: 45-50.
 32. *Zoll J, Vendura-Clapier R, Serrurier B, Bigard AX.* Response of mitochondrial function to hypothyroidism in normal and regenerated rat skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 2001, 22: 141-7.
 33. *Storer TW, Magliano L, Woodhouse L, et al.* Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(4): 1478-5.
 34. *Herbst K L, Bhasin Sh.* Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004, 7: 271-7.
 35. *Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, et al.* Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* 2002, 282: E601-7.
 36. *Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al.* Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2647-53.
 37. *Ustunel I,Akkoyunlu G, Dimer R.* The effect of testosterone on gastrocnemius muscle fibres in growing and adult male and female rats: a histochemical, morphometric and ultrastructural study.*Anat Histol Embryol* 2003, 32: 70-9.
 38. *Michel G, Baulieu EE.* Androgen receptor in rat skeletal muscle: characterization and physiological variations. *Endocrinology* 1980, 107: 2088-98.

Αλληλογραφία:

B. Στεργίου-Μιχαηλίδου
Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ
541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

V. Stergiou-Michailidou
Laboratory of Experimental Physiology
Faculty of Medicine, Aristotle University
541 24 Thessaloniki

Ο ρόλος των χημειοκινών στις νεφρικές παθήσεις

Βάϊα Ράϊκου

Imperial College, Hammersmith Campus, London

Περίληψη. Οι χημειοκίνες είναι φλεγμονογόνες κυταροκίνες, οι οποίες επιδρούν στα λευκοκύτταρα με χημειοτακτική δράση και ενεργοποίηση. Υπάρχουν 5 οικογένειες χυμοκινών: [CXC (ELR), CXC (-ELR), CC, C και CX3C]. Η CC ομάδα κυταροκινών έχει τη μεγαλύτερη σπουδαιότητα στις νεφρικές παθήσεις. Τα μονοκύτταρα και τα ιστικά μακροφάγα είναι πλούσιες πηγές πολλών χυμοκινών. Οι χημειοκίνες για τη δράση τους χρειάζονται τη συνεργασία διαμεμβρανικών υποδοχέων. Η MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) και η RANTES

(regulated on activation normal T-cell expressed and secreted), είναι οι περισσότερο μελετημένες χημειοκίνες, οι οποίες ενοχοποιούνται στη νεφρική καταστροφή. Ωστόσο, μόνο η MCP-1 συσχετίστηκε με τον σχηματισμό των κυτταρικών μηνών (crescents) και την πορεία προς ίνωση. Επίσης, η διαλυτή CX3CL1/ fractalkine τροποποιεί τη μετανάστευση των μονοκυττάρων/μακροφάγων. Οι χημειοκίνες ίσως έχουν πολύπλοκες δράσεις *in vivo*.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 00 - 00.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι χημειοκίνες είναι προφλεγμονώδεις κυταροκίνες, οι οποίες επιδρούν στα λευκοκύτταρα με χημειοτακτική δράση και ενεργοποίηση.

Υπάρχουν 5 οικογένειες χημειοκινών:

1. CXC (ELR)-κύτταρα στόχοι: ουδετερόφιλα, Τ-λεμφοκύτταρα, π. χ. IL-8 (interleukin-8)

2. CXC (-ELR)-κύτταρα στόχοι: μονοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα, π.χ. IP-10 (interferon gamma-inducible protein-10, πρωτεΐνη-10 που παράγεται από την ιντερφερόνη)

3. CC-κύτταρα στόχοι: μονοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα, π. χ. MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), RANTES

4. C-κύτταρα στόχοι: Τ-λεμφοκύτταρα, π. χ. lymphotactin

5. CX3C-κύτταρα στόχοι: μονοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα, π. χ. fractalkine.

Η υποδιαίρεση σε αυτές τις ομάδες γίνεται σύμφωνα με τη μορφή του μορίου τους.

Οι ομάδες CXC και CC διαφέρουν μεταξύ τους γιατί στο μόριο της ομάδας CXC παρεμβάλ-

λεται ένα αμινοξύ μεταξύ των δύο πρώτων μορίων της κυστεΐνης (C) του N-τελικού άκρου, ενώ αυτό δε συμβαίνει στο μόριο της ομάδας CC¹. Η ονομασία ELR οφείλεται στην ύπαρξη τριών αμινοξέων: γλουταμικού (E), λευκίνης (L), αργινίνης (R) μεταξύ του N-τελικού άκρου και της πρώτης κυστεΐνης (C) στις χημειοκίνες CXC.

Τα μονοκύτταρα και τα ιστικά μακροφάγα είναι πλούσιες πηγές των CC χημειοκινών, σχετικές συνήθως με *de novo* σύνθεση^{2,3}.

Κύρια προϊόντα των διεγερμένων μονοκυττάρων είναι η MCP-1 και η MCP-2 (monocyte chemoattractant protein 1 και 2). Επίσης τα μακροφάγα μετά διέγερση με λιποπολυσακχαρίδη (LPS) *in vitro* μπορούν να παράγουν ποικιλία μορίων⁴.

Η παραγωγή και η απελευθέρωση της MCP-1 από τα μακροφάγα επηρεάζεται από τις συνθήκες οξυγόνωσης και από την ηλικία⁵. Πειραματική μελέτη έχει δείξει ότι η παραγωγή και η έκφραση της MCP-1 στα μονοκύτταρα/μακροφάγα σε φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνου ήταν μειωμένη στα ηλικιωμένα πειραματόζωα. Όμως η παραγωγή της μετά τη διέγερση των μακροφάγων με λιποπολυ-

Πίνακας 1. Κύτταρα παραγωγής χημειοκινών

1. Μονοκύτταρα/μακροφάγα
2. Λεμφοκύτταρα
3. Ενδοθηλιακά κύτταρα
4. Επιθηλιακά κύτταρα
5. Μεσαγγειακά κύτταρα
6. Ινοβλάστες

σακχαρίδη (LPS) αυξήθηκε, με έκθεση σε συνθήκες υπεροξυγόνωσης και στα νεογνά και στα ηλικιωμένα πειραματόζωα. Αυτό ευρίσκεται σε συμφωνία με μελέτη *in vivo*, η οποία αναφέρει αυξημένο αριθμό κυψελιδικών μακροφάγων στους πνεύμονες πειραματοζώων, τα οποία εκτέθηκαν σε υπεροξυγόνωση⁶. Έχει προταθεί ότι οι ρίζες οξυγόνου ίσως λειτουργούν ως δεύτερος μεσάζοντας για ενεργοποίηση γονιδίων, ειδικά για γονίδια που βρίσκονται κάτω από τη ρύθμιση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB (nuclear factor-κB), όπως είναι το γονίδιο της MCP-1.

Τα λεμφοκύτταρα είναι πηγές μερικών χημειοκινών, ιδιαιτέρως της RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted), MIP-1 και MIP-1β (macrophage inflammatory protein-1 και 1β).

Ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα και άλλα νεφρικά κύτταρα παράγουν επίσης CC χημειοκίνες μετά την πρόσφορη διέγερσή τους⁷ (Πίν. 1). Τα μεσαγγειακά κύτταρα συνθέτουν CX3CL1/fractalkine, *in vitro* αλλά και σε οξεία anti-Thy1 σπειραματονεφρίτιδα σε rats.

Πρωταρχικά, η χημειοκίνη αυτή ήταν γνωστό ότι παράγεται κυρίως από ενδοθηλιακά κύτταρα. Ωστόσο, μπορεί να παράγεται από ποικιλία μη-ενδοθηλιακών ιστικών κυττάρων, περιλαμβανομένων των μεσαγγειακών κυττάρων σε καλλιέργεια^{8,9}.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΩΝ

Οι χημειοκίνες για τη δράση τους χρειάζονται τη συνεργασία διαμεμβρανικών υποδοχέων. Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 9 υποδοχείς για τις CC χημειοκίνες (CCR1-9) και 4 για τις CXC χημειοκίνες (CXCR1-4). Οι υποδοχείς των χημειοκινών εκφράζονται και ρυθμίζονται διαφορετικά στα λευκοκύτταρα.

Οι μηχανισμοί οι οποίοι ρυθμίζουν την έκφραση των υποδοχέων των χημειοκινών δεν είναι καλά καθορισμένοι, αλλά έχει δείχθει ότι ο υποδοχέας CCR2 διεγείρεται από την MCP-1 και τότε

είναι ο κύριος ρυθμιστής της προσέλκυσης των μακροφάγων *in vivo*¹. Η χημειοκίνη RANTES λειτουργεί κυρίως μέσω του υποδοχέα της CCR5. Η έκφραση του υποδοχέα CCR5 της χημειοκίνης RANTES περιορίζεται στα T-λεμφοκύτταρα, αλλά υπάρχει επιπλέον ο εναλλακτικός υποδοχέας CCR1 για την RANTES, ο οποίος εκφράζεται κυρίως στα μακροφάγα¹⁰.

Επίσης, είναι καλά γνωστό ότι οι κυτταροκίνες μπορούν να τροποποιήσουν την πυκνότητα των υποδοχέων σε ένα ιδιαίτερο κύτταρο. Η IL-2 (interleukin-2) αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα CCR1 και CCR2, όπως επίσης και την χημειοτακτική απαντητικότητα στα T-λεμφοκύτταρα. Η LPS (lipopolysaccharide) καταστέλλει την έκφραση του υποδοχέα CCR2 σε καλλιεργημένα μονοκύτταρα.

Η αναστολή της έκφρασης του CCR2 ίσως λειτουργεί ως μέσο στη διατήρηση μονοκυττάρων κυττάρων στη θέση της φλεγμονής και ως «feedback» μηχανισμός στη ρύθμιση της συσσώρευσης κυττάρων από το περιφερικό αίμα¹.

ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Οι CXC χημειοκίνες, των οποίων αντιπρόσωπος είναι η interleukin-8 (IL-8), δρούν πάνω στα ουδετερόφιλα και μη αιμοποιητικά κύτταρα συμμετέχοντας στην επούλωση του τραύματος, ενώ οι CC έχουν ένα ευρύ φάσμα δράσης και δρούν πάνω στα μονοκύτταρα, στα T και B λεμφοκύτταρα, στους φυσικούς φονείς κύτταρα (NK) και στα δενδριτικά κύτταρα. Αυτή η ομάδα κυτταροκινών έχει τη μεγαλύτερη σπουδαιότητα στις νεφρικές παθήσεις¹¹.

Η σπειραματική και διάμεση διήθηση λευκοκυττάρων είναι κοινό φαινόμενο, το οποίο συναντάται στις περισσότερες νεφρικές παθήσεις, ανεξάρτητα από την άνοσο ή μη άνοσο προέλευσή τους.

Η MCP-1 και η RANTES είναι οι περισσότερο μελετημένες χημειοκίνες, οι οποίες ενοχοποιούνται στη νεφρική καταστροφή¹¹. Η σπουδαιότητα της MCP-1 και της RANTES στην ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα αποδείχθηκε από τη μείωση της σπειραματικής καταστροφής μετά αποκλεισμό αυτών των χημειοκινών με ειδικά αντισώματα και ανταγωνιστές των υποδοχέων τους. Επομένως, ενώ αμφοτέρως οι χημειοκίνες φαίνεται να συμμετέχουν στη σπειραματική φλεγ-

μονή, μόνο η MCP-1 συσχετίστηκε με τον σχηματισμό των κυτταρικών μηνών (crescents) και την πορεία προς ίνωση. Έτσι η MCP-1 θα μπορούσε επίσης να συμπεριλαμβάνεται στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας³. Φαίνεται πιθανό ότι η MCP-1 έχει άμεση δράση στα νεφρικά κύτταρα (intrinsic renal cells), ότι επηρεάζει την εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας και ότι προάγει τη μεταμόρφωση των επιθηλιακών κυττάρων. Προηγουμένως είχε δειχθεί ότι προκαλεί παραγωγή κολλαγόνου από πνευμονικούς ινοβλάστες *in vitro* διαμέσου της δράσης του TGF- β (transforming growth factor-beta)¹².

Επίσης, σε πειραματική μελέτη έχει δειχθεί ότι η MCP-1 προήγαγε σχεδόν αποκλειστικά τη σωληναριακή επιθηλιακή κυτταρική καταστροφή¹³. Η έκφραση της MCP-1 συσχετίστηκε με την εισροή μονοκυττάρων/μακροφάγων στο σπείραμα κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης της επιταχυνόμενης σπειραματονεφρίτιδας σε πειραματόζωα. Συσσώρευση μονοκυττάρων/μακροφάγων και T-κυττάρων στα σπειράματα είναι ένα σημαντικό γεγονός στην παθογένεση της έντονης σπειραματονεφρίτιδας (Πίν. 2).

Χορήγηση αντισωμάτων κατά της MCP-1 μείωσε τον σχηματισμό των κυτταρικών μηνών¹⁴.

Σχετικά με τις άλλες ομάδες χημειοκινών είναι γνωστό ότι παίζουν ρόλο στην συσσώρευση των μακροφάγων και T-κυττάρων στο φλεγμαίνον σπείραμα.

Χορήγηση αντισώματος κατά του υποδοχέα της fractalkine μείωσε την διήθηση των μακροφάγων και τον σχηματισμό των κυτταρικών μηνών¹⁵.

Η σπειραματική διήθηση με μονοκύτταρα/μακροφάγα είναι ένα παθοβιολογικό γεγονός, το οποίο συμβαίνει πρώιμα σε πολλούς τύπους ανθρώπινης και πειραματικής σπειραματονεφρίτιδος³. Η διαλυτή CX3CL1/fractalkine μπορεί να έχει χημειοτακτική ικανότητα. Πράγματι, χρησιμο-

ποιώντας *in vitro* χημειοτακτική δοκιμασία, βρέθηκε ότι η χημειοκίνη αυτή, παραγόμενη από τά μεσαγγειακά κύτταρα, τροποποιεί τη μετανάστευση των μονοκυττάρων και μακροφάγων.

Επομένως, η συγκεκριμένη χημειοκίνη μπορεί να λειτουργεί με σημαντική χημειοτακτική δράση στο νεφρό, με αναφορά και σε T-λεμφοκύτταρα, όπως και σε κύτταρα φυσικούς φονείς (natural killer cells) στο σπείραμα κατά την νεφρίτιδα¹⁶. Διεγερτική δράση στα μεσαγγειακά κύτταρα για την παραγωγή της CX3CL1/fractalkine έχουν οι παράγοντες TNF- α (tumor necrosis factor-alpha), IL-1 β , PDGF, FGF. Αυτοί οι παράγοντες δρουν εν μέρει τουλάχιστον διαμέσου της οδού του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα κ B (NF- κ B)¹⁷.

Ωστόσο, οι χημειοκίνες ίσως έχουν πολύπλοκες δράσεις *in vivo*. Αποκλεισμός του RANTES μείωσε την κυτταρική διήθηση, αλλά όχι τον αριθμό των σχηματισμένων κυτταρικών μηνών¹⁸. Περισσότερο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ανταγωνιστής του RANTES επιδείνωσε την πειραματική σπειραματονεφρίτιδα παρ' όλη τη μείωση της διήθησης των λευκοκυττάρων¹⁹.

ABSTRACT

Raikou V. The role of chemokines in renal disease.
Hell Iatr 2006, 72: 151-154.

Chemokines are pro-inflammatory cytokines, which act on leukocytes with chemoattraction and activation. There are 5 groups (subfamilies) of chemokines: [CXC (ELR), CXC (-ELR), CC, C and CX3C]. Monocytes and tissue macrophages are rich sources of many chemokines. For their function, chemokines require the interaction of transmembrane receptors. CC chemokines are the most important in renal diseases. MCP-1 and RANTES are the most studied chemokines implicated in renal damage. However, only MCP-1 has been related to crescent formation and the fibrogenic process. Additionally, the soluble CX3CL1/fractalkine modulates the migration of monocytes/macrophages. Chemokines may have complicated roles *in vivo*.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jesus Egido. Chemokines, chemokine receptors and renal disease. *Kidney Int* 1999, 56: 347-8.
2. Wilhelm Kriz, M. LeHir. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005, 67: 404-19.
3. Eardley KS, Cockwell P. Macrophages and progressive

Πίνακας 2. Συμβολή της MCP-1 στη νεφρική βλάβη

Χημειοτακτική δράση στα μακροφάγα
Ενεργοποίηση των μακροφάγων
Μεταμόρφωση επιθηλιακών κυττάρων
Σωληναριακή επιθηλιακή καταστροφή
Πολλαπλασιασμός των νεφρικών κυττάρων
Εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας
Εναπόθεση τύπου I κολλαγόνου
Σχηματισμός των "crescents"
Ενεργοποίηση του TGF- β
Ρύθμιση άλλων χημειοκινών
Πορεία προς ίνωση

- tubulointerstitial disease. *Kidney Int* 2005, 68: 437-55.
4. Wang Y, Tay YC, Harris DC. Proximal tubule cells stimulated by lipopolysaccharide inhibit macrophage activation. *Kidney Int* 2004, 66(2): 655-62.
 5. Reale M, Di Giulio C, Cacchio M, et al. Oxygen supply modulates MCP-1 release in monocytes from young and age rats: Decrease of MCP-1 transcription and translation is age-related. *Mol Cell Biochem* 2003, 248: 1-6.
 6. Denis D, Fayon MJ, Berger P, et al. Prolonged moderate hyperoxia induces hyperresponsiveness and airway inflammation in newborn rats. *Pediatr Res* 2001, 50: 515-9.
 7. Tipping PG, Timoshanko J. Contributions of intrinsic renal cells to crescentic glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 101: 173-8.
 8. Chen YM, Hu-Tsai MI, Lin SL, Tsai TJ, Hsieh BS. Expression of CX3CL1/fractalkine by mesangial cells in vitro and in acute anti-Thy1 glomerulonephritis in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18: 2505-14.
 9. Chen YM, Lin SL, Chen CW, et al. Tumor necrosis factor- α stimulates fractalkine production by mesangial cells and regulates monocyte transmigration: down-regulation by cAMP. *Kidney Int*, 2003, 63: 474-86.
 10. Furuichi K, Wada T, Sakai N, et al. Distinct expression of CCR1 and CCR5 in glomerular and interstitial lesions of human glomerular diseases. *Am J Nephrol* 2000, 20: 291-9.
 11. Lloyd C, Gutierrez-Ramos JC. The role of chemokines in tissue inflammation and autoimmunity in renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998, 7: 281-7.
 12. Gharraee-Kermani M, Denholm EM, Phan SH. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor-beta1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem* 1996, 271: 17779-84.
 13. Tesch GH, Schwarting A, Kinoshita K, Lan HY, Rolling BJ, Kelley VR. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury, in nephrotoxic serum nephritis. *J Clin Invest* 1999, 103: 73-80.
 14. Frederick WK Tam. Cytokines in the pathogenesis and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis. *CIN* 2003.
 15. Feng L, Chen S, Garcia GE, et al. Prevention of crescentic glomerulonephritis by immunoneutralization of the fractalkine receptor CX3 CR1 rapid communication. *Kidney Int*, 1999, 56(2): 612-20.
 16. Ito Y, Kawachi H, Morioka Y, et al. Fractalkine expression and the recruitment of CX3CR1+ cells in the prolonged mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002, 61: 2044-57.
 17. Garcia GE, Xia Y, Chen S et al. NF- κ B-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1, TNF- α and LPS. *J Leukoc Biol*, 2000, 67: 577-84.
 18. Lloyd CM, Minto AW, Dorf ME, et al. RANTES and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) play an important role in the inflammatory phase of crescentic nephritis, but only MCP-1 is involved in crescent formation and interstitial fibrosis. *J Exp Med* 1997, 185: 1371-80.
 19. Anders HJ, Frink M, Linde Y, et al. CC chemokine ligand 5/RANTES chemokine antagonists aggravate glomerulonephritis despite reduction of glomerular leukocyte infiltration. *J Immunol* 2003; 170(11): 5658-66.

Αλληλογραφία:

B. Ράϊκου
Χρ. Σμύρνης 32
161 21 Αθήνα

Corresponding Author:

V. Raïkou
32 Chr. Smyrnis Str.
161 21 Athens
Greece

Εγκολεασμός λεπτού εντέρου σε ενήλικες λόγω μεταστατικής νόσου

Χ. Σπυρίδης¹, Α. Καμπαρούδης¹, Α. Ντίνας¹, Α. Παπανικολάου²,
Θ. Γερασιμίδης¹

¹ Ε' Χειρουργική Κλινική, Α.Π.Θ., ² Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ο εγκολεασμός του λεπτού εντέρου στους ενήλικες είναι σπάνια νοσολογική οντότητα, αποτελεί το 1% των εντερικών αποφράξεων και στο 50% των περιπτώσεων οφείλεται σε μεταστατικές εστίες κυρίως από μελάνωμα και από καρκίνο του μαστού. Με σκοπό να τονίσουμε τις δυσκολίες της ακριβούς προεγχειρητικής διάγνωσης παρουσιάζουμε δύο ασθενείς που αντιμετωπίσαμε. Γυναίκα 80 ετών, από δωδεκαμήνου παρουσίαζε υποτροπιάζοντα επεισόδια ατελούς ειλεού. Ο προεγχειρητικός έλεγχος με αξονική τομογραφία κοιλίας έθεσε την υπόνοια απόφραξης πλησίον της ειλεοκυφλικής βαλβίδας. Στην ερευνητική λαπαροτομία βρέθηκε ειλεοειλεακός εγκολεασμός. Έγινε εντερεκτομή και τελικο-τελική αναστόμωση. Η ιστολογική εξέταση της βλάβης ανέδειξε την ύπαρξη μεταστατικής εστίας από διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα του μαστού, για το οποίο προ τριετίας υποβλήθηκε σε μαστεκτομή. Άνδρας 80 ετών, προσήλθε με εικόνα αποφρακτικού ειλεού. Ο προεγχει-

ρητικός έλεγχος με αξονική τομογραφία κοιλίας έθεσε την υπόνοια εγκολεασμού στο εγγύς τμήμα του ειλεού που στην ερευνητική λαπαροτομία διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για νηστιδονηστιδικό διπλό εγκολεασμό. Έγινε εντερεκτομή και τελικοτελική αναστόμωση. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε μελάνωμα και με βάση τα στοιχεία του ιστορικού θεωρήθηκε ότι πρόκειται για μετάσταση από μελάνωμα του μετώπου που είχε αφαιρεθεί πριν από δύο χρόνια. Η προεγχειρητική διάγνωση της αιτίας του εγκολεασμού του λεπτού εντέρου στους ενήλικες είναι δύσκολη. Αν και η αξονική τομογραφία κοιλίας παρέχει τις πλέον αξιόπιστες ενδείξεις η λαπαροτομία θέτει την διάγνωση του εγκολεασμού και η ιστολογική εξέταση τη φύση της αιτίας. Στοιχεία ύπαρξης κακοήθειας από το ιστορικό πρέπει να θέτουν την υποψία της μεταστατικής εστίας ως αιτίας του εγκολεασμού.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 155 - 159.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο εγκολεασμός είναι αρκετά συχνή αιτία εντερικής απόφραξης και δυνητικά οξείας εντερικής ισχαιμίας στα παιδιά και αρκετά σπάνια στους ενήλικες. Ακόμη υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο αυτών ομάδων ασθενών τόσο στη θέση του εγκολεασμού όσο και στις αιτίες, στην κλινική εικόνα, στη διάγνωση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Έτσι στους ενήλικες το λεπτό έντερο αποτελεί την περισσότερη συχνή θέση εγκολεα-

σμού και οι καλοήθειες ή κακοήθειες όγκοι είναι η αιτία στο 90% περίπου των περιπτώσεων¹. Η συμπτωματολογία ποικίλει, μπορεί να είναι οξεία, διαλείπουσα ή χρόνια και αυξάνει τη δυσκολία της προεγχειρητικής διάγνωσης^{2,3}.

Με σκοπό λοιπόν να τονίσουμε τις δυσκολίες και τα προβλήματα της ακριβούς προεγχειρητικής διάγνωσης και της αντιμετώπισης ενηλίκων ασθενών με εγκολεασμό από κακοήγη μεταστατική εστία περιγράψουμε δύο ασθενείς που αντιμετωπίσαμε.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

1η Περίπτωση. Γυναίκα ηλικίας 80 ετών προσήλθε με εικόνα αποφρακτικού ειλεού, δηλαδή διάχυτο κοιλιακό άλγος, μετεωρισμό, αναστολή αερίων και κοπράνων και εμέτους. Κατά το τελευταίο έτος παρουσίασε τρία άλλα παρόμοια επεισόδια με νοσηλεία και συντηρητική αντιμετώπιση και με προοδευτική απώλεια 22 κιλών. Από το ατομικό ιστορικό έγινε γνωστό ότι η ασθενής προ τριών ετών υπεβλήθη σε αριστερά μαστεκτομή συνεπεία λοβιακού καρκινώματος, ενώ από έτους παρουσιάζει και οστικές μεταστάσεις και βρίσκεται σε συνεχή αγωγή με λετροζόλη και ζολεδρονικό οξύ.

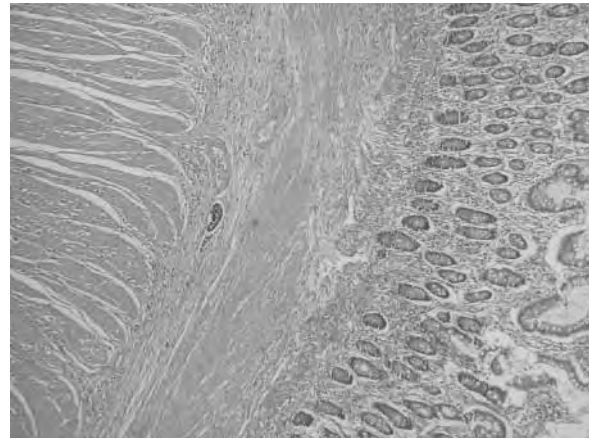
Στον παρακλινικό έλεγχο από την απλή ακτινογραφία κοιλίας σε ορθία θέση αναδείχθηκαν υδραερικά επίπεδα λεπτού και παχέος εντέρου και από την αξονική τομογραφία κοιλίας διάταση του λεπτού εντέρου και του εγκαρσίου κόλου με πάχυνση του τοιχώματος των εντερικών ελίκων. Δεν απεικονίσθηκε ενδοκοιλιακή μάζα αλλά τέθηκε η υπόνοια απόφραξης στην ειλεοτυφλική βαλβίδα, χωρίς εξακριβωση της αιτίας. Στην ερευνητική λαπαροτομία που ακολούθησε διαπιστώθηκε διάταση του λεπτού εντέρου από το σύνδεσμο του Treitz μέχρι και 10 cm περίπου από την ειλεοτυφλική βαλβίδα και ειλεοειλεακός εγχολεασμός συνεπεία ενδοαυλικής μάζας μεγέθους 3x4 cm, που ήταν και η αιτία του αποφρακτικού ειλεού. Στον έλεγχο της κοιλίας βρέθηκαν μικροοζώδη οζίδια σε όλο το μεσεντέριο. Το ήπαρ ήταν ελεύθερο μεταστάσεων. Έγινε εντερεκτομή που περιελάβε το εγχολεασθέν τμήμα του λεπτού εντέρου (Εικ. 1), αφαίρεση μερικών οζιδίων του μεσεντερίου και τελικοτελική αναστόμωση των δύο κολοβωμάτων του ειλεού. Η ιστολογική εξέταση της ενδοαυλικής μάζας και των οζιδίων ανέδειξε μεταστατικές εστίες λοβιακού καρκινώματος του μαστού (Εικ. 2, 3). Η ασθενής είχε ομαλή μετεγχειρητική πορεία, με περιοδική εν συνεχεία παρακολούθηση και με συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής με λετροζόλη και ζολεδρονικό οξύ.

2η Περίπτωση. Άνδρας 80 ετών προσήλθε με έντονο κοιλιακό άλγος, εμέτους με εντερικό περιεχόμενο και αναστολή αερίων και κοπράνων. Στο ατομικό αναμνηστικό υπάρχει η αφαίρεση σπίλου του μετώπου πριν από δύο χρόνια, η ιστολογική εξέταση του οποίου έδειξε μελάνωμα.

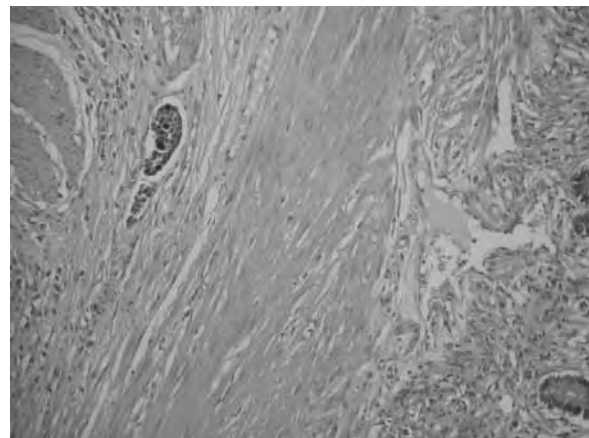
Από τον παρακλινικό έλεγχο, στην απλή ακτινογραφία κοιλίας δεν υπήρχαν υδραερικά επίπεδα, ενώ στην αξονική



Εικ. 1. Το χειρουργικό παρασκεύασμα σε επιμήκη διατομή.



Εικ. 2. Διάχυτη διήθηση του μυϊκού χιτώνα του εντέρου από λοβιακό καρκίνωμα του μαστού με εμφανές νεοπλασματικό έμβολο σε λεμφαγγείο (A-E x 40).

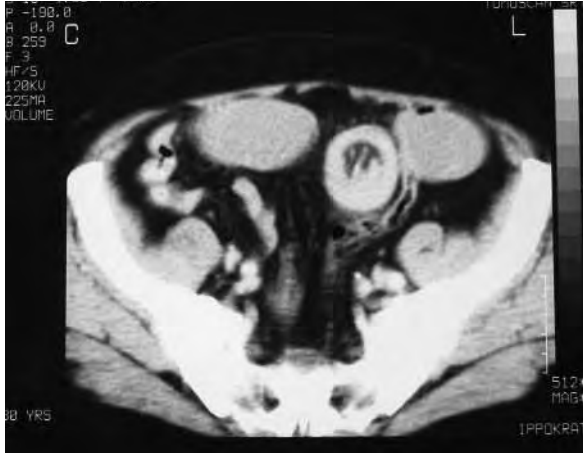


Εικ. 3. Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση το νεοπλασματικό έμβολο και η διήθηση του μυϊκού χιτώνα του εντέρου (A-E x 100).

τομογραφία της κοιλίας υπήρχε εικόνα αποφρακτικού ειλεού με διάταση του στομάχου και των ελίκων του λεπτού εντέρου που ήταν πλήρη υδαρούς περιεχομένου μέχρι την εγγύς μοίρα του ειλεού, όπου απεικονιζόταν έλικα με παθολογικά πεπαχυμένο τοίχωμα (σε μήκος περίπου 10 cm). Τα στοιχεία αυτά συνηγορούσαν για ειλεοειλεακό εγχολεασμό σε αυτό το ύψος του εντέρου (Εικ. 4). Στην ερευνητική λαπαροτομία που ακολούθησε βρέθηκε νησιδο-νησιπιδικός διπλός εγχολεασμός συνεπεία ενδοτοιχωματικού όγκου σε έλικα της τελικής νήσιπιδας (Εικ. 5, 6). Έγινε ανάταξη του εγχολεασμού, εκτομή του τμήματος του εντέρου με τον όγκο και τελικοτελική αναστόμωση της νήσιπιδας με τον ειλεό. Δε βρέθηκαν άλλες βλάβες στα όργανα της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η ιστολογική εξέταση αποκάλυψε μελάνωμα του λεπτού εντέρου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρώτη αναφορά εγχολεασμού έγινε από τον Barbetete, από το Amsterdam το 1674⁴. Το 1871



Εικ. 4. Αξονική τομογραφία κοιλίας όπου παρουσιάζεται έλικα λεπτού εντέρου (που πιθανότατα ανήκει στην εγγύς μοίρα του ειλεού) στην ελάσσονα πύελο αριστερά με παθολογικά πεπαχυμένο τοίχωμα (περίπου 10 mm).



Εικ. 5. Κατά τη λαπαροτομία εγκολεασμός έλικας του ειλεού.

πραγματοποιήθηκε η πρώτη επιτυχής χειρουργική επέμβαση σε παιδί με εγκολεασμό από τον Sir Jonathan Hutchinson⁵. Περισσότερο από έναν αιώνα πριν από αυτό το γεγονός, ο Cornelius Henrik Velse χειρουργήσε έναν ενήλικα με παρόμοιο πρόβλημα το οποίο περιγράφεται στο “de mutuo intestinorum ingressu”⁶. Περισσότερες λεπτομέρειες δίνει το 1789 ο John Hunter. Ο Hunter περιγράφει τρία περιστατικά, ένα σε παιδί εννέα μηνών και δύο πιθανότητα σε ενήλικες, παρόλο που δεν αναφέρεται η ηλικία⁷.

Ο εγκολεασμός στους ενήλικες είναι ασυνήθης κατάσταση που αντιπροσωπεύει το 5% του συνόλου των περιστατικών εγκολεασμού και αποτελεί την αιτία στο 1% των εντερικών αποφράξεων⁸⁻¹¹. Κατά



Εικ. 6. Διατομή του όγκου που προκάλεσε τον εγκολεασμό.

κανόνα εκδηλώνεται με την εικόνα του αποφρακτικού ειλεού ενώ η διάγνωση του εν αντιθέσει με τα παιδιά, είναι δύσκολη και στο 50% περίπου των περιπτώσεων τίθεται διεγχειρητικά^{2,3}. Στην απλή ακτινογραφία κοιλίας τα ευρήματα είναι μη ειδικά της νόσου και στον ακτινολογικό έλεγχο με βάριο, εφόσον το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς, δίνει τη χαρακτηριστική εικόνα συρματινού ελατηρίου. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος, ενώ στα παιδιά προσφέρει μεγάλη διαγνωστική βοήθεια, στους ενήλικες παρέχει ελάχιστη βοήθεια. Η αξονική τομογραφία κοιλίας ίσως είναι η παρακλινική εξέταση με τις μεγαλύτερες δυνατότητες διάγνωσης. Στις εγκάρσιες τομές δίνει την εικόνα στόχου ή λουκουμά και στις επιμήκεις τομές την εικόνα τριαινας^{2,3,12}. Οι δύο ασθενείς που παρουσιάζουμε προσήλθαν με εικόνα αποφρακτικού ειλεού και στη γυναίκα η διάγνωση του εγκολεασμού τέθηκε διεγχειρητικά, ενώ στον άνδρα από τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας.

Αν και η προεγχειρητική διάγνωση του εγκολεασμού είναι δύσκολη, ακόμη δυσκολότερος είναι ο καθορισμός του αιτίου που προκάλεσε τον εγκολεασμό, που συνήθως τίθεται με την ιστολογική εξέταση. Έτσι, στο 50% των περιπτώσεων του εγκολεασμού του εντέρου στους ενήλικες το αίτιο είναι καλοήθης βλάβη όπως λιπώματα, ινώματα, αδενώματα και εκκολπώματα του Meckel^{2,3,10,13,14}. Στο υπόλοιπο 50% το αίτιο είναι μεταστατικές εστίες απομακρυσμένων νεοπλασμάτων με συχνότερο το μελάνωμα, που παρουσιάζεται με δύο κυρίως μορφές. Η πιο κοινή είναι εκείνη των υποβλεννογόνιων εμφυτεύσεων που επεκτείνονται

προς τον αυλό και εκδηλώνονται με αποφρακτικά φαινόμενα ή υφίστανται εξέλκωση και προκαλούν μικροαιμορραγίες ή οξεία μαζική εντερορραγία¹⁵. Σπανιότερη είναι η πολυποειδής μορφή, που αποτελεί την αρχή δημιουργίας του εγχολεασμού^{3,14}. Στον ασθενή μας επρόκειτο για υποβλεννογόνια εμφύτευση που όταν αυξήθηκε σε μέγεθος προκάλεσε εγχολεασμό.

Οι μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού αποτελούν την δεύτερη σε συχνότητα κακοήγη αιτία εγχολεασμού στους ενήλικες με κυρίαρχο ιστολογικό τύπο αυτόν του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος και εντόπιση στο παχύ έντερο και στο ορθό¹⁶⁻¹⁸.

Στην ασθενή μας επρόκειτο για μετάσταση λοβιακού καρκινώματος του μαστού στον ειλεό, εντόπιση που δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την ορθή αντιμετώπιση του εγχολεασμού στους ενήλικες, όλοι συμφωνούν στην ανάγκη της ερευνητικής λαπαροτομίας¹⁹. Εφ' όσον δε το αίτιο είναι ογκόμορφη βλάβη, απαιτείται εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου και τελικοτελική αναστόμωση²⁰⁻²². Αυτή τη θεραπευτική προσέγγιση ακολούθησαμε στους δύο ασθενείς μας. Μετά από ερευνητική λαπαροτομία έγινε εντερεκτομή του πάσχοντος τμήματος μετά του όγκου και τελικοτελική αναστόμωση των δύο κολοβωμάτων.

Συμπερασματικά, η προεχειρητική διάγνωση της αιτίας του εγχολεασμού του λεπτού εντέρου στους ενήλικες είναι δύσκολη. Αν και η αξονική τομογραφία κοιλίας παρέχει τις πλέον αξιόπιστες ενδείξεις, η λαπαροτομία θέτει τη διάγνωση του εγχολεασμού και η ιστολογική εξέταση τη φύση της αιτίας. Στοιχεία ύπαρξης κακοήθειας από το ιστορικό πρέπει να θέτουν την υποψία της μεταστατικής εστίας ως αιτίας του εγχολεασμού.

ABSTRACT

Spiridis Ch, Kamaroudis A, Ntinis A, Papanikolaou A, Gerasimidis Th. Intussusception of the small bowel in the elderly secondary to malignant metastases. *Hell Iatr* 2006, 72: 155-159.

Small bowel intussusception in adults is rare and accounts for 1% of all bowel obstructions. Malignancy is the etiologic agent in approximately 50% of all the cases. Case 1: An 80-year-old woman had signs and symptoms of intermittent bowel obstruction the last 12 months. Preoperative investigation with CT scan of the abdomen revealed obstru-

ction at the ileocecal valve. Explorative laparotomy revealed ileocecal intussusception and she underwent an enterectomy. Histological examination showed metastatic breast cancer (lobular carcinoma). The patient had a past history of mastectomy due to carcinoma 3 years prior. Case 2: An 80-year-old man presented with symptoms and signs of acute bowel obstruction. Preoperative investigation with CT scan of the abdomen detected intussusception in the proximal part of the small bowel. Explorative laparotomy revealed double jejuno-jejuno intussusception and he underwent an enterectomy. Histological examination showed metastatic melanoma. The patient had a past history of excision of a primary cutaneous melanoma two years prior. In conclusion, preoperative determination of the aetiology of intussusception in the small bowel, in adults, is difficult. Although CT scan is very helpful, the diagnosis of intussusception is made by explorative laparotomy and the histological examination defines the etiologic agent. A past history of malignancy must be taken under consideration as a possible cause of intussusception.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hurlstone DP, Donnelly MT, Skinner P. Gastrointestinal: Intussusception. *J Gastroent Hepatol* 2002, 17(6): 723.
2. Barbette P. *Querves Chirurgiques at Anatomiques*. Geneva: Francois Miegé; 1674.
3. Hutchinson J. A successful case of abdominal section for intussusception. *Proc R Med Chir Soc* 1873, 7: 195-8.
4. Velse CH. *Lugduni Batavorum*. J Luzac; 1742.
5. Hunter J. On Introsusception (read August 18, 1879). In: Palmer JF eds. *The Works of John Hunter, F.R.S.* London: Longman, Rees, Orme, Brown, Green & Longman; 1837: 587-93.
6. Laws HL, Aldere JR. Small bowel obstruction: a review of 465 cases. *South Med J* 1976, 69: 733-4.
7. Stewardson RH, Bombeck CT, Nyhus LM. Critical operative management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 1978, 187: 189-93.
8. Briggs DF, Carpathios J, Zollinger RW. Intussusception in the adults. *Am J Surg* 1961, 101: 109-13.
9. Donhauser JL, Kelly EC. Intussusception in the adult. *Am J Surg* 1950, 79: 673-7.
10. Weilbaecher D, Bolin JA, Hearn D, Ogden W. Intussusception in the adults: review of 160 cases. *Am J Surg* 1971, 121: 531-5.
11. Azar T, Berger D. Adult Intussusception. *Ann Surg* 1977, 226: 134-8.
12. Martin C.J, Kar-Soon L. Intussusception in coeliac disease: a little-known association *Aust NZ J Surg* 2000, 70: 313-4.

13. *Nagomey DM, Sarr MG, McIlrath DC.* Surgical management of intussusception in the adult. *Ann Surg* 1981, 193: 230-6.
14. *Chekan GE, Westcott C, Low HSV, Kirk AL.* Small bowel Intussusception and Laparoscopy *Surg Laparosc Endosc* 1998, 8: 324-6.
15. *Branum GD, Seigler HF.* Role of Surgical Intervention in the Management of Intestinal Metastases From Malignant Melanoma. *Am J Surg* 1991, 62: 428-31.
16. *Yokota T, Kunii Y, Kagami M, et al.* Metastatic breast carcinoma masquerading as primary colon cancer. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 3014-6.
17. *Rabau MY, Aolon RJ, Werbin N, et al.* Colonic metastases from lobular carcinoma of the breast. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1988, 31: 401-2.
18. *Le Bouedec G, Kauffmann P, Darcha C, et al.* Intestinal metastases from breast cancer. A propos of 8 cases. *Ann Chir* 1993, 47: 342-7.
19. *Omori H, Asahi H, Inoue Y, Irinoda T, Takahashi M, Saito K.* Intussusception in Adults: A 21 -Year Experience in the University-Affiliated Emergency Center and Indication for Nonoperative Reduction *Dig Surg* 2003, 20: 433-9.
20. *Bashir MO, Lynch G.* Post traumatic intussusception in an adult. *Irish J Med Sci* 1993, 162: 20.
21. *Hengster P, Pernthaler H.* Enteric intussusception after a road traffic accident in a 19-year old girl. *Eur J Surg* 1993, 159: 311-2.
22. *Begos GD, Sandor A, Modlin MI.* The Diagnosis and Management of Adult Intussusception *Am J Surg* 1997, 173: 88-94.

Αλληλογραφία:

Α. Καμπαρούδης
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
546 42 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

A. Kambroudis
Hippokraton Hospital
546 42 Thessaloniki
Greece

16ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας

Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Εργαστήριο Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης

Αλεξανδρούπολη, Ξενοδοχείο Thraki-Palace

22-24 Σεπτεμβρίου 2006

Οργανωτική Γραμματεία: PRC CONGRESS & TRAVEL, Μιχαλακοπούλου 102, 115 28 Αθήνα
Τηλ.: 210 7711673 & 210 7756336, Fax: 210 7711289, E-mail: secretariat@prctravel.gr

12th European Meeting of the International Association for Adolescent Health (IAAH)

Hotel Grecotel Athens Imperial

Athens Greece, 21 – 23 September 2006

**“Obesity and eating disorders in young people:
bio-psycho-social approaches”**

Οργάνωση: Ευρωπαϊκή Ομάδα της Διεθνούς Οργάνωσης για την υγεία των
Εφήβων

(International Association for Adolescent Health – IAAH)

και

Κέντρο Πρόληψης και Υγείας των Εφήβων (ΚΕ.ΠΥ.Ε.)

Α' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών

Επιστημονική Γραμματεία: Γεώργιος Χρούσος Καθηγητής –
Διευθυντής Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

(Τηλ./Fax: 210 7794023)

Οργανωτική Γραμματεία: PRC Congress & Travel,

Μιχαλακοπούλου 102, 115 28, Αθήνα

Τηλ.: 210 7711673 & 210 7756336, Fax: 210 7711289,

E-mail: secretariat@prctravel.gr