

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 68 • Τεύχη 1-6
Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2002

Περιεχόμενα

Επίκαιρο θέμα	11	Αισιοδοξία - Ένας ουσιαστικός παράγοντας για καλύτερη πρόγνωση σε κάθε πάθηση <i>Χ.Σ. Ιεροδιακόνου</i>
Ενημερωτικά άρθρα	17	Η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής από το κεντρικό νευρικό σύστημα <i>Φ. Χαρσούλης</i>
	27	Θεραπεία της νόσου του Parkinson: Παρόν και μέλλον <i>Σ. Μπονταντζοπούλου</i>
	35	Νεότερες ινσουλίνες στη θεραπευτική του σακχαρώδη διαβήτη <i>Δ.Θ. Καραμήτσος</i>
	38	Φαρμακογενετική: Νεότερα δεδομένα και κλινικές εφαρμογές <i>Α. Γούλας, Α. Φιδάνη</i>
	46	Συγγενής αιμοχρωμάτωση <i>Β. Μιχαήλ, Ε. Βρεττού</i>
	54	Ο προσδιορισμός των εφεδρειών παροχής O₂ από την P_v-O₂ <i>Π. Αργυροπούλου-Πατάκα</i>
	59	Δυνατότητες της ενδορρινικής χειρουργικής των παραρρινίων κόλπων <i>Ι. Κωνσταντινίδης, Σ. Ερελιάδης, Ι. Δανηλίδης</i>
	68	Η κάθετη γαστροπλαστική και οι τροποποιήσεις της στην αντιμετώπιση της βαρείας παχυσαρκίας <i>Σ. Παπαβραμίδης</i>
	78	Απώτερα αποτελέσματα χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας <i>Σ. Παπαβραμίδης</i>
Ερευνητικές εργασίες	88	Η σύγχρονη αντιμετώπιση της κώφωσης - Κοχλιακό εμφύτευμα <i>Ι. Δανηλίδης, Γ. Κυριαφίνης</i>
	97	Κακόηθη νεοπλάσματα του λάρυγγα. Αναφορά σε 894 περιπτώσεις <i>Α. Νικολάου, Κ. Μάρκου, Γ. Κυριαφίνης, Ι. Δανηλίδης</i>
	105	Τί άλλαξε στη χειρουργική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού <i>Ο. Γαμβρός, Ι. Κεσίσογλου, Ι. Ντοκμετζίογλου, Σ. Παπαβραμίδης, Ν. Κουλούρης, Χ. Χριστόπουλος, Α. Αηδονόπουλος</i>

- 111 **Βρογχόσπασμος μετά από κόπωση σε παιδιά: Σύγκριση τεσσάρων εκλυτικών δοκιμασιών**
A. Μπεκιάρης, E. Κουϊδή, I. Ντότης, A. Αθανασιάδης, I. Τσανάκας, A. Δεληγιάννης
- 118 **Αιτιοπαθογένεια των ρινικών πολυπόδων**
M. Δανηλίδου-Ντινοπούλου, K. Βλάχτης, M. Δανηλίδης, I. Δανηλίδης
- 126 **Επίδραση ενδοεγκεφαλοκοιλιακής εγχύσεως κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου στην έκκριση κορτικοστερόνης και αλδοστερόνης σε κουνέλια**
K. Καλλαράς, N. Αγγελόπουλος, M. Καραμούζης, O. Γκίμπα-Τζιαμπίρη
- 137 **Έκφραση των μορίων του εξωκυττάριου πλέγματος σε πειραματικό μοντέλο ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων**
A. Πουλόπουλος, A. Επιβατιανός, I. Καγιάβης, Π. Παπαναγιώτου

Helliniki Iatriki

Volume 68 • No 1-6
January – December 2002

Contents

<i>Annotation</i>	11	Optimism - An essential factor for better prognosis in every disease <i>Ierodiakonou Ch.S.</i>
<i>Brief reviews</i>	17	Central nervous system control of food intake <i>Harsoulis F.</i>
	27	Treatment for Parkinson's disease: present and future <i>Bostantzopoulou S.</i>
	35	Insulin analogues in diabetes mellitus treatment <i>Karamitsos D.Th.</i>
	38	Pharmacogenetics: Recent advances and clinical applications <i>Goulas A, Fidani L.</i>
	46	Hereditary hemochromatosis <i>Michail V, Vrettou E.</i>
	54	Determination of O₂ delivery reserves using P_v-O₂ <i>Argyropoulou-Pataka P.</i>
	59	Possibilities of the endonasal paranasal sinus surgery <i>Konstantinidis I, Ereliadis S, Daniilidis I.</i>
	68	Vetrical gastroplasty and its modifications in the treatment of morbid obesity <i>Papavramidis ST.</i>
	78	Long-term results of surgical treatment of morbid obesity <i>Papavramidis ST.</i>
<i>Investigative papers</i>	88	Current treatment of deafness-cochhear implant <i>Daniilidis I, Kiriafinis G.</i>
	97	Rertospective analysis of 894 cases of laryngeal cancer <i>Nikolaou A, Markou K, Kyriafinis G, Daniilidis I.</i>
	105	Changes in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism <i>Gamvros O, Kesisoglou I, Ntokmetzioglou I, Papavramidis S, Koulouris N, Christopoulos Ch, Aidonopoulos A.</i>

- 111 **Exercise-induced bronchoconstriction in children: comparison of four challenge tests**
Bekiaris A, Kouidi E, Ntotis I, Athanasiadis A, Tsanakas I, Deligiannis A.
- 118 **Etiology and pathogenesis of nasal polyps**
Daniilidou-Dinopoulou M, Blahtsis K, Daniilidis M, Daniilidis I.
- 126 **Effects of intracerebroventricular administration of atrial natriuretic peptide (ANP) on plasma corticosterone and aldosterone levels in rabbits**
Kallaras C, Angelopoulos N, Karamouzis M, Guiba-Tziampiri O.
- 137 **Extracellular matrix proteins expression in experimental oral squamous cell carcinomas**
Poulopoulos A, Epivatianos A, Kagiavis I, Papanagiotou P.

Αισιοδοξία – Ένας ουσιαστικός παράγοντας για καλύτερη πρόγνωση σε κάθε πάθηση

Χαράλαμπος Σ. Ιεροδιακόνου

Ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής ΑΠΘ

Ότι η αισιοδοξία αποτελεί μια κατ' εξοχήν βοηθητική για τον οργανισμό ψυχική κατάσταση δεν αποτελεί μian έκφραση ευσεβούς πόθου, αλλά μian αναμφισβήτητη πραγματικότητα που μπορεί να αποδειχθεί με τις τελευταίες έρευνες της ιατρικής επιστήμης. Η αισιοδοξία εμπεριέχει την ελπίδα, δημιουργεί μια καλή διάθεση και ηρεμία που επιτρέπει στον οργανισμό να λειτουργεί με ομαλό ρυθμό. Αν αντί της αισιοδοξίας υπάρχει άγχος, δηλαδή αγωνία και ένταση, είναι φυσικό να αναστατώνονται οι σωματικές λειτουργίες, να αρχίζουν νευροφυτικές και ορμονικές διαταραχές και να μην μπορεί να οργανωθεί μια αποτελεσματική άμυνα έναντι μιας νόσου. Αν πάλι υπάρχει απαισιοδοξία, έλλειψη ψυχικού σθένους, αυτό δημιουργεί ως αντίκτυπο μian υποτονία όλων των συστημάτων, υπολειπεται όλη η ανθρώπινη μηχανή – ψυχική και σωματική – και χάνει τις δυνάμεις της για αντιμετώπιση των εχθρικών προς την υγεία στοιχείων.

Γι' αυτό η σύγχρονη αντιμετώπιση στην Ιατρική σε κάθε περίπτωση είναι η Ψυχοσωματική. Οι ψυχικές και σωματικές εκδηλώσεις παρουσιάζονται σαν μια αξεδιάλυτη ενότητα στην ιατρική πράξη κάθε ειδικότητας. Οι ψυχικοί και σωματικοί παράγοντες συνυπάρχουν και επιδρούν τόσο στην αρχική γένεση της αρρώστειας όσο και κατά την πορεία της¹. Οι ψυχολογική μας διάθεση επηρεάζει άμεσα το σώμα και εκδηλώνεται μέσα απ' αυτό φαίνεται και στη καθημερινή μας ζωή: φοβόμαστε και χλωμιάζουμε, θυμώνουμε και ιδρώνουμε, ντρεπόμαστε και κοκκινίζουμε. Στο επίπεδο των παθήσεων σε ορισμένες καταστάσεις, που ονομάζονται μάλιστα «κατ' εξοχήν ψυχοσωματικές», και οι ίδιοι οι άρρωστοι δέχονται και ενοχοποιούν τον

ψυχικό παράγοντα: ο αγχώδης πιο συχνά παθαίνει γαστρίτιδες ή και γαστρικό έλκος, ο καταθλιπτικός όχι σπάνια υποφέρει από ευερέθιστο έντερο ή αναπτύσσει κολίτιδα, ο συγκρατημένος όταν δεν εκφράζει το θυμό του ανεβάζει πίεση, ο ευαίσθητος όταν στενοχωρηθεί έχει ψευδοστηθαγχικά ή και στηθαγχικά ενοχλήματα κ.ο.κ

Είναι εμφανές ότι πέρα από μια σωματική προδιάθεση, ο χαρακτήρας του ατόμου παίζει σημαντικό ρόλο και ότι ο ήρεμος και αισιόδοξος είναι πολύ λιγότερο ευάλωτος. Φυσικά τα δυσάρεστα γεγονότα της ζωής – ο θάνατος προσφιλούς προσώπου, η μετανάστευση, ο πόλεμος, η πτώχευση, διαφωνίες στο ζευγάρι, καταπιεστικές επεμβάσεις των συγγενών – αναπόφευκτα πολλές φορές, διαδραματίζουν κι αυτά τον δικό τους ρόλο, όλα έχουν αρνητικές επιπτώσεις, κυρίως στο καρδιαγγειακό, στο γαστρεντερικό, στην περίοδο της γυναικίας κ.ά.²

Η ψυχική επίδραση στον οργανισμό εκδηλώνεται και έμμεσα, μέσα από τον τρόπο ζωής και τις συνήθειες του ατόμου που μπορεί να είναι βλαπτικές για την υγεία: Όταν ένας υπερσιτίζεται κι είναι παχύσαρκος με τα αυξημένα τριγλυκερίδια και τη χοληστερίνη μπορεί να δημιουργήσει αρτηριοσκλήρυνση ή και ψηλό σάκχαρο, αν καπνίζει υπερβολικά κινδυνεύει από καρκίνο του πνεύμονα, όταν πίνει πολύ θα οδηγηθεί σε κίρρωση του ήπατος κ.ο.κ. Γιατί όμως ένας άνθρωπος καταλήγει να πίνει πολύ ή να καπνίζει ασταμάτητα; Μήπως επειδή ψυχικά κατατρώχεται από άγχος, απογοήτευση, απαισιοδοξία, ένταση εξαιτίας οικογενειακών ή επαγγελματικών πιέσεων; Ασφαλώς αυτά πρέπει πάντα να ερευνώνται, για να βοηθηθεί το άτομο, ώστε να διατηρήσει την ηρεμία και

αισιοδοξία του. Διότι αισιοδοξία και ηρεμία αποτελούν αντίδοτο για να προληφθούν όλα τα δυσάρεστα επακόλουθα που προανέφερα. Οτι ο τρόπος ζωής και οι συνθήκες του περιβάλλοντος επηρεάζουν το ψυχικό σθένος και κατ' επέκταση τη σωματική υγεία έχει αποδειχθεί επανειλημμένα και πειραματικά: Αν ένα ποντίκι τοποθετηθεί σε στενό χώρο με πολλά άλλα ξένα ζώα και αναγκάζεται να μάχεται για να επικρατήσει μπορεί στο τέλος να πάθει μέχρι και έμφραγμα μυοκαρδίου!

Οι δρόμοι μέσα από τους οποίους η ψυχική διάθεση επιδρά στη σωματική κατάσταση έχουν μελετηθεί επισταμένα και έχουν καταγραφεί από τη σύγχρονη Ιατρική. Είναι κυρίως μέσα από το νευροφυτικό σύστημα (συμπαθητικό-παρασυμπαθητικό) και το ορμονικό (αδρεναλίνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόνη κ.λπ.). Ενας τρίτος δρόμος που εντατικότερα ερευνάται σήμερα και διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο, σε σοβαρές μάλιστα παθήσεις, είναι το ανοσοποιητικό σύστημα, – αλλά γι αυτό και την Ψυχοανοσολογία θα μιλήσω λίγο αργότερα.

Προηγουμένως θάθελα να θυμίσω πόσο οι αρχαίοι μας πρόγονοι είχαν προσέξει όλα αυτά τα φαινόμενα. Σοφοί και παρατηρητικοί καθώς ήσαν, δεν τους διέφυγε καθόλου η σχέση ψυχής-σώματος. Από τους Έλληνες φιλοσόφους θα αναφέρω εδώ μόνο μερικές απόψεις του Αριστοτέλη του Σταγειρίτη, που το Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης από το οποίο προέρχομαι φέρει το όνομά του – Αριστοτέλειο. Συνήθως αναφέρομαι στα κείμενά του γιατί η διεισδυτικότητα της σκέψης του και η ευρύτητα των θεμάτων του τον αποδεικνύει συχνά πολύ σύγχρονο.

Την Ψυχοσωματική ενότητα τονίζει σε πολλά χωρία ο Αριστοτέλης, λακωνικά και αποφθεγματικά π.χ. λέγει για κάθε αίσθηση ότι «ενέργεια της ψυχής διά του σώματός εστι»³. Δίνει, ωστόσο, μιαν επικυριαρχία στην ψυχή: «Πάντα γαρ τα φυσικά σώματα της ψυχής όργανα... ως ένεκα της ψυχής όντα», – όλα τα όργανα του σώματος, λοιπόν, υπάρχουν για χάρη, για εξυπηρέτηση της ψυχής. «Η ψυχή ποιεί», λέει σε άλλο σημείο, η ψυχή δηλ. ενεργεί και «το σώμα πάσχει». Στην πραγματεία του «Περί Ψυχής» ο αρχαίος φιλόσοφος γίνεται πολύ σαφής για την επίδραση των συναισθημάτων πάνω στο σώμα: «Τα της ψυχής πάθη πάντα είναι μετά σώματος», – ότι σε όλα τα συναισθήματα συμμετέχει το σώμα.

Απαριθμεί μάλιστα συγκεκριμένα συναισθήματα, όπως τον φόβο, το μίσος, την οργή οπότε «την καρδίαν ωδί κινείσθαι», – επρόσεξε ότι τότε

κινητοποιείται η καρδιά, παρατηρώντας προφανώς τα λεγόμενα σήμερα νευροφυτικά, ταχυπαλμίες κ.λπ. Αναφέρει όμως πολύ σωστά ότι και ευχάριστα συναισθήματα – η χαρά, η αγάπη, «το θάρσος και η πραότης... μετά σώματος», ότι το θάρσος, η αισιοδοξία επομένως, και η ηρεμία επηρεάζουν, εννοικά φυσικά, το σώμα.

Ας επανέλθουμε όμως στα ευρήματα των σύγχρονων ερευνών. Κάθε συγκίνηση καταγράφεται στον εγκέφαλο και τον επηρεάζει, οπότε αυτός με τη σειρά του προσπαθεί να ρυθμίσει τις σωματικές λειτουργίες ανάλογα. Στην περίπτωση δυσάρεστων, ψυχοπιεστικών γεγονότων οι κύριες οδοί επίδρασης είναι το νευροφυτικό σύστημα και το ορμονικό, – ο άξονας υποθάλαμος, υπόφυση, επινεφρίδια με έκκριση αδρεναλίνης κ.λπ. Κατά την τελευταία δεκαετία εντάθηκαν οι έρευνες και στο ανοσοποιητικό, το οποίο προστατεύει γενικώς τον οργανισμό από μικροοργανισμούς, αντιγόνα και κάθε βλάβη, διαθέτοντας κατάλληλα κύτταρα στους λεμφαδένες κυρίως, στον μυελό των οστών, στον σπλήνα, ακόμη και στις αμυγδαλές⁴. Από τα όργανα αυτά κυκλοφορούν στο αίμα ορισμένα στοιχεία τα οποία δίνουν τη μάχη υπέρ του οργανισμού στα σημεία της φλεγμονής ή άλλης βλάβης. Σημαντικά είναι από αυτής της πλευράς τα λεμφοκύτταρα, – διαφόρων τύπων Β, Τ, ΝΚ κ.ά. Τα τελευταία αυτά: ΝΚ (Natural Killers) μελετήθηκαν πολύ στις περιπτώσεις καρκίνου, διότι κυκλοφορώντας στο αίμα εντοπίζουν στην αρχή της μεταβολής τους τα καρκινικά κύτταρα και τα καταστρέφουν, προλαβαίνοντας έτσι την κακοήγη εξέλιξη⁵.

Ανάλογα στοιχεία βοηθητικά του οργανισμού παράγονται και από άλλα κύτταρα, όπως από τα μονοκύτταρα η ιντερλευκίνη. Επίσης ανάλογη ουσία του ανοσοποιητικού είναι η ιντερφερόνη, που παράγεται σήμερα φαρμακευτικά για την κατάπλάκα της σκλήρυνσης.

Γιατί, όμως, ανέφερα πρωτίτερα τον όρο Ψυχοανοσολογία; Υπάρχουν ερευνητικά ευρήματα που να δείχνουν ψυχικές επιδράσεις επάνω στο ανοσοποιητικό; Η απάντηση είναι: Ναι, υπάρχουν σήμερα αρκετές ενδείξεις, ότι εφόσον διατηρεί ο άρρωστος μια καλή ψυχική διάθεση, οι αμυντικές δυνάμεις του ανοσοποιητικού εναντίον της αρρώστειας γίνονται αποτελεσματικότερες!

Ας αναφέρω μερικά παραδείγματα, – πρώτα τα αρνητικά. Σε άτομα με απαισιοδοξία και κατάθλιψη η ανοσολογική απαντητικότητα επηρεάζεται δυσμενώς. Έχει βρεθεί ότι μετά από στρες και ψυχοπιεστικά γεγονότα, όπως θάνατος συγγενή, δια-

ζύγιο, στέρηση ύπνου κ.ά., καθώς και σε μοναξιασμένα άτομα, ηλικιωμένα ή χήρες, μειώνονται τα βοηθητικά λεμφοκύτταρα και ελαττώνεται η δραστηριότητα των κυττάρων T και NK. Αν, τώρα, επικρατεί μια θετική, ήρεμη ψυχική κατάσταση, όταν παύσει η ένταση και το στρες, είτε φαρμακευτικά είτε με άλλες μεθόδους (χαλάρωσης, ψυχοθεραπείας, μουσικοθεραπείας κ.λπ.) παρατηρήθηκε ότι πολλαπλασιάζονται τα λεμφοκύτταρα και αυξάνεται η δραστηριότητα των βοηθητικών κυττάρων T, των ανοσοσφαιρινών κ.ά.^{6,7}.

Το κλινικά κρίσιμο θέμα που προκύπτει είναι: πόσο τα πειραματικά ευρήματα έχουν εφαρμογή και σε συγκεκριμένες ασθένειες, ιδίως εκείνες όπου συμμετέχει περισσότερο το ανοσοποιητικό, π.χ. στον καρκίνο, στο AIDS.

Αν στις νόσους αυτές αρθούν οι ψυχοπαισιτικές συνθήκες και έτσι ενισχυθεί το ανοσοποιητικό που είναι αναγκαίο για την καλύτερη πορεία τους, εύλογα γεννιέται η ελπίδα μιας επιπλέον ιατρικής βοήθειας και θετικότερης πρόγνωσης.

Πολλές σχετικές μελέτες έγιναν και γίνονται την τελευταία δεκαετία στο AIDS, που και η ίδια η ονομασία του, ως γνωστόν, παραπέμπει στην αιτιοπαθογένειά του, — Επικτήτη Ανεπάρκεια του Ανοσοποιητικού. Βρέθηκε ότι εκτός από την τοξικότητα του ιού και τη βιολογική αντοχή του συγκεκριμένου ατόμου, η σοβαρότητα της κλινικής εικόνας εξαρτάται και από τη προσωπικότητά του και από τις ψυχολογικές συνθήκες μέσα στις οποίες ζει.

Έτσι κατά τη διάρκεια πένθους για αγαπητό σύντροφο παρατηρείται ελάττωση των λεμφοκυττάρων T και των CD4^{8,9}. Το άγχος, η θλίψη, η συναισθηματική απομόνωση, οι ψυχαναγκαστικές τάσεις αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου^{10,11}. Αντίθετα η καθοδήγηση προς ορισμένες μεθόδους ενεργού αντιμετώπισης με αισιοδοξία των προσωπικών και οικογενειακών δυσκολιών επεβράδυνε την προβλεπόμενη εξέλιξη της πάθησης¹².

Ανάλογες μελέτες έγιναν και για τον καρκίνο. Όλες οι αναφορές των ερευνών δεν είναι αισιόδοξες, αλλά περισσότερο σαφή για την καταπολέμηση του καρκίνου είναι τα ευρήματα σχετικά με τον ρόλο των κυττάρων NK, τα οποία επηρεάζονται ευνοϊκά από ψυχολογικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Τέτοιες παρεμβάσεις εφαρμόστηκαν σε άρρωστες με μεταστατικό καρκίνο του στήθους και τα αποτελέσματα ήταν σημαντικά, διότι οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης, μέχρι και διπλάσιο του αναμενόμενου¹³. Σε άλλες μελέ-

τες βρέθηκε ότι οι καρκινοπαθείς που εκ χαρακτήρος είναι εξωστρεφείς, κοινωνικοί, με αισιοδοξία και «μαχητικό πνεύμα» (όπως χαρακτηριστικά λέει ένας ερευνητής) είχαν λιγότερες πιθανότητες υποτροπής και επιδείνωσης^{14,15}.

Αν, επομένως σε τέτοιες σοβαρές, και συχνά μοιραίες, παθήσεις όπως το AIDS και ο καρκίνος ο ψυχολογικός παράγοντας συμμετέχει σε ικανό βαθμό, φυσικό είναι η ιατρική έρευνα να στρέφεται και στις περιπτώσεις άλλων ασθενειών οι οποίες ψυχολογικά μπορεί να βοηθηθούν. Ας εξετάσουμε μια ακόμη πάθηση, τη σκλήρυνση κατά πλάκας, της οποίας η παθογένεια αποδεδειγμένα συνδέεται με το ανοσοποιητικό.

Ήδη πριν ένα αιώνα και πλέον ο διάσημος Γάλλος νευρολόγος Charcot σημείωνε ότι η θλίψη και η ανησυχία σχετίζονται με την έναρξη της νόσου και την πορεία της. Ο δικός μας, αείμνηστος Υφηγητής Γεώργιος Φιλιππόπουλος ήταν από τους πρώτους που ξεκίνησαν σχετικές κλινικές μελέτες την δεκαετία του 1950. Γράφει ο Φιλιππόπουλος σε Διεθνές περιοδικό: Οι ασθενείς με κατά πλάκας σκλήρυνση είναι ψυχικά ευάλωτοι, συναισθηματικά ευαίσθητοι εξαιτίας πρώιμων στερήσεων και η χρονική συσχέτιση των στρεσογόνων παραγόντων με την εκδήλωση υποτροπών «δύσκολα μπορεί να αμφισβητηθεί»¹⁶.

Δεν επιτρέπει ο χώρος να αναφερθώ σε λεπτομέρειες όλων των ερευνών, αλλά θα συνοψίσω εδώ σε αδρές γραμμές ότι είναι σήμερα γενικά παραδεκτό: Βάσει, λοιπόν, της πρόσφατης βιβλιογραφίας υπάρχουν ικανοποιητικά ευρήματα τα οποία οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και πορεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η σχέση αυτή είναι, φυσικά, πολύπλοκη διότι ο ψυχικός παράγοντας δεν είναι ασφαλώς ο μοναδικός στη γένεση της πάθησης. Έχουν παρακολουθηθεί ασθενείς επί μακρό διάστημα, μέχρι και 8 χρόνια, ώστε να μελετηθούν και οι υποτροπές. Βρέθηκε ότι 6 μήνες έως 2 χρόνια πριν την έναρξη ή πριν ένα νέο επεισόδιο υπήρχε ένα σοβαρό στρεσογόνο γεγονός στη ζωή των ασθενών σε ποσοστό 75-80%^{17,18}. Σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα αυτό αποτελεί υπερδιπλάσια επιβάρυνση (διότι και στα φυσιολογικά συμβαίνουν δυσάρεστα).

Εξετάστηκε το είδος των ψυχοπαισιτικών γεγονότων: Επεβάρυναν όσα ήταν σοβαρά και με κάποια χρονιότητα, όχι τα οξέα και παροδικά. Κυριότερα ήταν (α) διαπροσωπικές, οικογενειακές συγκρούσεις πιο πολύ μεταξύ συζύγων, (β) ο θά-

νατος ενός προσφιλούς και βοηθητικού ατόμου, καθώς και (γ) κάθε απώλεια κοινωνικής στήριξης, όπως επαγγέλματος, απομάκρυνση συγγενών κλπ. Αυτά αφήνουν μια αίσθηση αβοήθητου στο άτομο, όμως ο βαθμός επηρεασμού εξατομικεύεται, - απελπίζονται περισσότερο όσα άτομα λόγω πρώιμων στερήσεων (όπως επεσήμανε και ο Φιλίππου) έχουν δυσκολίες αποχωρισμού. Άλλα άτομα που επηρεάζονται δυσμενώς είναι εκείνα που συγκρατούν την αγανάκτηση και το θυμό τους και δεν εκφράζονται. Η εικόνα περιπλέκεται βέβαια μετά την έναρξη της νόσου, η οποία και η ίδια, ως γνωστόν, προκαλεί συναισθηματικές διακυμάνσεις, άλλοτε υπεραισιοδοξία και ευφορία, και άλλοτε κατάθλιψη.

Τίθεται τώρα το ερώτημα αν σ' ένα ασθενή με σκλήρυνση υπάρχει απαντητικότητα του ανοσοποιητικού του στα δυσάρεστα γεγονότα ή το ανοσοποιητικό ενός αρρώστου, τρόπον τινά, «αδρανεύει». Βρέθηκε ότι και στην πάθηση αυτή επηρεάζεται η παραγωγή των λεμφοκυττάρων T, NK κ.ά., καθώς και ιντερλευκίνης και ιντερφερόνης. Πρόσφατες μελέτες του 2000 με μαγνητική τομογραφία (MRI) επιβεβαιώνουν τη δυσμενή επίδραση του στρες στην έκλυση υποτροπών ή και τη δημιουργία νέων βλαβών στον εγκέφαλο (Gd+), 8 εβδομάδες μετά από αυξημένες συγκρούνσεις και γενικά διάλυση της ζωής του ατόμου^{19,20}.

Ας έρθουμε στο «τι δέον γενέσθαι», πώς θα βοηθηθεί ένας αρρώστος. Αφού υπάρχουν τόσα δεδομένα ότι η ένταση, η απογοήτευση, η απαισιοδοξία επιδεινώνουν την κατάσταση, ο θεραπευτικός στόχος πρέπει να είναι η διατήρηση μιας ήρεμης ζωής και αισιοδοξίας. Η αισιοδοξία όμως δεν πωλείται στα φαρμακεία, - δημιουργείται μέσα από τις κατάλληλες συνθήκες και τις ανθρώπινες σχέσεις. Θέλω εδώ να διευκρινίσω την έννοια «αισιοδοξία»: δεν εννοώ να είναι κανείς διαρκώς χαρούμενος χωρίς λόγο ή γεμάτος ευσεβείς πόθους και ονειροπολήματα χωρίς βάση, αλλά να σκέφτεται ρεαλιστικά, με αυτοπεποίθηση, να διατηρεί ψυχικό σθένος με σχεδιασμό πώς θα ξεπερνά τις όποιες δυσκολίες και με χαρά για ό,τι πετυχαίνει να έχει. Ο Cocteau αντιδιαστέλλει τις ακραίες καταστάσεις και λέει: «Μεταξύ αισιοδοξίας που υπερβάλλει και απαισιοδοξίας που αρνείται, η νίκη ανήκει στο ρεαλισμό που ζυγίζει τα πράγματα».

Ποιά όμως είναι η ψυχική κατάσταση ενός όταν πρωτομαθαίνει τη διάγνωση, ιδίως μιας σοβαρής πάθησης; Φυσικό είναι να καταλαμβάνεται από έκπληξη και στη συνέχεια αγωνία. Θα θέλει

να μάθει λεπτομέρειες για τη νόσο. Μπορεί να οργιστεί για την ατυχία του, - «γιατί να συμβεί αυτό σε μένα;». Ένας άλλος, ανάλογα με τον χαρακτήρα του, μπορεί να αρνηθεί την πραγματικότητα και να μη συμμορφώνεται για έναρξη θεραπείας. Ένας τρίτος δυνατόν να κλονισθεί τόσο ώστε να χάσει κάθε πρωτοβουλία και συν τω χρόνω να καταλήξει σε κατάθλιψη²¹.

Η αναγκαία ηρεμία και αισιοδοξία κτίζονται, οικοδομούνται με τη βοήθεια αφενός του γιατρού και της διεπιστημονικής ομάδας και αφετέρου από το οικογενειακό και το ευρύτερο περιβάλλον. Ο άρρωστος πάντα προστρέχει στον γιατρό όχι μόνο για τις τεχνικές του γνώσεις, αλλά προς ένα άτομο που έχει τη δυνατότητα (ανεξαρτήτως ειδικότητας) να δημιουργήσει μαζί του μιαν ανθρώπινη σχέση. «Ο γιατρός είναι εξομολόγος», αποτελεί την προσδοκία κάθε προσερχόμενου σ' αυτόν. - Το ενδιαφέρον του θεράποντα διαλύει την ανασφάλεια του αρρώστου, η εμπιστοσύνη που διατηρείται μεταξύ τους διώχνει αμφιβολίες και φόβους και απαντά σε δύσκολα ερωτήματα. Γι' αυτό και ο γιατρός πρέπει να είναι πάντα προσιτός και να μιλά σύμφωνα με την πραγματικότητα, υποδεικνύοντας ό,τι θεωρεί σωστό με ενθάρρυνση, αλλά χωρίς ωραιοποιήσεις που σύντομα εξάλλου τον διαψεύδουν. Η διακριτικότητα και η εχεμύθεια θα επιτρέψουν στον άρρωστο να εκμυστηρευθεί τους προβληματισμούς του, αλλά και λεπτά οικογενειακά θέματα που τον βαραίνουν. Το συγκρατημένο άτομο ή το εξαρτημένο λόγω σωματικής δυσκολίας θα βρει το θάρρος να πει τα παράπονά του, να εκφορτίσει τυχόν αγανάκτησή του. Ο θεράπων βρίσκεται εκεί για να «απορροφήσει» την ένταση και για να αμβλυνθούν οι οξυτήτες.

Έτσι ανακουφίζεται το άγχος του αρρώστου, δίνονται λύσεις, παύει να αποφεύγει και να διστάζει, και μπαίνει σ' ένα ενεργητικό και αισιόδοξο πρόγραμμα ζωής. Τη συμπαράσταση που μόλις περιέγραψα δεν την προσφέρει μόνο ο γιατρός, αλλά και το όλο κλίμα που δημιουργείται από μέλη της θεραπευτικής ομάδας, ψυχολόγο, κοινωνική λειτουργό, φυσικοθεραπευτή, εργοθεραπευτή ή νοσηλεύτρια, - ανάλογα με την περίπτωση.

Η οικογένεια αποτελεί το άλλο μεγάλο στήριγμα κάθε αρρώστου για να διατηρήσει την αισιοδοξία του και τη μάχη κατά της αρρώστειας. Για να μπορέσει ωστόσο η οικογένεια να κρατήσει την ψυχική της γαλήνη και ενότητα πρέπει να είναι σωστά ενημερωμένη από τους ειδικούς, με σαφήνεια και πρακτικές υποδείξεις. Τη στοργή και την

ενίσχυση θα τη δώσουν όλοι, αλλά καλά είναι να επιμερισθούν κάποιες ενέργειες στα μέλη της οικογένειας που είναι τα ίδια αισιόδοξα, με πίστη, με ακμαίο ηθικό. Πρέπει να διαθέτουν χρόνο, δυνατότητες βοήθειας, με εμπιστοσύνη προς τους θεράποντες, ώστε να μεταδίδουν την ελπίδα για τα νέα φάρμακα που διαρκώς παράγονται και για τη συνολική προσπάθεια.

Είδαμε πως όλες οι έρευνες δείχνουν ότι ο άρρωστος δεν πρέπει να έχει την αίσθηση ότι μένει αβόητος, — έχει υποστεί απώλειες και φοβάται νέες, δεν θα αντέξει τη μοναξιά. Η φροντίδα από το περιβάλλον είναι η καλύτερη ενίσχυση, όχι με υπερπροστασία σαν να είναι το άτομο ανήμπορο, — αλλά με συνεργασία, ώστε να χρησιμοποιεί όλο και περισσότερο τις δικές του δυνάμεις, σωματικές και πνευματικές. Οι συγγενείς ξέροντας τις συναισθηματικές διακυμάνσεις του αρρώστου πρέπει να ενεργούν ώστε να αποφευχθεί η κοινωνική απομόνωση. Σ' αυτό συμβάλλουν ευεργετικά και οι σχετικές εταιρείες, σύλλογοι, οργανώσεις κ.λπ. Στις χρόνιες περιπτώσεις πρέπει να οργανωθεί ένα πρόγραμμα ζωής για το συγκεκριμένο άτομο, με συγκεντρώσεις σε ομάδες, κοινές εκδηλώσεις κ.λπ. Στο σπίτι πρέπει να επικρατεί η ψύχραιμη συζήτηση, να συμμετέχει ο ασθενής σε θέματα που και πριν τον αφορούσαν, επαγγελματικά και οικογενειακά, ώστε να νοιώθει ότι δεν έχασε το ρόλο του.

Η ενεργός, και όχι παθητική, απασχόληση — πνευματική, ψυχική και όσο είναι δυνατόν σωματική — αποδείχθηκε από παλαιές και πρόσφατες έρευνες ότι οδηγούν ταχύτερα στην αναγκαία αυτοπεποίθηση, ηρεμία και αισιόδοξία. Μέσα σε τέτοιο κλίμα η φυσικοθεραπεία και εργασιοθεραπεία προωθούν την αυτενέργεια και αυτοδυναμία, — βήμα προς βήμα.

Ο Paulley²², που επί δεκαετίες παρακολούθησε αρρώστους με σκλήρυνση κατά πλάκας, έδειξε ότι σε 7 από 10 ασθενείς που βοηθούνται ψυχολογικά επιμηκύνονται τα διαστήματα υφέσεων. Σε όμοια συμπεράσματα καταλήγουν και έρευνες του 2000-2001 τονίζοντας ότι ελάττωση του στρες ελαττώνει τις υποτροπές και παροξύνσεις, και ότι στόχος οφείλει να είναι η υποβοήθηση προς το άτομο για να λύσει συγκεκριμένα προβλήματά του και όχι απλώς η συναισθηματική, παρηγορητική συμπαράσταση²³⁻²⁵. Τότε μόνο αποκτά αυτοπεποίθηση και αισιόδοξία, μια καλή δηλαδή ψυχική διάθεση, η οποία (όπως είδαμε) κινητοποιεί θετικά το ανοσοποιητικό και επιφέρει μιαν αποτελεσματικό-

τερη θεραπεία.

Έτσι μ' όλα αυτά επιτυγχάνεται ένας σημαντικός στόχος για κάθε άρρωστο: μια καλύτερη ποιότητα ζωής, το «ευ ζην».

Ierodiakonou Ch.S. Optimism - An essential factor for better prognosis in every disease. Hell Iatr 2002, 68: 11-16.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ierodiakonou Ch.S.* Η αξία της ψυχιατρικής σκέψης στην ιατρική πράξη. Ιατρική 1982, 41: 425-9.
2. *Ierodiakonou Ch.S.* Ψυχιατρικές γνώσεις για εφαρμογή από κάθε Γιατρό — Πρακτικός οδηγός ψυχοσωματικής θεραπευτικής. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Μαστορίδη, 2000.
3. Αριστοτέλης. Περί Ψυχής. 403a 16-18 κ.ε.
4. *Ierodiakonou Ch.S.* Ψυχοανοσολογία — μια μελλοντική προοπτική. Στο: Ψυχιατρικές γνώσεις για εφαρμογή από κάθε γιατρό. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Μαστορίδη, 2000: 305-9.
5. *Iakovίδης Β, Iakovίδης Α.* Αρχές Ψυχοογκολογίας — Ψυχοσωματική και σωματοψυχική θεώρηση του καρκίνου. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Μαστορίδη, 2001.
6. *Wiedenfeld SA, O'Leary A, Bandura A, et al.* Impact of perceived self-efficacy in coping with stressors on the immune system. J Personal & Soc Psychology 1990, 59: 1082-94.
7. *Zachariae R, Kristensen JS, Hokland P, et al.* Effect of psychological intervention in the form of relaxation and guided imagery on immune function. Psychother Psychosomatics 1990, 54: 32-9.
8. *Evans DL, Leserman J, Perkins DO, et al.* Stress-associated reductions of cytotoxic T lymphocytes and Natural Killer cells in asymptomatic HIV infection. Am J Psychiatry 1995, 152: 543-50.
9. *Kemeny ME, Weiner H, Duran R, et al.* Immune system changes after the death of a partner in HIV-positive gay men. Psychosom Medicine 1995, 57: 547-54.
10. *Evans DL, Leserman J, Perkins DO, et al.* Severe life stress as a predictor of early disease progression in HIV infection. Am J Psychiatry 1997, 154: 630-4.
11. *Quakinin S, Simoes de Fonseca JL.* Evaluation of psych-immunological interactions in HIV infected patients. Revista Portuguesa Psicossom 2002, 4: 157-71.
12. *Mulder CL, Antoni MH, Duivenvoorden HJ, et al.* Active confrontational coping predicts decreased clinical progression over a one-year period in HIV infected homosexual men. J Psychosom Res 1995, 39: 957-65.
13. *Spiegel D, Bloom JR, et al.* Effects of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. Lancet 1989, 2: 888-91.
14. *Goodwin JS, Hunt WC, et al.* The effect of marital status on treatment and survival of cancer patients. JAMA 1987, 258: 3125-30.
15. *Bovbjerg DH.* Psychoimmunology. Implications on onco-

- logy? *Cancer* 1991, 67: 828-32.
16. *Philippopoulos GS, Wittkower ED, Cousineau A.* The etiologic significance of emotional factors in onset and exacerbations in multiple sclerosis. *Psychosom Med* 1958, 20: 458-74.
 17. *Warren S, Warren KG, Cockerill R.* Emotional stress and coping in multiple sclerosis exacerbations. *J Psychosom Res* 1991, 35: 37-47.
 18. *Madden KS, Livnat S.* Catecholamines and immunologic activity. In: *Ader R et al. Psychoimmunology.* New York: Academic Press, 1991: 283-310.
 19. *Martinelli V.* Trauma, stress and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000, 21: S849-52.
 20. *Mohr DC, Goodkin DE, Bacchetti P et al.* Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology* 2000, 55: 55-61.
 21. *Ιεροδιακόνου ΧΣ, Ιακωβίδης Α.* (επιμ) *Η Ψυχιατρική στο Γενικό Νοσοκομείο.* Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Μαστορίδη, 1997.
 22. *Paulley JW.* Psychosomatic aspects of multiple sclerosis. *Adv Psychosom Med* 1985, 13: 85-110.
 23. *Ackerman KD, Heyman R, Rabin BS et al.* Stress and its relationship to disease activity in multiple sclerosis. *Int MSJ* 1999, 7: 21-9.
 24. *Iwasaki Y, Zuzanek J, Mannell RC.* The effects of physically active leisure on stress-health relationships. *Can J Public Health* 2001, 92: 214-8.
 25. *Pakenham KI.* Adjustment to multiple sclerosis: application of a stress and coping model. *Health Psychol* 1999, 18: 383-92.

Αλληλογραφία:

Χ. Ιεροδιακόνου
Μητροπόλεως 51
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ch. Ierodikonou
51, Mitropoleos Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής από το κεντρικό νευρικό σύστημα

Φαίδων Χαρσούλης

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής από το κεντρικό νευρικό σύστημα στηρίζεται σε ένα κύκλωμα ρύθμισης της ενεργειακής ισορροπίας που αποτελείται από το προσαγωγό σύστημα, το σύστημα επεξεργασίας των πληροφοριών και το απαγωγό σύστημα. Το προσαγωγό σύστημα περιλαμβάνει τρεις ορμόνες διαφορετικής προελεύσεως: την ινσουλίνη (από το πάγκρεας), τη λεπτίνη (από το λιπώδη ιστό) και τη γκρελίνη (από το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο). Στο κεντρικό νευρικό σύστημα επεξεργάζονται τις πληροφορίες ο μεσοκοιλιακός υποθάλαμος (που περιλαμβάνει τον μεσοκοιλιακό, τον τοξοειδή, τον παρακοιλιακό πυρήνα, τον πλάγιο υποθάλαμο) και ο πυρήνας της μονήρους δεσμιδας στον προμήκη. Στον τοξοειδή πυρήνα υπάρχουν οι νευρώνες που εκφράζουν τα ορεξιγόνα πεπτιδία NPY και AGRP (Agouti Related Protein) και αυτοί που εκφράζουν τα ανορεξιγόνα POMC (προπιομελανοκορτίνη) και CART (Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript). Οι δύο αυτές ομάδες πεπτιδίων ανταγωνίζονται για την κατάληψη των υποδοχέων της ανορεξιόγону MSH (μελανοκορτίνης) που ευρίσκονται στον παρακοιλιακό πυρήνα και στον πλάγιο υποθάλαμο. Η ορεξιόγону γκρελίνη δρα στους νευρώνες NPY και

AGRP ενώ η λεπτίνη και η ινσουλίνη διεγείρουν τους POMC και CART νευρώνες και αναστέλλουν τους NPY και AGRP. Οι νευρώνες που εδράζονται στον παρακοιλιακό πυρήνα, στην παραφαλίδιο ζώνη και στον πλάγιο υποθάλαμο (και παράγουν τις ανορεξιόγόνες CRH, TRH και ωκυτοκίνη και το ορεξιόγону πεπτιδίο MCH και της ορεξίνες A και B) προβάλλουν στον τοξοειδή πυρήνα ενώ συγχρόνως δέχονται νευράζονες από αυτόν. Οι υποθαλαμικοί νευρώνες επηρεάζονται επίσης από νοραδρενεργικές και σεροτονινεργικές ίνες. Ο πυρήνας της μονήρους δεσμιδας λειτουργεί ως περιοχή υποδομής σημαντων κορεσμού δεχόμενος περιφερικά ενδοκρινικά σήματα (CCK, σεροτονίνη) μηχανικά και χυμικά ερεθίσματα (από στομάχι, λεπτό έντερο) και ώσεις από τον παρακοιλιακό πυρήνα και τον πλάγιο υποθάλαμο. Το απαγωγό σύστημα συγχρονίζει την αποθήκευση με την κατανάλωση ενέργειας και περιλαμβάνει: α) το μηχανισμό που ρυθμίζει την όρεξη και τον κορεσμό, β) το αυτόνομο νευρικό σύστημα (συμπαθητικό/παρασυμπαθητικό) και γ) τα τρία στοιχεία που συγκροτούν την ημερήσια κατανάλωση ενέργειας (βασικό μεταβολισμό, θερμική επίδραση τροφής, φυσική δραστηριότητα).

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 17 - 26

Η παχυσαρκία έχει καταστεί μείζον πρόβλημα υγείας για τις περισσότερες χώρες του δυτικού κόσμου, καθόσον προδιαθέτει σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος και η υπέρταση, οι οποίες συνεπάγονται αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η παραδοσιακή αντίληψη για την αιτιολογία της παχυσαρ-

κίας στηριζόταν εν πολλοίς στην άποψη ότι κατά βάση υπήρχε μια διαταραχή της συμπεριφοράς του ατόμου, χωρίς να υπάρχει ειδικός αιτιολογικός παράγων. Η ανακάλυψη μονογονιδιακών διαταραχών που προκαλούσαν παχυσαρκία σε πειραματόζωα, διευρυνε εν μέρει τις γνώσεις μας, αλλά σίγουρα δεν μπορεί να ερμηνεύσει την αύξηση της παχυ-

σαρκίας σε παγκόσμια κλίμακα, καθόσον δεν έχει μεταβληθεί βέβαια το γενετικό υλικό¹.

Η ισχύουσα σήμερα άποψη είναι ότι η παχυσαρκία είναι πολυπαραγοντική διαταραχή, και η αντιμετώπισή της επιβάλλει την κατανόηση κατ' αρχήν των βασικών φυσιολογικών μηχανισμών που ελέγχουν την ενεργειακή ισορροπία και το βάρος του σώματος. Σκοπός της βραχείας αυτής ανασκόπησης είναι η παράθεση των νεότερων και θεμελιωδών γνώσεων που αφορούν τη ρύθμιση του βάρους του σώματος ώστε να κατανοηθεί το ενεργειακό μοντέλο καθώς και ο ρόλος του κεντρικού νευρικού συστήματος στη ρύθμισή του.

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Τα τελευταία χρόνια διαμορφώθηκε ένα ολοκληρωμένο σύστημα ρύθμισης της ενεργειακής ισορροπίας, που στη βάση του στηρίζεται στα παραδοσιακά κυκλώματα αλληλορύθμισης που ελέγχουν τη λειτουργία των περιφερικών αδένων από την πρόσθια υπόφυση. Στη θέση της υπόφυσης βρίσκεται το κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ οι περιφερικές ορμόνες, προσαγωγοί και απαγωγοί, έχουν ποικίλη προέλευση και ο περιφερικός «αδένας», που υπόκειται στη ρύθμιση, είναι ο λιπώδης ιστός.

Το κύκλωμα αποτελείται από: 1) Το προσαγωγό σύστημα το οποίο περιλαμβάνει τρεις ορμόνες, διαφορετικής προελεύσεως: την ινσουλίνη, τη λεπτίνη και τη γκρελίνη. 2) Το κεντρικό νευρικό σύστημα που επεξεργάζεται τις πληροφορίες: ο μεσοκοιλιακός υποθάλαμος, που περιλαμβάνει το μεσοκοιλιακό, τον τοξοειδή, τον παρακοιλιακό πυρήνα, τον πλάγιο υποθάλαμο και ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας στον προμήκη. 3) Το απαγωγό σύστημα: ένα σύμπλεγμα παραγόντων που ρυθμίζουν τη σχέση της όρεξης με τον κορεσμό και την περιφερική κατανάλωση ενέργειας².

A. Το προσαγωγό σύστημα

α) *Ινσουλίνη*. Η ινσουλίνη υπήρξε η πρώτη ορμόνη, η οποία αποδείχθηκε ότι εισέρχεται στον εγκέφαλο, από την κυκλοφορία, και δρα ως ορμόνη του κορεσμού, ελαττώνοντας την πρόσληψη τροφής. Παρά το γεγονός ότι η ινσουλίνη παράγεται στο πάγκρεας και όχι στο λιπώδη ιστό, εντούτοις θεωρείται ότι λειτουργεί ως δείκτης της ποσότητας του λίπους του σώματος. Υποδοχείς ινσουλίνης ανευρίσκονται στους νευρώνες του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου³, ενώ η ενδοεγκεφαλική χορήγησή της σε

πειραματόζωα ελαττώνει την πρόσληψη τροφής.

Καθώς το βάρος σώματος αυξάνει, η έκκριση της ινσουλίνης αυξάνει, τόσο σε βασικές συνθήκες όσο και μετά τη λήψη τροφής, προκειμένου να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη, για να διατηρηθεί η φυσιολογική ομοιοστασία της γλυκόζης⁴. Τυχόν αδυναμία των β-κυττάρων του παγκρέατος να ανταποκριθεί σ' αυτήν την αντισταθμιστική έκκριση, προκαλεί υπεργλυκαιμία και συμβάλλει στην εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με παχυσαρκία. Ως εκ τούτου, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης, καθώς η παχυσαρκία αυξάνει, αποσκοπεί στην αυξημένη παροχή ινσουλίνης στον εγκέφαλο, όπου δρα ως ανορεξιογόνος παράγων με σκοπό να ελαττώσει την πρόσληψη τροφής και το βάρος του σώματος⁵.

β) *Λεπτίνη*. Η λεπτίνη παράγεται από τα λιπώδη κύτταρα και είναι η κύρια ορμόνη η οποία μεταφέρει τα σήματα αποθηκευμένης ενέργειας (ποσότητας αποθηκευμένου λίπους) στο μεσοκοιλιακό υποθάλαμο. Ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης δηλώνουν ελαττωμένες αποθήκες ενέργειας, με αποτέλεσμα ο μεσοκοιλιακός υποθάλαμος να ελαττώνει την κατανάλωση ενέργειας και τις μεταβολικές εξεργασίες, ενώ συγχρόνως αυξάνει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής⁶. Η ορμόνη απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1994 από τον ποντικό ob/ob και βρέθηκε ότι είναι πεπτιδίο αποτελούμενο από 167 αμινοξέα⁷.

Διάφορες παρατηρήσεις δείχνουν ότι η λεπτίνη έχει πιο σημαντικό ρόλο από την ινσουλίνη στο ΚΝΣ για τον έλεγχο της ενεργειακής ομοιοστασίας. Η ανεπάρκεια λεπτίνης προκαλεί σοβαρή παχυσαρκία, με υπερφαγία, η οποία επιμένει παρά τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης. Αντίθετα η έλλειψη ινσουλίνης δεν προκαλεί παχυσαρκία. Οι συγκρίσεις αυτές επιπλέκονται από τον ουσιαστικό ρόλο που έχει η ινσουλίνη στο σχηματισμό του λιπώδους ιστού και στη σύνθεση λεπτίνης από τα λιπώδη κύτταρα.

Δεδομένου ότι η εναπόθεση λίπους χρειάζεται ινσουλίνη, αύξηση του βάρους δεν μπορεί να επέλθει ακόμη και εάν το άτομο προσλαμβάνει μεγάλη ποσότητα τροφής. Η κατάσταση αυτή παρατηρείται στον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, όπου υπάρχει πολυφαγία, αλλά το λίπος του σώματος είναι ελαττωμένο όπως είναι και τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα⁸. Οι προσλαμβανόμενες θερμίδες αντί να αποθηκεύονται ως λίπος, αποβάλλονται στα ούρα. Δεδομένου ότι στην κα-

τάσταση αυτή υπάρχει πολυφαγία, είναι πιθανόν ότι αυτή προέρχεται από το ελαττωμένο σήμα αυτών των ορμονών, της ινσουλίνης και της λεπτίνης στο ΚΝΣ⁹.

Παραδείγματα ανεπάρκειας λεπτίνης στον άνθρωπο, είναι σπάνια. Η πρώτη αναφορά δύο πακιστανών κοριτσιών που ζούσαν στη Βρετανία, έγινε το 1997 και αποδόθηκε σε κολόβωση Δ133 του γονιδίου της λεπτίνης¹⁰. Η χορήγηση εξωγενούς λεπτίνης σε αυτά τα παιδιά οδήγησε σε σημαντική ελάττωση του βάρους του σώματος και εμφάνιση εφηβείας στο μεγαλύτερο¹¹.

Η λεπτίνη δεσμεύεται στους υποδοχείς των νευρώνων του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου, και διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν τέσσερις υπότυποι υποδοχέων, οι ob/Ra, ob/Rb, ob/Rc, ob/Re¹². Η δέσμευση της λεπτίνης στον υποδοχέα προκαλεί αφενός διάνοιξη των ευαίσθητων στο ATP διαύλων K, η οποία προκαλεί υπερπόλωση του νευρώνα και ελάττωση της δραστηριότητάς του, αφετέρου δε ενεργοποιεί μία Janus κινάση (JAK), η οποία φωσφορυλιώνει την τυροσίνη μιας ομάδας πρωτεϊνών, οι οποίες προκαλούν μεταγραφή στη μετάφραση του σήματος της λεπτίνης στα γονίδια στόχος, με αποτέλεσμα την παραγωγή π.χ. προοπιομελανοκορτίνης POMC¹³.

Δύο μεταλλάξεις του υποδοχέα της λεπτίνης έχουν περιγραφεί σε παχύσαρκους ασθενείς¹⁴. Οι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και δεν απαντούσαν στην εξωγενή χορήγησή της. Συγχρόνως είχαν καθυστέρηση σωματικής αύξησης και κεντρικό υποθυρεοειδισμό.

Η συντριπτική πλειονότητα όμως των παχύσαρκων ασθενών σε αντίθεση με ό,τι αναμένεται, έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα και δεν παρουσιάζουν μεταλλάξεις του υποδοχέα της λεπτίνης¹⁵.

Η ερμηνεία των αυξημένων επιπέδων λεπτίνης δεν είναι γνωστή και προτείνονται δύο μηχανισμοί. Ο πρώτος αφορά την είσοδο της λεπτίνης στο ΚΝΣ. Η λεπτίνη, όπως και η ινσουλίνη, εισέρχεται στον εγκέφαλο, μέσω υποδοχέων των ενδοθηλιακών κυττάρων στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, που λειτουργούν ως μεταφορείς της λεπτίνης¹⁶. Η δυσλειτουργία αυτού του συστήματος μεταφοράς μπορεί θεωρητικώς να ερμηνεύσει την «αντίσταση στη λεπτίνη» και στην παχυσαρκία. Το εύρημα ότι τα επίπεδα λεπτίνης είναι χαμηλότερα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, συνηγορεί υπέρ αυτής της άποψης¹⁷.

Μία άλλη πιθανότητα είναι η ελάττωση της μεταφοράς του σήματος της λεπτίνης στον νευρώ-

να. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα λεπτίνης προκαλεί ενδονευρωνική έκφραση μιας πρωτεΐνης που καλείται καταστολέας της σηματοδότησης κυτοκινών -3 (Suppressor of Cytokine Signaling-3, SOCS-3), η οποία περιορίζει τη μετάδοση του σήματος της λεπτίνης και οδηγεί στην αντίσταση¹⁸.

γ) *Γκρελίνη*. Η γκρελίνη είναι πεπτίδιο με 28 αμινοξέα, ανακαλύφθηκε το 1999 και είναι ορξιογόνος ορμόνη που εκκρίνεται πρωταρχικά από το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο. Θεωρείται ότι ενέχεται στην πείνα προ των κυρίων γευμάτων αλλά και στη μακροχρόνια ρύθμιση του βάρους του σώματος²⁰. Η ανακάλυψή της έγινε μάλλον τυχαία καθόσον απομονώθηκε καταρχήν ως ουσία η οποία διεγείρει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH-Release, Ghrelin) δρώντας σε υποδοχείς διαφορετικούς από ό,τι η υποθαλαμική ορμόνη GHRH. Ανεξάρτητα όμως με αυτή τη δράση της, η γκρελίνη δρα στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο, όπου υπάρχουν υποδοχείς της, και ενεργοποιεί το ορξιογόνο σκέλος του νευροπεπτιδίου Y και της πρωτεΐνης που σχετίζεται με Agouti (Agouti-Related Protein, AGRP), με αποτέλεσμα να προκαλείται αύξηση της πρόσληψης τροφής και της συσσώρευσης λίπους².

Η γκρελίνη αυξάνει επίσης το αναπνευστικό πηλίκον, που σημαίνει ότι ελαττώνει την οξειδωση του λίπους και προάγει τη συσσώρευση του.

Στον άνθρωπο η νηστεία αυξάνει την έκκρισή της, ενώ η λήψη τροφής την ελαττώνει, τα δε επίπεδά της στο πλάσμα είναι ελαττωμένα στους παχύσαρκους².

δ) *Προσαγωγή ερεθίσματα* που προκαλούν κορεσμό είναι ορισμένες τροφικές πρωτεΐνες, και ορμόνες όπως η χολοκυστοκινίνη, το πεπτίδιο PYY 3-36, η βομβεζίνη, το γλουκαγόνο, η αμυλίνη και το πεπτίδιο τύπου γλουκαγόνου-1 (GLP-1). Μερικά από αυτά τα ερεθίσματα δρούν στο έντερο ή στο ήπαρ (π.χ. αμυλίνη, γλουκαγόνο), άλλα μεταφέρονται με τις ίνες του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικού), όπως είναι η διάταση του στομάχου και άλλα δρούν σε υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι υποδοχείς για τις γασ/κές ορμόνες χολοκυστοκινίνη και βομβεζίνη ευρίσκονται στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας².

B. Κεντρική εξεργασία των σημάτων ενεργειακής ομοιοστασίας

Τα προηγούμενα 60 χρόνια εκτεταμένες έρευνες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι ο υποθάλαμος είναι

το μεγαλύτερο κέντρο που ελέγχει την πρόσληψη της τροφής και του βάρους του σώματος. Ηλεκτρική διέγερση του μεσοκοιλιακού πυρήνα καταστέλλει την πρόσληψη τροφής ενώ αμφοτερόπλευρη βλάβη του προκαλεί υπερφαγία και παχυσαρκία («κέντρο κορεσμού»). Αντίθετα, διέγερση ή καταστροφή του πλάγιου υποθαλάμου, προκαλεί τα αντίθετα αποτελέσματα («κέντρο πείνας»).

Τα τελευταία χρόνια η εξειδίκευση των γνώσεων μας, αντικατέστησε τα «κέντρα» του εγκεφάλου με τις διάκριτες νευρικές οδούς που δέχονται προσαγωγά ερεθίσματα⁶. Βασικός πυρήνας, που αποτελεί και τον πρώτο σταθμό υποδοχής των περιφερικών σημάτων, είναι ο τοξοειδής ή χοανικός, ο οποίος ευρίσκεται στο έδαφος της τρίτης κοιλίας, είναι επιμήκης («σαν τόξο») και καταλαμβάνει το μισό μήκος του υποθαλάμου. Στον πυρήνα αυτόν εντοπίζονται νευρώνες που παράγουν ορεξιόγόνες και ανορεξιόγόνες ορμόνες, και καταλήγουν νευρικές ίνες που απελευθερώνουν νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη και σεροτονίνη, ενώ από αυτόν ξεκινούν νευρώνες που καταλήγουν στους αμέσως υπερκείμενους πυρήνες, τον παρακοιλιακό, την αβέβαιη ζώνη, την περιψαλίδιο περιοχή και τον πλάγιο υποθάλαμο, που αποτελούν το δεύτερο σταθμό υποδοχής⁶.

α) *Νευροπεπτίδιο Y (NPY) και Πρωτεΐνη Σχετιζομένη με Agouti (AGRP)*

Το NPY και η AGRP εντοπίζονται σε διαφορετικές ομάδες νευρώνων μέσα στον τοξοειδή πυρήνα, κοντά σε νευρώνες που εκφράζουν προοπιομελανοκορτίνη (POMC) και την ουσία που λέγεται Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript, CART.

Το NPY επιτελεί ποικίλες λειτουργίες μέσα στον υποθάλαμο, όπως η λήψη τροφής, η έναρξη της εφηβείας, η ρύθμιση έκκρισης των γοναδοτροπινών και η λειτουργικότητα των επινεφριδίων²¹. Το NPY είναι το πρωταρχικό αλλά όχι το μόνο, ορεξιόγόνιο πεπτίδιο. Ενδοεγκεφαλική έγχυση NPY σε επίμυς προκαλεί υπερφαγία, αποθήκευση ενέργειας και παχυσαρκία²². Η νηστεία και η απώλεια βάρους αυξάνουν την έκφραση του NPY στον τοξοειδή πυρήνα ενώ η λεπτίνη ελαττώνει την παραγωγή του²².

Η AGRP είναι η ανθρώπινη ομόλογη πρωτεΐνη agouti, η οποία υπάρχει σε αφθονία στον κίτρινο ποντικό agouti.

Η πρωτεΐνη αυτή είναι ενδογενής ανταγωνιστική ουσία των υποδοχέων μελανοκορτίνης, που φέρονται με τα αρχικά MC1R-MC5R, Melanocor-

tin Receptor 1-5. Επί παρουσία μεγάλων ποσοτήτων AGRP στη συναπτική σχισμή στον παρακοιλιακό πυρήνα, η α-MSH δεν μπορεί να δεσμευθεί στους υποδοχείς-3, 4 (MC3R-MC4R) για να προκαλέσει κορεσμό^{2,3}. Η AGRP έχει μακρά διάρκεια δράσης και προκαλεί παρατεταμένη υπερφαγία ακόμη και μετά την απομάκρυνση του ερεθίσματος διατροφής⁶.

β) *POMC/α-MSH και CART*

Ο τοξοειδής πυρήνας περιέχει νευρώνες που παράγουν POMC και CART. Η προοπιομελανοκορτίνη (POMC) είναι προορμόνη, με μεγάλο μόριο, η διάσπαση του οποίου δίνει γένεση σε πολλά πεπτιδία-ορμόνες, όπως η β-ενδορφίνη (ορμόνη του stress) και η α-μελανοτροπό ορμόνη (α-MSH). Η αυξημένη λήψη τροφής και η περιφερική έγχυση λεπτίνης προάγουν τη σύνθεση της POMC στον τοξοειδή πυρήνα και του κλάσματος στο οποίο διασπάται, της α-MSH²⁴. Η α-MSH προκαλεί ανορεξία, δεσμευόμενη στους υποδοχείς μελανοκορτίνης μέσα στον παρακοιλιακό πυρήνα και στον πλάγιο υποθάλαμο. Ομοίως, η CART συντίθεται παρουσία λεπτίνης και ελαττώνεται από τη νηστεία²⁵.

Είναι ενδιαφέρον ότι πρόσφατα περιγράφηκε μία ασθενής με υπερβολική παχυσαρκία και έλλειψη εφηβείας. Στον ορμονικό έλεγχο βρέθηκε ότι δεν είχε ανιχνεύσιμες στο πλάσμα την ινσουλίνη και την ACTH, αλλά τις προορμόνες αμφοτέρων, προϊνσουλίνη και POMC. Βρέθηκε να έχει ετερόζυγο μετάλλαξη του γονιδίου του ενζύμου που μετατρέπει τις προορμόνες σε ορμόνες και η παχυσαρκία της αποδόθηκε στην αδυναμία μετατροπής της POMC σε α-MSH. Η έλλειψη της α-MSH εξασθενούσε το ανορεξιόγόνιο σκέλος του υποθαλάμου και άφηνε απερίσπαστο το ορεξιόγόνιο σκέλος, με αποτέλεσμα την υπερφαγία²⁶.

γ) *Υποδοχείς μελανοκορτίνης*

Όπως ελέχθη η δέσμευση της υποθαλαμικής ορμόνης α-MSH στον υποδοχέα MC4R προκαλεί ανορεξία, ενώ η ενδοεγκεφαλική έγχυση ανταγωνιστών του MC4 διεγείρει την πρόσληψη τροφής. Οι υποδοχείς μελανοκορτίνης είναι φορείς της ανορεξίας, της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας και της αυξημένης απώλειας βάρους. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι ο υποδοχέας MC4R επηρεάζει κυρίως την πρόσληψη τροφής ενώ ο MC3R κυρίως την κατανάλωση ενέργειας⁶.

Η αύξηση της σηματοδότησης και δραστηριότητας των υποδοχέων MC4R ενοχοποιήθηκε στην παθογένεση της ανορεξίας του καρκίνου και των

συστηματικών λοιμώξεων (π.χ. βακτηριακή ενδοτοξίνη, λιποσακχαρίδες)²⁷. Αντίθετα μεταλλάξεις του γονιδίου των υποδοχέων MC4R, που έχουν ως συνέπεια την αδρανοποίησή τους, έχουν περιγραφεί ως μονογονιδιακό αίτιο παχυσαρκίας σε 5% παχυσάρκων παιδιών στη Βρετανία και στην Ολλανδία²⁸.

Αντίθετα η διέγερση των υποδοχέων της μελανοκορτίνης θεωρητικώς αναμένεται να ελαττώσει το βάρος του σώματος. Το πρόβλημα όμως είναι ότι οι υποδοχείς αυτοί είναι διάσπαρτοι στο σώμα, και ενέχονται σε ετερόκλητες λειτουργίες όπως η χρωστική του δέρματος (MC1R) και η έκκριση των επινεφριδικών ορμονών (MC2R). Χρειάζεται ως εκ τούτου εκλεκτική διέγερση των υποδοχέων του υποθαλάμου. Οι Fehm και συν.²⁹ χορήγησαν ενδορρινικώς MSH/ACTH 4-10, δīs ημερησίως, για 6 εβδομάδες, με αποτέλεσμα να αυξήσουν την πυκνότητα αυτού του πεπτιδίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αλλά όχι στο αίμα, με αποτέλεσμα να επιτύχουν απώλεια βάρους 1kg, σε υγιείς, μη παχυσάρκους. Εν τούτοις η πρωτοποριακή αυτή μέθοδος δεν γενικεύθηκε καθόσον οι διεγερόμενοι υποδοχείς MC4 επιτελούν και άλλες λειτουργίες, ενώ ο αποκλεισμός του υποδοχέα μπορεί αντίρροπα να αυξήσει την AGRP με αποτέλεσμα την εξουδετέρωση της ανορεξιογόνου δράσης³⁰.

δ) Νοραδρεναλίνη

Οι νευρώνες που συνθέτουν νοραδρεναλίνη στον εγκέφαλο περιορίζονται στην καλύπτρα της γέφυρας και του προμήκους μυελού. Η μεγαλύτερη ομάδα νευρώνων, με πυκνή διάταξη, ευρίσκεται στον υπομέλανα τόπο, μία μακροσκοπικώς ορατή κυανόμαυρη ταινία ιστού που ευρίσκεται στο έδαφος της τετάρτης κοιλίας στο πρόσθιο τμήμα της γέφυρας. Από τον πυρήνα αυτόν κατεχολαμινεργικές ίνες, διατρέχουν την καλύπτρα του μέσου εγκεφάλου, σε μία θέση κοιλιακώς και έξω της κεντρικής φαιάς ουσίας και στη συνέχεια φθάνουν στον υποθάλαμο, όπου ενώνονται με την έσω τηλεγκεφαλκή δεσμίδα. Προς τα πίσω η δεσμίδα συνεχίζεται μέσα στην πλάγια δέσμη για να κατέλθει και να απολήξει στο νωτιαίο μυελό³¹.

Οι δράσεις της νοραδρεναλίνης στην πρόσληψη τροφής φαίνονται αντιφατικές. Η νοραδρεναλίνη βρέθηκε ότι ενισχύει τη λήψη τροφής όταν ενίεται μέσα στον υποθαλαμικό πυρήνα, όπου διεγείρει τους α2 και β μετασυναπτικούς αδρενεργικούς υποδοχείς, ενώ αντίθετα κεντρική έγχυση α1-αγωνιστών, ελαττώνει την πρόσληψη τροφής. Η δράση της νοραδρεναλίνης στον υποθάλαμο εξαρ-

τάται από τον τύπο των υποδοχέων που θα διεγείρει, οπότε η λήψη τροφής θα αυξηθεί ή θα ελαττωθεί³². Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στη χρήση νοραδρενεργικών φαρμάκων όπως η φεντερμίνη (αναστολέας επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης) και του α1-αγωνιστού φενυλπροπανολαμίνης³³. Στη χώρα μας τα φάρμακα αυτά δεν κυκλοφορούν λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Πρόσφατα κυκλοφόρησε η σιμπουτραμίνη (Reductil®-Abbott) που αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης και παρατείνει τη δράση αυτών των νευρομεταβιβαστών στους μετασυναπτικούς υποδοχείς, χωρίς όμως να αυξάνει την έκκρισή της³⁴. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ήπιες.

ε) Σεροτονίνη

Το σύστημα της σεροτονίνης αποτελείται από νευρώνες που ευρίσκονται στο ουραίο τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους, που περιλαμβάνει τους ραχιαίους πυρήνες της ραφής. Οι νευρώνες αυτοί προβάλλουν διαχύτως στον εγκέφαλο και είναι ο πρωταρχικός στόχος φαρμάκων που δρούν κεντρικά για τη θεραπεία της παχυσαρκίας³². Η σεροτονίνη επιτείνει την αίσθηση του κορεσμού, γεγονός που έχει αποδειχθεί με σωρεία παρατηρήσεων, κατά τις οποίες η χορήγηση σεροτονίνης ή αγωνιστών της στον υποθάλαμο, σε πειραματόζωα αυξάνει το αίσθημα του κορεσμού: Όπως αναφέρθηκε, η χορήγηση της σιμπουτραμίνης, που είναι αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, προκαλεί ανορεξία και επιφέρει απώλεια βάρους³³. Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν επτά οικογένειες υποδοχέων σεροτονίνης και εξ αυτών ο υποδοχέας 5-HT_{2c} θεωρείται ο υπεύθυνος για την πρόκληση κορεσμού καθόσον η καταστροφή του, σε πειραματόζωα, προκαλεί αύξηση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους^{2,6}. Πρόσφατα δείχθηκε ότι η λεπτίνη αυξάνει το turnover της σεροτονίνης και ότι ένα μέρος της ανορεξιογόνου δράσης της λεπτίνης, οφείλεται στην αύξηση παραγωγής και δράσης της σεροτονίνης⁵. Είναι ενδιαφέρον ότι υποδοχείς σεροτονίνης εντοπίζονται και στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας, όπου η δράση της σεροτονίνης προάγει τον κορεσμό³⁵.

στ) Επεξεργασία των κεντρικών και περιφερικών σημάτων

Όπως ήδη ελέχθη ο πρώτος σταθμός εισόδου των περιφερικών σημάτων είναι ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου στον οποίο υπάρχουν α) οι νευρώνες που εκφράζουν τα ορεξιογόνα πεπτιδία

NPY και AGRP και β) νευρώνες που εκφράζουν τα ανορεξιογόνα πεπτιδία POMC και CART. Οι δύο αυτές ομάδες πεπτιδίων ανταγωνίζονται για την κατάληψη των υποδοχέων μελανοκορτίνης, MC3R και MC4R που ευρίσκονται στον παρακοιλιακό πυρήνα και στον πλάγιο υποθάλαμο⁵. Οι υποδοχείς της γκρελίνης εντοπίζονται στους νευρώνες που εκφράζουν NPY και AGRP, δηλώνοντας ότι η ορεξιογόνος επίδραση της ασκείται μέσω διέγερσης του NPY και του AGRP. Η πλειονότητα των νευρώνων που εκφράζουν POMC/CART και NPY/AGRP έχουν υποδοχείς λεπτίνης⁵, και αμφότεροι οι τύποι νευρώνων ρυθμίζονται από τη λεπτίνη, με αντίθετο τρόπο. Έτσι, οι νευρώνες NPY/AGRP αναστέλλονται από τη λεπτίνη και κατά συνέπεια ενεργοποιούνται σε καταστάσεις όπου η λεπτίνη είναι ελαττωμένη. Η έλλειψη επίσης ινσουλίνης φαίνεται ότι ενεργοποιεί αυτούς τους νευρώνες και υποδοχείς ινσουλίνης συγκεντρώνονται στον τοξοειδή πυρήνα. Αντίθετα καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη ινσουλίνη ή λεπτίνη, αναστέλλουν την έκφραση POMC και CART στον τοξοειδή πυρήνα και η χορήγηση αυτών των ορμονών μπορεί να προλάβει τις δράσεις αυτών των νευροπεπτιδίων.

Στη φάση νηστείας, η γαστρική έκκριση γκρελίνης αυξάνει με αποτέλεσμα να προκαλείται έκκριση αυξητικής ορμόνης, η οποία διεγείρει τη λιπόλυση και παρέχει υπόστρωμα ενέργειας για καταβολισμό. Η γκρελίνη διεγείρει επίσης τα νευροπεπτιδία NPY/AGRP να ανταγωνισθούν τις α-MSH/CART. Η επακόλουθη έλλειψη ανορεξιογόνου δράσης στους υποδοχείς MC4R προκαλεί αύξηση λήψης τροφής, και ελάττωση οξειδωσης του λίπους².

Αντίθετα στην κατάσταση αυξημένης λήψης τροφής, τα επίπεδα ινσουλίνης και λεπτίνης είναι αυξημένα, γεγονός που αυξάνει τη σύνθεση και επακόλουθη διάσπαση της υποθαλαμικής POMC στα θυγατρικά της πεπτιδία όπως η α-MSH, η οποία σε συνέργεια με την CART, δρουν στον υποδοχέα MC4R για να ελαττώσουν την όρεξη.

Όπως ήδη ελέχθη τα περιφερικά σήματα μετά τον τοξοειδή πυρήνα οδεύουν σε ένα δεύτερο επίπεδο, όπου ευρίσκεται ο παρακοιλιακός πυρήνας (παρά την 3^η κοιλιά) και η περιοχή του πλάγιου υποθαλάμου.

Οι περιοχές αυτές δέχονται άφθονη νευρώση από τους νευρώνες του τοξοειδούς NPY-AGRP και POMC/CART. Εκτός τούτων όμως σωρεία παρατηρήσεων συνηγορεί ότι στους πυρήνες αυτούς

συντίθενται ορεξιογόνα και ανορεξιογόνα πεπτιδία⁵. Η εκλυτική ορμόνη της φλοιοτρόπου ορμόνης (Corticotrophin Releasing Hormone, CRH) προκαλεί ανορεξία και ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, επιπλέον του κυρίου ρόλου της που είναι η ρύθμιση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Η εκλυτική ορμόνη της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, TRH, ελαττώνει την πρόσληψη τροφής, επιπλέον της διέγερσης του άξονα θυρεοειδούς. Η ωκυτοκίνη ελαττώνει επίσης την πρόσληψη τροφής, επί πλέον της ρύθμισης που ασκεί στη λειτουργία της μήτρας. Οι παρακοιλιακοί νευρώνες που περιέχουν τα ως άνω πεπτιδία, αποτελούν τον δεύτερο σταθμό ελέγχου μετά τον τοξοειδή πυρήνα, που είναι ο πρώτος και διεγείρονται από τη μελανοκορτίνη και CART, ενώ αναστέλλονται από το NPY/AGRP.

Εκτός των τριών αναφερθέντων πεπτιδίων στην περιοχή αυτή του εγκεφάλου παράγεται το ορεξιογόνο πεπτιδίο MCH, η σύνθεση του οποίου αυξάνει από την έλλειψη λεπτίνης και η δράση του είναι αντίθετη της ανορεξιογόνου δράσης που προκαλείται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων MC4 και CRH.

Δύο επί πλέον πεπτιδία παράγονται αποκλειστικά στον πλάγιο υποθάλαμο, στην αβέβαιη ζώνη και στην παραφαλίδιο περιοχή, τα οποία καλούνται υποκρετίνες 1 και 2 ή ορεξίνες A και B⁶.

Η κεντρική χορήγησή τους, σε πειραματόζωα, αυξάνει τη λήψη τροφής και προκαλεί διέγερση της συμπεριφοράς, ενώ απάλειψη του γονιδίου τους, σε ποντίκια προκαλεί ναρκοληψία, μια κατάσταση εμφάνισης ύπνου, σε στιγμές που φυσιολογικά δεν επέρχεται⁶.

Η έννοια αυτή της ύπαρξης ενός μοντέλου που αποτελείται από νευρώνες πρώτης και δεύτερης τάξης μέσα στο κύκλωμα της ενεργειακής ομοιόστασης, οπωσδήποτε χρειάζεται περισσότερη ερευνητική στήριξη. Οι νευρώνες που εδράζονται στον παρακοιλιακό πυρήνα, στην παραφαλίδιο ζώνη και στον πλάγιο υποθάλαμο προβάλλουν στον τοξοειδή πυρήνα, ενώ συγχρόνως δέχονται νευράξονες από αυτόν, γεγονός που δείχνει ότι δεν αποτελούν παθητικούς αποδέκτες πληροφοριών από τον τοξοειδή πυρήνα, αλλά τις επεξεργάζονται.

Γ. Το απαγωγό σύστημα

Το απαγωγό σύστημα της κεντρικής μονάδας επεξεργασίας συγχρονίζει την αποθήκευση με την κα-

τανάλωση ενέργειας και περιλαμβάνει α) το μηχανισμό που ρυθμίζει την όρεξη και τον κορεσμό, β) το αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπαθητικό/παρασυμπαθητικό και γ) τα τρία στοιχεία που συγκροτούν την ημερήσια κατανάλωση ενέργειας, ήτοι, την κατανάλωση ενέργειας ηρεμίας (βασικός μεταβολισμός), τη θερμική επίδραση της τροφής και την εθελουσία κατανάλωση ενέργειας (φυσική άσκηση).

α) Όρεξη/κορεσμός και ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας

Είναι προφανές ότι είτε το ποσόν της τροφής που καταναλίσκεται κατά τη διάρκεια ενός γεύματος είτε η συχνότητα των γευμάτων ή και αμφότερα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο ρύθμισης ώστε να διατηρείται ενεργειακή ομοιοστασία. Κύριος παράγοντας που καθορίζει το μέγεθος ενός γεύματος είναι ο κορεσμός, που είναι μία λειτουργία προκαλούμενη από νευροχημικά ερεθίσματα δημιουργούμενα κατά τη διάρκεια της λήψης τροφής τα οποία οδηγούν στον τερματισμό του γεύματος. Είναι προφανές ότι η απόφαση τερματισμού του γεύματος προκαλείται από αμοιβαία επίδραση υποθαλαμικών με περιφερικά ερεθίσματα³⁷. Αντίθετα η έναρξη της λήψης τροφής επηρεάζεται από εξωτερικούς και εσωτερικούς παράγοντες (π.χ. συγκινησιακοί παράγοντες, ώρα της ημέρας, παρουσία και γευστικότητα της τροφής, κ.ά.), ενώ ο τερματισμός της συνιστά μία λειτουργία που υπαγορεύεται μόνο από βιολογικούς παράγοντες.

Το μέγεθος του γεύματος φαίνεται ότι μπορεί να επηρεασθεί, καθόσον η κεντρική χορήγηση ΝΡΥ σε πειραματόζωα προκαλεί τη λήψη μεγάλων γευμάτων, ενώ αντίθετα ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί λεπτήνη προσλαμβάνουν μικρότερα γεύματα^{5,6}.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως ο υποθάλαμος είναι η κύρια περιοχή υποδοχής των λιπογόνων σημάτων, φαίνεται όμως ότι η αντίστοιχη περιοχή υποδοχής των σημάτων κορεσμού είναι ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας, ο οποίος ευρίσκεται στον προμήκη. Στον πυρήνα αυτό καταλήγουν σπλαγχοπροσαγωγές ίνες από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, οι οποίες οδεύουν με το προσωπικό, το γλωσσοφαρυγγικό και το πνευμονογαστρικό νεύρο. Οι ίνες αυτές, μετά την είσοδό τους στον προμήκη, πορεύονται στη μονήρη δεσμίδα για να απολήξουν στο μονήρη πυρήνα³¹. Στον πυρήνα αυτό καταλήγουν περιφερικά ενδοκρινικά σήματα (π.χ. χολοκυστοκινίνη, σεροτονί-

νη) και σπλαγχοπροσαγωγές ίνες οι οποίες μεταφέρουν μηχανικά και χημικά ερεθίσματα από το λεπτό έντερο και το στομάχι, τα οποία δημιουργούνται κατά την πέψη της τροφής.

Τα ερεθίσματα αυτά επιφέρουν τον τερματισμό της λήψης τροφής, και φαίνεται ότι η διεργασία αυτή επιτελείται στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και όχι στον υποθάλαμο.

Το ερώτημα είναι, ως εκ τούτου, με ποιο τρόπο η απάντηση του υποθαλάμου στα λιπογόνα σήματα συντονίζεται με τις πληροφορίες που προκαλούνται από τη λήψη τροφής και το μέγεθος του γεύματος. Φαίνεται ότι ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας παίζει έναν κεντρικό, συντονιστικό ρόλο καθόσον δέχεται και απαγωγές ίνες από τον παρακοιλιακό πυρήνα και τον πλάγιο υποθάλαμο, ενώ οι νευρώνες του εκφράζουν υποδοχείς MC4, λεπτίνης και νευρώνες POMC (η μόνη περιοχή του εγκεφάλου εκτός του τοξοειδούς πυρήνα που εκφράζει γονίδιο POMC), στοιχεία που δείχνουν ότι διαθέτει μια ενδογενή ικανότητα να αποκωδικοποιεί ενεργειακά σήματα.

Ως εκ τούτου ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας, που περιέχει ανάλογης σημασίας υποδοχείς με τον τοξοειδή πυρήνα, έγινε ο δεύτερος πόλος ρύθμισης της πρόσληψης τροφής και κατ' επέκταση της ενεργειακής ομοιοστασίας^{2,5,6}.

ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα έχουν συμμετρικά αντίθετους ρόλους στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας. Το συμπαθητικό είναι υπεύθυνο για την κατανάλωση ενέργειας με τη μορφή της θερμογένεσης προσαρμογής. Διάφορα απαγωγά σήματα όπως το κρύο και το stress, διεγείρουν άμεσα τον υπομέλανα τόπο, ο οποίος ενεργοποιεί το συμπαθητικό σύστημα. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα στέλνει ίνες στο φαιό λιπώδη ιστό που ευρίσκεται μέσα στους σκελετικούς μύς. Ο ιστός αυτός είναι πλούσιος σε β3-αδρενεργικούς υποδοχείς, οι οποίοι όταν ενεργοποιούνται αυξάνουν την παραγωγή θερμότητας, την κατανάλωση ενέργειας, μέσω ενεργοποίησης των διαζευκτικών πρωτεϊνών-1 (Uncoupling Protein-1, UCP-1) και πιθανώς των UCP-2 και UCP-3 και διεγείρουν τη λιπόλυση³⁸.

Κατ' αναλογία, κατά τη δίαιτα ή την εξωγενή χορήγηση λεπτίνης, ο παρακοιλιακός πυρήνας και ο πλάγιος υποθάλαμος στέλνουν απαγωγές ίνες προς τον υπομέλανα τόπο, οι οποίες διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα την

αύξηση κατανάλωσης ενέργειας στα μιτοχόνδρια η οποία συνεπάγεται αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και της παραγωγής θερμότητας³⁷. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνει επίσης την έκκριση της TSH και δι' αυτής την παραγωγή θυροειδικών ορμονών, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας ηρεμίας².

Ειδική μνεία πρέπει να γίνει για τους β3-αδρενεργικούς υποδοχείς, η ενεργοποίηση των οποίων από τη νοραδρεναλίνη προάγει τη λιπόλυση και αυξάνει τη θερμογένεση. Ένας πολυμορφισμός Trp64Arg των β-αδρενεργικών υποδοχέων έχει περιγραφεί ότι προκαλεί αύξηση σωματικού βάρους, αντίσταση στην ινσουλίνη και ελαττωμένη κατανάλωση ενέργειας³⁹.

Το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (πνευμονογαστρικό) ενέχεται στην αυξημένη αποθήκευση ενέργειας δρώντας διαμέσου της έκκρισης ινσουλίνης μετά από λήψη γλυκόζης. Από τον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο εκκινούν ανασταλτικές νευρικές ίνες οι οποίες φθάνουν στον ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου², με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του πνευμονογαστρικού. Η αυξημένη ακετοχολίνη, με τη σειρά της, δρά στους μουςκαρινικούς υποδοχείς των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Η διέγερση αυτών των υποδοχέων προκαλεί αποπόλωση των β-κυττάρων σε απάντηση στη γλυκόζη, η οποία τελικά καταλήγει σε υπερέκκριση ινσουλίνης. Η περίσσεια ινσουλίνης συμβάλλει στη σύνθεση και στη συσσώρευση λίπους.

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

α) Η κατανάλωση ενέργειας σε ηρεμία (βασικός μεταβολισμός) συνδέεται με το ποσόν της άλιπης μάζας του σώματος και αφορά 60-65% της ολικής ημερήσιας κατανάλωσης. Καταστάσεις όπως το stress, το ψύχος και η χορήγηση λεπτίνης αυξάνουν την κατανάλωση ενέργειας διαμέσου ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Όπως αναφέρθηκε το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας ηρεμίας διαμέσου των β2-αδρενεργικών υποδοχέων στους σκελετικούς μυς και των β3-αδρενεργικών υποδοχέων στο φαιό ιστό².

β) Θερμική επίδραση της τροφής αντανάκλα την αύξηση της παραγωγής θερμότητας δηλαδή την κατανάλωση οξυγόνου, η οποία προκαλείται κατά την πέψη της τροφής και καλύπτει 15% της ολικής κατανάλωσης ενέργειας. Αποτελείται από δύο στοιχεία, εκ των οποίων το ένα μπορεί να απο-

κλεισθεί από φάρμακα, όπως αυτά που αποκλείουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και το άλλο που δεν επηρεάζεται από φάρμακα. Η θερμική επίδραση της τροφής είναι αντιστρόφως ανάλογη προς το ποσόν του λίπους του σώματος, δηλαδή όσο το ποσόν λίπους αυξάνει, η θερμική επίδραση της τροφής ελαττώνεται⁴⁰.

γ) Η εθελουσία κατανάλωση ενέργειας (φυσική δραστηριότητα) κυμαίνεται από 5% έως 50% της ολικής ημερήσιας κατανάλωσης ενέργειας και εξαρτάται από το βαθμό της άσκησης. Η ενέργεια που καταναλίσκεται κατά τη φυσική δραστηριότητα αποτελείται από δύο στοιχεία την εθελουσία κίνηση/άσκηση και την ακουσία νευρική κινητικότητα του ατόμου. Το δεύτερο στοιχείο ποικίλλει και μπορεί να φθάσει ως 30% της ολικής κατανάλωσης ενέργειας και ενδέχεται να προστατεύει από την ανάπτυξη παχυσαρκίας σε ορισμένα άτομα. Η φυσική δραστηριότητα προκαλεί αύξηση της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος στους σκελετικούς μυς, με επακόλουθη αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας και του βασικού μεταβολισμού, ενώ συγχρόνως η παράλληλη έκκριση αυξητικής ορμόνης προκαλεί λιπόλυση, με τελικό αποτέλεσμα την απώλεια βάρους⁴¹.

ABSTRACT

Harsoulis F. Central nervous system control of food intake. Hell Jatr 2002, 68: 17 - 26.

The central nervous system control of food intake is based on an energy balance control circuit composed of an afferent system, an information integrative system and an efferent one. The afferent system comprises three different source hormones: insulin (from pancreas), leptin (from adipose tissue) and ghrelin (from stomach and duodenum). In the central nervous system, information is integrated in the ventromedial hypothalamus (ventromedial, arcuate and paraventricular nuclei and lateral hypothalamus) and the nucleus of the tractus solitarius. In the arcuate nucleus there are neurons expressing the feeding stimulating peptides NPY and AGRP (Agouti Related Protein) and neurons expressing the anorectic ones POMC (Proopiomelanocortin) and CART (Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript). These two peptide groups are antagonized for the occupation of the anorectic MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) receptors localized in the paraventricular nucleus and in the lateral hypothalamus. The feeding stimulating ghrelin acts on NPY and AGRP nervous

whereas leptin and insulin stimulate the POMC and CART neurons and inhibit the NPY and AGRP neurons. Neurons localized in the paraventricular nucleus, the parafornical zone and the lateral hypothalamus (and producing the anorectic peptides CRH, TRH and oxytocin and the feeding stimulating peptide MCH as well as the orexins A and B) project to the arcuate nucleus whilst they accept axons from it. Hypothalamic neurons are also influenced by noradrenergic and serotonergic fibers. The nucleus of the tractus solitarius accepts satiety signals from peripheral endocrine molecules (CCK, serotonin), from mechanical and humoral stimuli originating in the stomach and small intestine as well as impulses from paraventricular nucleus and the lateral hypothalamus. The efferent system synchronizes the energy storage with its expenditure and it comprises: a) the mechanism regulating the appetite and the satiety, b) the autonomic nervous system (sympathetic/parasympathetic) and c) the three elements constituting the daily energy expenditure (basic metabolic rate, specific dynamic action of food physical activity).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000, 404: 632-4.
2. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin N America* 2001, 30: 765-85.
3. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, et al. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neurosci* 1988, 11: 107-11.
4. Kahn SE, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993, 42: 1663-72.
5. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, 404: 661-71.
6. Kalra SP, Dube MG, Pu S, et al. Interacting appetite regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Reviews* 1999, 20: 68-100.
7. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 393: 372-425.
8. Hathout E, Sharkley J, Racine M, Ahn D, Mace JW, Saad ME. Changes in plasma leptin during the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 4545-8.
9. Sindelar D, Havel PJ, Seeley RJ, Winkinson CW, Woods SC, Schwartz MW. Low plasma leptin levels contribute to diabetic hyperphagia in rats. *Diabetes* 1999, 48: 1275-80.
10. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997, 387: 903-8.
11. Farooqi IS, Jebb SA, Langmark G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999, 341: 913-5.
12. Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996, 379: 63205.
13. Tataglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997, 272: 6093-6.
14. Clement K, Vaisse C, Lablon N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998: 392-401.
15. Lallone R, Ranganatham S, Kern PA, et al. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced patients. *Nat Genet* 1998, 19: 155-7.
16. Bjorkbaek C, Elmquist JK, Michl P. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology* 1998, 139: 3485-91.
17. Rodrigues AM, Radominski RB, Suplicy HDL, et al. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 1621-6.
18. Bjorkbaek C, Elmquist JK, Frantz JD, et al. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1998, 1: 619-25.
19. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999, 409: 656-60.
20. Cumming DE, Weigle DS, Frayo S, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *New Engl J Med* 2002, 346: 1623-30.
21. Liebowitz SF. Brain peptides and obesity. *Pharmacologic treatment. Obes Res* 1995, 3: 5735-5895.
22. Stephens TW, Basinsky M, Bristow PK, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995, 377: 530-4.
23. Ollmann M, Wilson BD, Yang YK, et al. Antagonism of central melanocortin receptor in vitro and in vivo by agouti related protein. *Science* 1997, 278: 135-8.
24. Thornton JE, Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology* 1997, 138: 5063-6.
25. Kristensen P, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998, 393: 72-6.
26. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997, 16: 303-6.
27. Huang QH, Hruby VJ, Tatro JB. Role of central melanocortins in endotoxin-induced anorexia. *Am J Physiol* 1999, 276: R864-71.
28. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel Ph. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000, 106: 253-62.
29. Fehma HL, Smalnik R, Kern W, et al. The melanocortin melanocyte-stimulating hormone/adrenocorticotropic (4-10) decreases body fat in humans. *J Clin Endo-*

- crinol Metab 2001, 86: 1144-8.
30. *Wisse BE, Schwartz MW.* Role of melanocortins in control of obesity. *Lancet* 2001, 358: 857-9.
31. *Nieuwenhuys R, Voogd J, Chrvan Huijen.* Το κεντρικό νευρικό σύστημα του ανθρώπου. Μετάφραση Α. Καραμανλίδη, 3η έκδοση Αφοι Κυριακίδη, Θεσ/νίκη, 1997.
32. *Χαρσούλης Φ.* Ο ρόλος των κεντρικών κατεχολαμινεργικών οδών στη ρύθμιση της όρεξης. Εις: Παχυσαρκία, Αθήνα: Έκδοση Ελλ. Ενδοκρινολογική Εταιρεία, 2001: 93-101.
33. *Bray GA, Greenway FL.* Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999, 20: 805-75.
34. *Luque C, Rey JA.* The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. *Eur J Pharmacol* 2002, 440: 119-28.
35. *Simansky KJ.* Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res* 1996, 73: 37-42.
36. *Sakurai T, Amemiya A, Ishii M.* Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and C-protein –coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998, 92: 573-85.
37. *Woods S, Seeley RJ, Porte D, Jr, Schwartz MW.* Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998, 280: 1378-83.
38. *Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI.* Receptor mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997, 100: 270-8.
39. *Walston J, Silver K, Bogardus C.* Time of onset of non-insulin dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β 3-adrenergic receptor gene. *N.Engl J Med* 1995, 333: 343-7.
40. *Segal KR, et al.* Independent effects of obesity and insulin resistance on postprandial thermogenesis in man. *J Clin Invest* 1992, 89: 824-33.
41. *DeLany JP, Lovejoy JC.* Energy expenditure. *Endocr Metab Clin North Am* 1996, 25: 831-46.

Αλληλογραφία:

Φ. Χαρσούλης
Καρόλου Ντηλ 3
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

F. Harsoulis
3, Ch. Diehl Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Θεραπεία της νόσου του Parkinson: παρόν και μέλλον

Σεβαστή Μποστταντζοπούλου

Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η σύγχρονη θεραπεία της νόσου του Parkinson αποβλέπει στη συμπτωματική αντιμετώπιση της νόσου, στη διόρθωση της βλάβης και στη νευροπροφύλαξη. Η συμπτωματική θεραπεία περιλαμβάνει την ενίσχυση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης, την τροποποίηση άλλων νευροδιαβιαστών και την νευροχειρουργική παρέμβαση. Η L-Dopa παραμένει το πιο αποτελεσματικό φάρμακο της συμπτωματικής θεραπείας

της νόσου. Οι χρόνιες όμως παρενέργειες της L-Dopa μειώνουν την χρησιμότητα της. Οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις, ιδιαίτερα ο ερεθισμός της ωχράς σφαίρας ή του υποθαλαμίου πυρήνα, βοηθούν στην μείωση των υπερκίνησιών λόγω της L-Dopa. Προς το παρόν οι θεραπευτικές προσεγγίσεις με σκοπό την νευροπροστασία βρίσκονται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 27 - 34

Η νόσος του Parkinson (NP) είναι μια συχνή νευροεκφυλιστική νόσος που χαρακτηρίζεται κλινικά από κινητική συμπτωματολογία (τρόμος ηρεμίας, βραδυκίνησια, δυσκαμψία, διαταραχή βάδισης και ισορροπίας), παθολογοανατομικά από την εκφύλιση της μέλαινας ουσίας στον εγκέφαλο και βιοχημικά από τη μείωση της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια. Στη νόσο παρατηρούνται επίσης μη κινητικά συμπτώματα (κατάθλιψη, άνοια, διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος) τα οποία είναι αποτέλεσμα της εκφύλισης άλλων περιοχών στον εγκέφαλο (υπομέλας τόπος, πυρήνες ραφής, σκελογεφυρικός πυρήνας κ.λπ.)¹.

Η αιτία της νόσου παραμένει ακόμα άγνωστη. Τα τελευταία όμως χρόνια έχουν αναγνωρισθεί αρκετοί παράγοντες που μπορούν να συμβάλουν στην εκφύλιση των νευρώνων της μέλαινας ουσίας. Στις κληρονομικές μορφές της νόσου, που είναι όμως μικρό ποσοστό, έχουν περιγραφεί διάφορα γονίδια²⁻⁴. Η σποραδική μορφή πιστεύεται ότι έχει παθογένεια πολυπαραγοντική, δηλ. η νόσος οφείλεται στην επίδραση ποικίλων περιβαλλοντολογικών παραγόντων σε άτομα με γενετική προδιάθεση⁵.

Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νό-

σου αποβλέπει: 1) στη συμπτωματική αντιμετώπισή της, 2) στη διόρθωση της βλάβης και 3) στη νευροπροφύλαξη (**Πίν. 1**).

Πίνακας 1. Θεραπευτική προσέγγιση νόσου Parkinson

- | |
|--|
| I. Συμπτωματική θεραπεία |
| A. Ενίσχυση ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης |
| 1. Αύξηση σύνθεσης ντοπαμίνης |
| 2. Αύξηση απελευθέρωσης ντοπαμίνης |
| 3. Αναστολή καταβολισμού ντοπαμίνης |
| 4. Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές |
| B. Τροποποίηση άλλων νευροδιαβιαστών |
| Γ. Νευροχειρουργική παρέμβαση |
| II. Προσέγγιση διορθωτική ή επανορθωτική της παθολογοανατομικής βλάβης |
| III. Νευροπροφυλακτική θεραπεία |

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ PARKINSON

Η συμπτωματική αντιμετώπιση της νόσου κατευθύνεται σε τρία επίπεδα: 1) ενίσχυση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης, 2) τροποποίηση άλλων νευροδιαβιαστών και 3) νευροχειρουργική παρέμβαση^{1,6}.

L-Dopa

Οι Κοτζιάς και συν.⁷ πρώτοι το 1967 χρησιμοποίησαν μεγάλες δόσεις L-Dopa σε παρκινσονικούς ασθενείς με εντυπωσιακά αποτελέσματα. Έκτοτε η L-Dopa παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της συμπτωματικής θεραπείας της νόσου. Τα αποτελέσματα είναι τόσο θεαματικά που είναι πια παραδεκτό ότι εάν ένας ασθενής δεν απαντά καθόλου στην L-Dopa τότε δεν πάσχει από NP.

Η L-Dopa χορηγείται μαζί με έναν περιφερικό αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης (βενζεραζίδη ή καρβιντόπα). Κυκλοφορεί είτε σε απλή μορφή με την οποία επιτυγχάνεται γρήγορη βελτίωση της κινητικότητας, είτε σε σκευάσματα βραδείας απελευθέρωσης που επιφέρουν παράταση της ημιπεριόδου ζωής της στο πλάσμα. Ο αρχικός όμως «μήνας του μέλιτος» με τη βελτίωση της συμπτωματολογίας τελειώνει μετά 3-5 χρόνια θεραπείας με την εμφάνιση σοβαρών παρενεργειών. Περίπου 60% των ασθενών εμφανίζει ενοχλητικές παρενέργειες μετά 5 έτη θεραπείας⁸. Υπολογίζεται ότι ασθενείς υπό θεραπεία με L-Dopa θα αναπτύξουν χρόνιες παρενέργειες σε ποσοστό 10% ανά έτος θεραπείας⁹. Οι παρενέργειες της μακροχρόνιας θεραπείας με L-Dopa είναι δύο ειδών: α) ακινητικά φαινόμενα και β) δυσκινησίες, υπερκινησίες (Πίν. 2)⁸. Οι ακριβής μηχανισμός πρόκλησής των δεν είναι γνωστός. Εμπλέκονται φαρμακοδυναμικοί και φαρμακοκινητικοί παράγοντες καθώς και η ίδια η εξέλιξη της νόσου^{10,11}.

Ένα άλλο πρόβλημα στη θεραπεία με L-Dopa είναι η εμφάνιση, καθώς η νόσος εξελίσσεται, συ-

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες της χρόνιας θεραπείας με L-Dopa

- | |
|---|
| A. Διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας (Ακινητικά φαινόμενα- Φαινόμενα off) |
| 1. Επιδείνωση στο τέλος της δόσης |
| 2. Αιφνίδια "off" και τυχαία "off" |
| 3. Yo-yo-ing |
| 4. Επεισοδιακή αδυναμία θεραπευτικής απάντησης |
| 5. Καθυστερημένη εμφάνιση καλής κινητικότητας |
| 6. Μειωμένη απάντηση στο τέλος της ημέρας |
| 7. Η θεραπευτική απάντηση ποικίλλει ανάλογα με τα γεύματα |
| 8. Αιφνίδια παροδική ακινησία (freezing) |
| B. Δυσκινησίες- Υπερκινησίες |
| 1. Δυσκινησίες στην αιχμή της δόσης (χορεία, βαλλισμός) |
| 2. Διφασικές δυσκινησίες (χορεία, δυστονία) |
| 3. Δυστονία στην φάση "off" |
| 4. Μυοκλόνος |
| 5. Ταυτόχρονη εμφάνιση δυσκινησιών και παρκινσονισμού |

μπτωμάτων τα οποία δεν απαντούν στο φάρμακο. Τέτοια συμπτώματα είναι η διαταραχή ισορροπίας, το «πάγωμα», η δυσαρθρία, η δυσφαγία, η σιελόρροια και οι διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (δυσκοιλιότητα, εφίδρωση, υπόταση κ.λπ.)¹².

Τέλος ένα σημαντικό ερώτημα που δημιουργήθηκε τα τελευταία χρόνια είναι κατά πόσο η L-Dopa είναι τοξική για τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Έχει αποδειχθεί in vitro ότι η L-Dopa και η ντοπαμίνη είναι ιδιαίτερα τοξικές και καταστρέφουν την αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων των ντοπαμινεργικών νευρώνων¹³⁻¹⁵. Τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους συγκλίνουν στην μη αποδοχή της τοξικότητας της L-Dopa¹³⁻¹⁵. Πάντως παραμένει ακόμα κάποια αβεβαιότητα ως προς την νευροτοξική δράση της L-Dopa.

ΑΜΑΝΤΑΔΙΝΗ

Η αμανταδίνη έχει χρησιμοποιηθεί από παλιά στη θεραπεία της NP. Χορηγούμενη από το στόμα στα αρχικά στάδια βελτιώνει όλα τα συμπτώματα της νόσου στο 75% των ασθενών^{6,16}. Η βελτίωση κυμαίνεται από 12% έως 90%^{6,16}. Προκαλεί αύξηση της απελευθέρωσης της αποθηκευμένης στις τελικές συνάψεις της μελαινοραβδωτής οδού ντοπαμίνης, αναστολή της επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης και μικρή αντιχολινεργική δράση^{6,16}. Τελευταία βρέθηκε ότι τροποποιεί την ευαισθησία των NMDA υποδοχέων και δρα ως ανταγωνιστής τους¹⁷. Στη δράση της αυτή αποδίδεται η βελτίωση που επιφέρει στις διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας (ακινητικά φαινόμενα και δυσκινησίες) χορηγούμενη είτε από το στόμα είτε ενδοφλέβια σε προχωρημένα στάδια της νόσου^{18,19}.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΜΑΟ

Η σελεγιλίνη είναι ένας μη αναστρέψιμος εκλεκτικός αναστολέας της MAO-B²⁰. Μειώνει το ρυθμό διάσπασης της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητά της²⁰. Έτσι αρχικά χορηγήθηκε σε παρκινσονικούς ασθενείς που ήταν ήδη σε θεραπεία με L-Dopa ως συμπλήρωμα της αντιπαρκινσονικής αγωγής. Βελτίωση παρουσίαζε το 50-70% των ασθενών με ποσοστό βελτίωσης που κυμαίνονταν από 36% μέχρι 85%^{21,22}. Πρώτος ο Birkmayer το 1985 ανακοίνωσε την πιθανή νευροπροφυλακτική δράση της σελεγιλίνης όταν διαπίστωσε ότι οι παρκινσονικοί ασθενείς που έπαιρο-

ναν σελεγιλίνη είχαν αυξημένη επιβίωση σε σύγκριση με αυτούς που δεν έπαιρναν. Αυτή η κλινική παρατήρηση καθώς και τα πειραματικά δεδομένα που έδειξαν ότι η σελεγιλίνη προστατεύει τα πειραματόζωα από την τοξική δράση του MPTP και περιορίζει τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών αποτέλεσαν το έναυσμα για να σχεδιασθούν μελέτες με στόχο την αξιολόγηση της νευροπροφυλακτικής δράσης του φαρμάκου. Η μεγάλη μελέτη DATATOP αρχικά έδωσε σοβαρές ενδείξεις νευροπροφυλακτικής ικανότητας της σελεγιλίνης²³. Στη συνέχεια η ανάλυση της «wash in» και «wash out» δράσης του φαρμάκου έδειξε ότι η επίδραση της σελεγιλίνης ήταν μόνο συμπτωματική²⁴. Μια νέα μελέτη (Sindepar Study) ενισχύει την άποψη ότι η σελεγιλίνη ασκεί και νευροπροστατευτική δράση εκτός της συμπτωματικής²⁵. Παρ' όλο που η αντιπαράθεση σχετικά με τη δράση της σελεγιλίνης συνεχίζεται, η μακροχρόνια χρήση της αποδεικνύει ότι η δράση της είναι κυρίως συμπτωματική^{26,27}. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα η πιθανή νευροπροστατευτική δράση της σελεγιλίνης δεν οφείλεται μόνο στην αναστολή του ενζύμου MAO-B, αλλά φαίνεται ότι ασκεί αντιοξειδωτική και αντιαποπτωτική δράση^{6,28}. Αποτρέπει τη μείωση του δυναμικού της μεμβράνης των μιτοχονδρίων και επάγει την έκφραση ορισμένων αντιαποπτωτικών γονιδίων όπως του γονιδίου της υπεροξειδικής δισμουτάσης, της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, του c-jun και του bcl-2^{6,28}.

Ένα άλλο φάρμακο, που είναι επίσης αναστολέας του ενζύμου MAO-B και έχει χορηγηθεί είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με L-Dopa είναι το rasagiline²⁹.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΚΑΤΕΧΟΛ-Ο-ΜΕΘΥΛΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗΣ (COMT)

Η COMT είναι ένα ενδοκυττάριο ένζυμο που βρίσκεται σ' όλα τα όργανα. Η μεθυλίωση της L-Dopa στην περιφέρεια από το ένζυμο αυτό σε 3-ο-μεθυλντόπα μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Η εντακαπώνη αποτελεί εκλεκτικό αναστρέψιμο αναστολέα του ενζύμου COMT. Η χορήγηση εντακαπώνης μαζί με L-Dopa επιφέρει παράταση του χρόνου ημισείας ζωής της L-Dopa κατά 60-70% και αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη περίπου 42-65% με αποτέλεσμα την καθυστέρηση πτώσης των επιπέδων της L-Dopa στο πλάσμα και την παράταση της δράσης της. Επιπλέον επιτυγχάνεται μείωση των επιπέδων της 3-ο-μεθυλντόπα

κατά 45%³⁰. Στις μεγάλες μελέτες σε ασθενείς που εμφάνιζαν επιδείνωση στο τέλος της δόσης η προσθήκη εντακαπώνης επέφερε παράταση του χρόνου καλής κινητικότητας μετά από κάθε δόση L-Dopa περίπου 30-70 min (δηλ, αύξηση 1-2 ώρες σ' όλη τη διάρκεια της ημέρας)^{31,32}. Επίσης μειώθηκε η καθημερινή δόση της L-Dopa κατά 16-30%^{31,32}. Οι Lee και συν.³³ σε μια πρόσφατη μελέτη αναφέρουν ότι οι ασθενείς είχαν τα ίδια καλά αποτελέσματα ανεξάρτητα του γονοτύπου της COMT που χρησιμοποιήθηκε.

Πιθανολογείται ότι η πρώιμη χρήση L-Dopa μαζί με αναστολέα COMT στα αρχικά στάδια της νόσου θα μειώσει την εμφάνιση των χρόνιων παρενεργειών της L-Dopa επειδή θα επιφέρει σταθεροποίηση των επιπέδων ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Οι μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη θα επιβεβαιώσουν ή θα αποκλείσουν την πιθανότητα αυτή.

ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Μια μεγάλη ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη νόσο Parkinson είναι οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές οι οποίοι ασκούν τη φαρμακολογική τους δράση ενεργοποιώντας απευθείας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη 5 παλιοί αγωνιστές (βρωμοκρυπτίνη, λυσουρίδη, πιριβεδίλη, περγολίδη και απομορφίνη) και 3 νέοι (ροπινιρόλη,πραμιπεξόλη και καμπεργολίνη).

Οι αγωνιστές διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη συγγένειά τους προς τους διάφορους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, ως προς την δράση τους σε άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα και ως προς την ημιπερίοδο ζωής τους³⁴⁻³⁶ (Πίν. 3). Οι περισσότεροι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές είναι εκλεκτικοί D₂ (D₃) αγωνιστές. Κανένας από αυτούς δεν ενεργοποιεί όλους τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς (D₁-D₅) όπως η ντοπαμίνη¹. Στο σύνολό τους

Πίνακας 3. Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

	D1	D2	D3	t _{1/2} (ώρες)
Βρωμοκρυπτίνη	-	++	++	3-8
Λισουρίδη	+	++	;	1-7
Πιριβεδίλη	+	+++	;	2
Περγολίδη	+	++	+++	3-27
Απομορφίνη	++	+++	;	45 min
Πραμιπεξόλη	-	++	++++	8-12
Ροπινιρόλη	-	++	++++	4-6
Καμπεργολίνη	-	+++	;	65+

οι αγωνιστές παρουσιάζουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα σε σύγκριση με την L-Dopa.^{1,6} Τα πλεονεκτήματα είναι τα εξής: 1) δρουν απευθείας στους υποδοχείς στο ραβδωτό σώμα παρακάμπτοντας την εκφυλισμένη μελαινοραβδωτή οδό, 2) δεν χρειάζονται ενζυμική μετατροπή, 3) έχουν μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής στο ραβδωτό σώμα, 4) δεν υφίστανται ανταγωνισμό από τα αμινοξέα της τροφής κατά την δίοδο τους από το έντερο ή τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, 5) υπάρχει η δυνατότητα παρεντερικής χορήγησης μερικών αγωνιστών, 6) έχουν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης διακυμάνσεων της συμπτωματολογίας και δυσκινησιών και 7) πιθανολογείται ότι έχουν νευροπροφυλακτική δράση. Τα μειονεκτήματά τους είναι: 1) η μικρότερη αποτελεσματικότητά τους σε σύγκριση με την L-Dopa, 2) η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και 3) το υψηλό κόστος τους^{1,6}.

Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές χορηγούνται είτε ως μονοθεραπεία στα αρχικά στάδια της νόσου είτε σε συνδυασμό με την L-Dopa τόσο στα αρχικά όσο και στα προχωρημένα στάδια της νόσου. Παλιές και πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων στα αρχικά στάδια της νόσου³⁷⁻³⁹. Επιπλέον φάνηκε ότι 50% των ασθενών μπορούν να παραμείνουν στη μονοθεραπεία με αγωνιστή για 3 χρόνια και πάνω από 30% για 5 χρόνια⁴⁰. Οι αγωνιστές χρησιμοποιούνται στα προχωρημένα στάδια της νόσου πάντα σε συνδυασμό με την L-Dopa για την ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Με την συνδυασμένη αγωγή παρατηρείται βελτίωση στα κύρια σημεία της νόσου, μείωση της διάρκειας της «off» φάσης και σε αρκετές περιπτώσεις μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης της L-Dopa^{1,6,8,36}.

Η ταυτόχρονη χορήγηση L-Dopa μαζί με ένα αγωνιστή στα αρχικά στάδια της νόσου προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα. Τα δυο φάρμακα δρουν συνεργικά και επιτυγχάνεται καλή θεραπευτική απάντηση με μικρότερη δόση L-Dopa. Επιπλέον φαίνεται ότι το κύριο πλεονέκτημα της συνδυασμένης θεραπείας είναι η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της μακροχρόνιας λήψης L-Dopa. Σε 3 πρόσφατες μακροχρόνιες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών φάνηκε ότι οι ασθενείς που άρχισαν θεραπεία με ντοπαμινεργικό αγωνιστή (ακόμα και εάν αργότερα πήραν L-Dopa) είχαν μειωμένη εμφάνιση ακινητικών φαινομένων και δυσκι-

νησιών⁴⁰⁻⁴³.

Ο καθένas ντοπαμινεργικός αγωνιστής έχει μερικές δικές του ιδιαιτερότητες. Η λισουριδία επειδή είναι υδατδιαλυτή μπορεί να χορηγηθεί υποδοριώς^{1,6,8}. Έχει επίσης δράση στο σεροτονινεργικό σύστημα. Η πιριβεδίλη βοηθά τον τρόπο λόγω της ελαφράς αντιχολινεργικής της δράσης⁴³. Η καμπεργολίνη έχει την μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής και χορηγείται μια φορά την ημέρα^{1,6,8}.

Η απομορφίνη είναι ένας ισχυρός ντοπαμινεργικός αγωνιστής. Χορηγούμενη υποδοριώς έχει ταχεία έναρξη (68min) και βραχεία διάρκεια δράσης (40-90 min)^{1,6,8}. Βελτιώνει όλα τα συμπτώματα της νόσου όπως η L-Dopa. Χορηγείται είτε σε μεμονωμένες υποδόριες ενέσεις για να ξεπεράσουν οι ασθενείς τα ακινητικά επεισόδια, είτε σε επαναλαμβανόμενες ενέσεις είτε σε συνεχή έγχυση με αντλία^{44,45}. Τελευταία δοκιμάζονται και άλλοι τρόποι χορήγησης της απομορφίνης (ρινική, υπογλώσσια, ενδοφλέβια). Όλοι οι αγωνιστές έχουν ορισμένες ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρεντερικές διαταραχές, υπόταση, ψυχιατρικές εκδηλώσεις, ερυθρομελαλγία κ.λ.π. Μια ξεχωριστή παρενέργεια των εργοταμινικών αγωνιστών (βρωμοκρουπίνη, περγολίδη, καμπεργολίδη) είναι η πνευμονική και οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση. Τα τελευταία χρόνια πολλοί ερευνητές αναφέρουν την εμφάνιση έντονης ημερήσιας υπνηλίας και επικίνδυνων αιφνίδιων επεισοδίων ύπνου (sleep attacks) με την χρήση των αγωνιστών⁴⁶.

Το ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια στρέφεται στην αναζήτηση νευροπροφυλακτικής δράσης από τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές. Πιθανολογείται ότι οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές έχουν αντιοξειδωτική δράση, δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες και αυξάνουν την επιβίωση των νευρώνων μετά από χορήγηση MPTP/MPP και 6-OHDA⁴⁶⁻⁴⁷. Σε δύο νέες κλινικές μελέτες, με την ροπινιρόλη και την πρραμιπεξόλη, χρησιμοποιώντας SPECT και PET αντίστοιχα για την παρακολούθηση των ασθενών, βρέθηκε ότι υπάρχει μια τάση για επιβράδυνση της απώλειας της μέλαινας ουσίας στους ασθενείς αυτούς^{48,49}.

Η έρευνα στον τομέα των ντοπαμινεργικών αγωνιστών συνεχίζεται και μελλοντικά προβλέπεται η χορήγηση εκλεκτικών αγωνιστών, ή συνδυασμού ενός D₁ και ενός D₂ αγωνιστή και η χρήση νέων αγωνιστών με παρατεταμένη διάρκεια δράσης ή με εναλλακτικούς τρόπους χορήγησης. Ήδη δοκιμάσθηκε στην κλινική πράξη ένας καινούργιος αγωνιστής που χορηγείται διαδερμικά⁵⁰.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΆΛΛΩΝ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΩΝ

Διάφορα φάρμακα που τροποποιούν τους άλλους νευροδιαβιβαστές εκτός της ντοπαμίνης έχουν δοκιμασθεί με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Το L-threo-DOPS, που θεωρείται πρόδρομη ουσία της νοραδρεναλίνης, χορηγήθηκε για τις διαταραχές βάδισης. Οι ανταγωνιστές των γλουταμινεργικών υποδοχέων δοκιμάστηκαν για τις δυσκινησίες (tepracemide, ριλουζόλη, λαμοτριγίνη). Δοκιμάστηκαν επίσης ανταγωνιστές των A2A υποδοχέων της αδενοσίνης, και αγωνιστές των cannabinoid υποδοχέων (nabilone)^{1,6}. Τέλος ο επαναλαμβανόμενος (επί 10 ημέρες) διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός αναφέρεται σε μια μελέτη ότι προκάλεσε βελτίωση της συμπτωματολογίας.

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Την τελευταία δεκαετία το ενδιαφέρον στράφηκε και προς τη νευροχειρουργική προσέγγιση της νόσου. Χρησιμοποιούνται δυο κατηγορίες χειρουργικών επεμβάσεων: οι καταστροφικές επεμβάσεις (ωχροτομή και θάλαμοτομή) και οι επεμβάσεις διέγερσης εν τω βάθει δομών του εγκεφάλου (ωχρά σφαίρα, θάλαμος και υποθάλαμος πυρήνας)^{1,6}. Η χειρουργική παρέμβαση στον θάλαμο (ειδικότερα στον πυρήνα Vim) είναι αποτελεσματική μόνον στον τρόμο^{1,51}. Η ωχροτομή βελτιώνει τα συμπτώματα της νόσου και κυρίως υποχωρούν οι δυσκινησίες. Σε μια μακροχρόνια παρακολούθηση (>10 ετών) 13 ασθενών με ωχροτομή η δόσολογία των ντοπαμινεργικών φαρμάκων χρειάστηκε να αυξηθεί χωρίς όμως την επανεμφάνιση δυσκινησιών^{1,51,52}. Οι περισσότεροι ασθενείς όμως είχαν προϊούσα επανεμφάνιση της βραδυκινησίας και αύξηση των επεισοδίων παγώματος.

Ο εν τω βάθει ερεθισμός, σε μερικές ανοιχτές μελέτες και σε μια διπλή τυφλή μελέτη, της έσω μοίρας της ωχράς σφαίρας ή του υποθαλάμιου πυρήνα επέφερε βελτίωση της συμπτωματολογίας και μείωση των ακούσιων κινήσεων. Τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα με τον ερεθισμό του υποθαλάμιου πυρήνα⁵³⁻⁵⁵.

Παρ' όλο που αυξάνει ο ενθουσιασμός για τις χειρουργικές επεμβάσεις, ειδικότερα για τη διέγερση του υποθαλάμιου πυρήνα υπάρχουν πολλές δυσκολίες στην εφαρμογή τους και πολλά ερωτήματα αναπάντητα. Επιπρόσθετα εκτός από τις παρενέργειες που έχουν σχέση με την εγχείρηση (αιμορραγία, ισχαιμία) υπάρχουν προβλήματα και με τον ίδιο τον ερεθιστή (μετατόπισή του, φλεγμονή). Η διάρκεια της μπαταρίας είναι περιορισμένη και

πρέπει να αλλάζεται κάθε 2-5 χρόνια. Επίσης επειδή δεν υπάρχει ακόμα μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αναδύονται προβληματισμοί ως προς την εμφάνιση ψυχικών και νοητικών διαταραχών μετά τις επεμβάσεις αυτές⁵³⁻⁵⁵.

Διορθωτική και επανορθωτική προσέγγιση της παθολογοανατομικής βλάβης

Τα τελευταία χρόνια μετά από επιτυχημένα πειράματα σε ζώα δοκιμάστηκαν στους παρκινσονικούς ασθενείς μεταμοσχεύσεις είτε μυελού επινεφριδίου είτε εμβρυϊκών μεσεγκεφαλικών κυττάρων στο ραβδωτό σώμα. Στην αυτομεταμόσχευση μυελού επινεφριδίων το επίπεδο βελτίωσης που αναφέρθηκε στις πρώτες μελέτες δεν επιβεβαιώθηκε από τις επόμενες. Επιπλέον νεκροτομικά ευρήματα έδειξαν ότι τα κύτταρα του μοσχεύματος δεν επιβιώνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα^{1,6,5}. Έτσι η μέθοδος αυτή έχει εγκαταλειφθεί.

Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον εστιάζεται στις μεταμοσχεύσεις εμβρυϊκών μεσεγκεφαλικών κυττάρων. Στις αρχικές ανοιχτές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών αναφέρεται βελτίωση της συμπτωματολογίας που διαρκούσε 13 μήνες και ταυτόχρονα αύξηση της πρόσληψης ντοπαμίνης (μελέτη με PET) στην περιοχή του μοσχεύματος^{1,6}. Στη πρώτη διπλή τυφλή μελέτη μόνο οι ασθενείς που είχαν ηλικία μικρότερη των 60 ετών παρουσίασαν βελτίωση κυρίως στην φάση off⁵⁶. Ένα χρόνο μετά την εγχείρηση παρατηρήθηκε κατά 40,3% αύξηση της πρόσληψης ντοπαμίνης στο PET. Το πρόβλημα που δημιουργήθηκε ήταν η επανεμφάνιση δυστονίας και δυσκινησιών στο 15% των ασθενών οι οποίες δεν υποχώρησαν και μετά την διακοπή της L-Dopa. Οπότε τα αποτελέσματα της μεθόδου θεωρούνται μάλλον αρνητικά.

Η ανακάλυψη ότι εμβρυϊκά αρχέγονα κύτταρα (και πιθανόν μεσεγγυματικά αρχέγονα κύτταρα) έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε νευρώνες και νευρογλοία άνοιξε νέους ορίζοντες στη θεραπεία της νόσου^{57,58}.

Τέλος γίνεται προσπάθεια γονιδιακής προσέγγισης της νόσου. Αυτήν τη στιγμή δύο γονιδιακές στρατηγικές ερευνώνται για τις σποραδικές μορφές, η μια αποβλέπει στην αποκατάσταση της παραγωγής ντοπαμίνης χορηγώντας στο ραβδωτό σώμα γονίδια των ενζύμων που συνθέτουν ντοπαμίνη και η άλλη αποβλέπει στην επιβράδυνση της εκφύλισης με μεταγωγή των γονιδίων των αυξητικών παραγόντων ή των αντιαποπτωτικών μορίων⁵⁹.

ΝΕΥΡΟΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα τελευταία χρόνια αυξήθηκαν σημαντικά οι γνώσεις μας γύρω από τους παθογενετικούς μηχανισμούς του θανάτου των κυττάρων της μέλαινας ουσίας. Αυτοί είναι το οξειδωτικό stress, η διεγερτοτοξικότητα, η διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων, η φλεγμονή, η διαταραχή των νευροτροφικών παραγόντων και η ενεργοποίηση των μηχανισμών της απόπτωσης.

Η νευροπροφυλακτική θεραπεία αποβλέπει στην επιβράδυνση ή στην παύση της παθολογικής διεργασίας και στη διατήρηση της ακεραιότητας των κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη και είναι προγραμματισμένα να εκφυλισθούν^{60,61}.

Προς το παρόν όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις με σκοπό την νευροπροστασία βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό επίπεδο. Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες που αναστέλλουν το οξειδωτικό stress έχουν δοκιμασθεί πειραματικά και κλινικά με αμφίβολα αποτελέσματα (βιταμίνη Ε, βιταμίνη C, β-καροτένιο, σελεγγιλίνη, γλουταθειόνη)^{2,6,60,61}. Επειδή στη ΝΡ υπάρχει μια γλουταμινεργική υπερδραστηριότητα διάφορες φαρμακευτικές ουσίες δοκιμάστηκαν για την καταστολή της διεγερτοτοξικότητας (MK 801, λαμοτριγίνη, ριλουζόλη, αναστολείς σύνθεσης NO, αμανταδίνη)^{1,6,61,62}. Επειδή στην μέλαινα ουσία των ασθενών βρέθηκαν ενεργοποιημένα νευρογλοιακά κύτταρα και αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης 1, ιντερφερόνης και TNF σε φάση πειραματικών μελετών βρίσκεται μια σειρά ουσιών όπως αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 και διάφορες immunophilin ligands (κυκλοσπορίνη, FK506)^{1,63}. Ενθαρρυντικά πειραματικά αποτελέσματα έδωσε η χορήγηση νευροτροφικών παραγόντων όπως των BDNF, EGF, NT-3, NT-4 και NT-5. Ειδικότερα ο GDNF παρατείνει την επιβίωση των ντοπαμινεργικών κυττάρων in vitro. Επιπλέον αυξάνει το μέγεθος των κυττάρων και την πυκνότητα των ινών σε πειραματοζώα με ταυτόχρονη βελτίωση της συμπτωματολογίας^{1,64}.

Έχει βρεθεί ότι στη μέλαινα ουσία των ασθενών υπάρχει μείωση της δραστηριότητας του συμπλέγματος I της αναπνευστικής αλυσού των μιτοχονδρίων. Το συνένζυμο Q₁₀ (που ενισχύει την οξειδωτική φωσφορυλίωση) σε μια πρόσφατη διπλή τυφλή μελέτη επέφερε επιβράδυνση της εξελισσόμενης κινητικής διαταραχής σε ασθενείς με αρχικό στάδιο νόσου⁶⁵.

Τέλος επειδή ο θάνατος των κυττάρων επέρχεται πιθανότητα με τον μηχανισμό της απόπτωσης η παρέμβαση στα διάφορα στάδια της απόπτωσης

ίσως βοηθήσει στην προφύλαξη των νευρώνων που έχουν επιβιώσει. Σε ερευνητικό στάδιο βρίσκονται μελέτες με διάφορες αντιαποπτωτικές ουσίες όπως κυκλοσπορίνη Α, η μινοκυκλίνη και το σύστημα BCl₂.

Η έρευνα, στο θέμα της νευροπροστασίας της νόσου του Parkinson συνεχίζεται και ελπίζουμε ότι σύντομα θα βρεθούν ουσίες οι οποίες θα επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου.

ABSTRACT

Bostantjopoulou S. Treatment for Parkinson's disease: present and future. Hell Iatr, 2002, 68: 27 - 34.

The current treatment for Parkinson's disease focuses on control of symptoms of the disease, on neural restoration and on neuroprotection. Strategies for symptomatic control includes enhancement of dopaminergic neurotransmission, modulation of other neurotransmitters within the basal ganglia and neurosurgery. L-Dopa remains the most effective symptomatic agent. However its benefits are limited because of dopa-related complications. Surgical interventions, especially deep brain stimulation of globus pallidus or subthalamic nucleus, smooth out levodopa-induced dyskinesias. At the present time there are no sufficient data to recommend any specific regimen for neuroprotection.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tinter R, Jankovic J. Treatment options for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2002, 15: 467-6.
2. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the a-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997, 276: 2045-7.
3. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Papadimitriou A, et al. Clinical features of Parkinsonian patients with the a-synuclein (G209A) mutation. *Mov Disord* 2001, 16: 1007-13.
4. Kitada T, Tasakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998, 392: 605-8.
5. Mizuno Y, Ikebe S, Hattori N, et al. Etiology of Parkinson's disease. In: Watts R., Koller W, eds. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill Companies Inc 1997: 161-82.
6. Jankovic J, Marsden CD. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998: 191-220.
7. Cotzias GC, VonWoert M, Schiffer CM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967: 374-9.

8. *Fahn S.* Medical treatment of Parkinson's disease. *J. Neurol* 1998; 245 [suppl 3]: P15-24.
9. *Poewe W.* Clinical aspects of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1994, 44 (Suppl 6): S6-9.
10. *Sage J, Mark M.* Basic mechanisms of motor fluctuations. *Neurology* 1994, 44 (Suppl 6): S10-4.
11. *Obeso J, Rodriguez-Oroz M, Chana P, et al.* The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000, 55 (Suppl 4): S13-20.
12. *Jankovic J.* Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002, 58 (Suppl 1): S19-32.
13. *Fahn S.* Is levodopa toxic? *Neurology* 1996, 47 (suppl 3): S184-95.
14. *Melamed E, Offen D, Shirvan A, Zin I.* Levodopa-an exotoxin or a therapeutic drug? *J Neurol* 2000, 247 [Suppl 12]: 135-9.
15. *Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, et al.* Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov. Disord* 1999, 14: 911-3.
16. *Kulisevsky J, Tolosa E.* Amantadine in Parkinson's disease. In Koller WC, Paulson G, eds. *Therapy of Parkinson's Disease*. New York: Marcel Dekker Inc. 1990: 143-60.
17. *Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, et al.* Aminoadamantanes as NMDA receptors antagonists and antiparkinsonian agents: preclinical studies. *Neurosci Biobehavior Rev* 1997, 21: 455-68.
18. *Snow BJ, MacDonald L, Meanley D, et al.* The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000, 23: 82-5.
19. *Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Georgiadis G, et al.* Amantadine sulfate infusion effect on N30 somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002, 25: 115-8.
20. *Heinonen H, Lammintausta R.* A review of the pharmacology of selegiline. *Acta Neurol Scand* 1991, 84: 44-54.
21. *Heinonen EH, Rinne UK.* Selegiline in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1989, 80: 103-11.
22. *Κατσαρού Ζ, Μποσταντζοπούλου Σ, Μεντενόπουλος Γ.* Η θεραπευτική επίδραση της σελεγιλίνης σε προχωρημένη νόσο του Parkinson. *Ελλην Ιατρ* 1989, 55: 380-4.
23. *Parkinson Study Group.* Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989, 321: 1364-71.
24. *Olanow CW, Calne D.* Does selegiline monotherapy in Parkinson's disease act by symptomatic or protective mechanisms? *Neurology* 1991, 42:13-26.
25. *Olanow CW, Hauser RA, Ganger L, et al.* The effect of deprenyl and levodopa on the progression of signs and symptoms in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995, 38: 771-7.
26. *Parkinson Study Group.* Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's in DATATOP subject not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996, 39: 29-36.
27. *Parkinson Study Group.* Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996, 39: 37-45.
28. *Koller W.* Neuroprotection for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998, 44 (Suppl 1): S155-9.
29. *Rabey JM, Sagi J, Huberman M, et al.* Rasagiline mesylate a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol* 2000, 23: 324-30.
30. *Ruottinen HM.* Rinne UK COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 1998, 245 [Suppl 3]: P25-34.
31. *Kiebert K., Hubble J.* Benefits of COMT inhibitors in levodopa-treated parkinsonian patients. *Neurology* 2000, 55 (Suppl 4): S42-5.
32. *Heikkinen H, Nutt J.G, Lewitt PA, et al.* The effects of different repeated doses of entacapone on the pharmacokinetics of L-Dopa and on the clinical response to L-Dopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001, 24: 150-7.
33. *Lee, MS, Kim HS, Cho EK, et al.* COMT genotype and effectiveness of entacapone in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Neurology* 2002, 58: 564-8.
34. *Perachon S, Schwartz JC, Sokoloff P.* Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D1, D2 and D3 receptors. *Eur J Pharmacol* 1999, 366: 293-300.
35. *Uitti R, Ahlskog JE.* Comparative review of dopamine receptor agonists, in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 1996, 5: 369-88.
36. *Hubble JP.* Long-term studies of dopamine agonists. *Neurology* 2002, 58 (Suppl 1): S42-50.
37. *Olanow CW.* The role of dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 2002, 58 (Suppl 1): S33-41.
38. *Parkinson Study Group.* Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease: a randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997, 278: 125-30.
39. *Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, et al.* Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5 year levodopa-controlled study. *Mov Disord* 1998, 13: 39-45.
40. *Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al.* A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000, 342: 1484-91.
41. *Parkinson Study Group.* Pramipexole versus levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled study. *JAMA* 2000, 284: 1931-8.
42. *Rinne UK, Bracco R, Chouza A, et al.* Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind, levodopa controlled trial. *Drugs* 1998, 55 (Suppl): 23-30.
43. *Mentenopoulos G, Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Logothetis J.* Piribedil therapy in Parkinson's disease. Use of the drug in the retard form. *Clin Neuropharmacology*

- 1989, 12: 23-8.
44. Μποσταντζοπούλου Σ., Κατσαρού Ζ., Παπαγιαννόπουλος Σ., Κάζης Α. Η αντιμετώπιση των ακινητικών φαινομένων της νόσου του Parkinson με απομορφίνη. *Ελλην Ιατρ* 2000, 66: 259-62.
 45. Hughes A, Lees A, Stern G. The motor response to sequential apomorphine in Parkinson's fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54: 358-60.
 46. Schapira A. Neuroprotection and dopamine agonists. *Neurology* 2002, 58 (Suppl 1): S9-18.
 47. Yoshioka M., Tanaka K. Miyazaki I, et al. The dopamine agonist cabergoline provides neuroprotection by activation of the glutathione system and scavenging free radicals. *Neuroscience Research* 2002: 259-67.
 48. Marek K, Seibyl J, Shoulson I, et al. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole versus levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002, 287: 1653-61.
 49. Whone A, Remy P, Dans M, et al. The REAL-PET study: slower progression in early Parkinson's disease treated with ropinirole compared to L-Dopa. *Neurology* 2002, 58: A82-3.
 50. Metman L, Gillespie M, Farmer C, et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001, 24: 163-9.
 51. Lang A. Surgery for Parkinson's disease a critical evaluation of the state of art *Arch Neurol* 2000, 47: 1118-23.
 52. Lang A, Duff J, Saint Cyr J, et al Post ventral medial thalamotomy in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999, (Suppl 2): 28-41.
 53. Limousin-Dowsey P, Pollak P, Van Blercom J, et al. Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 1992, 246 (Suppl 2): 42-5.
 54. Olanow C, Brin M, Obeso J. The role of deep brain stimulation as a surgical treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 2000, 55 (Suppl 6): S60-6.
 55. Deuschl G, Fogel W, Hahne M, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol* 2002, 249 [Suppl 3]: 36-9.
 56. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001, 344: 710-9.
 57. Storch A, Schwartz J. Neural stem cells in Parkinson's disease. *J Neurol* 2002, 249 (Suppl 3): 30-2.
 58. Gerlach M, Braak H, Hartmann A, et al. Current state of stem cell research for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002, 249 (Suppl 3): 33-5.
 59. Muramatsu S, Wang L, Ikeguchi K. Recombinant adeno-associated viral vectors bring gene therapy for Parkinson's disease closer to reality. *J Neurol* 2002, 249 (Suppl 2): 36-40.
 60. Koller W. Neuroprotection for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998, 44 (Suppl 1) 155-9.
 61. Olanow CW, Schapira A. Neuroprotection in Parkinson's disease. In Bar PK, Beal MF, eds. *Neuroprotection in CNS disease*. New York Marcel Dekker Inc 1997: 425-45.
 62. Beal FM. Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Ann Neurol* 1998, 44 (Suppl 1): S110-4.
 63. Hirsch EC, Hunot S, Damier P, Faucheux B. Glia cells and inflammation in Parkinson's disease: a role in neurodegeneration? *Ann Neurol* 1998, 44 (Suppl 1): S115-20.
 64. Grondin, Gash DM. Glia cell line- derived neurotrophic factor (GDNF): a drug candidate for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 1998, 245 (Suppl 3): 35-42.
 65. Shults CN, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2002, 59: 1541-50.
- Αλληλογραφία:*
 Σ. Μποσταντζοπούλου
 Πλ. Ναυαρίνου 9
 546 22 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 S. Bostantzopoulou
 9, Pl. Navarinou
 546 22 Thessaloniki
 Greece

Νεότερες ινσουλίνες στη θεραπευτική του σακχαρώδη διαβήτη

Δημήτριος Θ. Καραμήτσος

Διαβητολογικό Κέντρο Β' Προπαιδευτικής Κλινικής ΑΠΘ,
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Τα ανάλογα ινσουλίνης προκύπτουν από μικρές τροποποιήσεις του μορίου της ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης. Διακρίνονται σε βραχείας (Insulin Lispro, Insulin Aspart) και παρατεταμένης δράσης (Insulin Glargin, Insulin Detemir). Σε ορισμένους ασθενείς οι μικρές διαφορές της φαρμα-

κοινητικής των ινσουλινών αυτών μπορεί να αποβούν χρήσιμες. Πάντως καλά ρυθμισμένοι ασθενείς με τις κλασικού τύπου ινσουλίνες δεν πρέπει να αλλάζουν σχήμα ινσουλίνης με τα διάφορα ανάλογα ινσουλίνης.
Ελλην Ιατρ 2002, 68: 35 - 37

Από το 1922 που πρωτοεφαρμόστηκε η ινσουλίνη στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) ακολούθησαν συνεχείς προσπάθειες για να επιτευχθεί άριστη χημική καθαρότητα των ινσουλινικών σκευασμάτων. Η αντιγονικότητα των σκευασμάτων ινσουλίνης είχε σχέση αφενός μεν με τις ξένες προς το μόριο της ινσουλίνης πρωτεϊνικές προσμίξεις, αφετέρου με την ίδια την ινσουλίνη που είχε ζωική προέλευση. Η βόεια ινσουλίνη διέφερε από την ανθρώπινη σε τρία αμινοξέα και η χοίρεια σε ένα. Αν και με τη χοίρεια ινσουλίνη τα προβλήματα από αλλεργίες ή ινσουλιναντοχή ήταν εξαιρετικά σπάνια, κυκλοφόρησαν οι ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και εκτόπισαν στις περισσότερες χώρες-και στην Ελλάδα- τις ζωϊκές ινσουλίνες¹.

Η εφαρμογή στην πράξη των ανθρώπινου τύπου ινσουλινών δεν επέτυχε να αλλάξει ριζικά το μέσο επίπεδο ρύθμισης του διαβήτη. Το χρονοδιάγραμμα της φαρμακοκινητικής της ταχείας απορρόφησης ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης δεν είναι παρόμοιο με την ενδογενώς εκκρινόμενη ινσουλίνη στα φυσιολογικά άτομα. Για την ακρίβεια είναι μακρότερης διάρκειας δράσης-με αποτέλεσμα υπο-

γλυκαιμίες- ενώ η αιχμή της μέγιστης απορρόφησης της είναι μικρότερη από ό,τι απαιτείται για να μη δημιουργείται μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

Από την άλλη πλευρά οι ινσουλίνες μακράς ή ενδιάμεσης διάρκειας δράσης έχουν το μειονέκτημα είτε της ασταθούς απορρόφησης είτε της δημιουργίας αιχμής απορρόφησης που τις κάνουν να είναι όχι πάντα ιδανικές για κάλυψη των νυκτερινών αναγκών σε ινσουλίνη.

Αποτέλεσμα των παραπάνω μειονεκτημάτων ήταν η στροφή της έρευνας σε μικρές τροποποιήσεις του μορίου της ινσουλίνης, ώστε να προκύψουν ινσουλίνες χωρίς τα μειονεκτήματα των ανθρώπινου τύπου σκευασμάτων. Οι ινσουλίνες αυτές αποκαλούνται γενικώς ανάλογα ινσουλίνης. Σήμερα έχουν παρασκευαστεί δύο ινσουλίνες ταχείας (και βραχείας) δράσης και δύο παρατεταμένης δράσης.

ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ

Εδώ υπάγονται οι ινσουλίνες Lispro (Humalog®) και Aspart (Novorapid®). Κοινά χαρακτηριστικά έχουν την άμεση απορρόφηση από το σημείο της ένεσης- λόγω της ταχείας διάσπασης των εξαμε-

ρών μορφών ινσουλίνης σε μονομερείς- και την υψηλή αιχμή απορρόφησης². Η ινσουλίνη Lispro δημιουργήθηκε με την προσθήκη λυσίνης και προλίνης στις θέσεις B28 και B29. Η ινσουλίνη Aspart δημιουργήθηκε με την αντικατάσταση ενός μορίου προλίνης με ασπαρτικό οξύ στη θέση B28. Η ινσουλίνη Humalog διαρκεί κατά τι λιγότερο της Noverapid η οποία διατηρεί κάποια επίπεδα στο αίμα και μετά την τέταρτη ώρα³. Για πρακτικούς λόγους μπορεί και οι δύο αυτές ινσουλίνες να θεωρούνται τετράωρης διάρκειας. Πολλοί τις θεωρούν καταλληλότερες για χρήση τους με αντλία συνεχούς έγχυσης, δεδομένου ότι δεν εμφανίζουν εύκολα κρυστάλλωση μέσα στα σωληνάκια χορήγησής τους. Με τα ταχείας δράσης ανάλογα επιτυγχάνεται κατά τι καλύτερη ρύθμιση της γλυκόζης αν καλύπτεται καλά η βασική (basal) ινσουλίνη⁴. Για παράδειγμα η HbA1c ήταν κατά 0,3 εκατοστιαίες μονάδες μικρότερη σε ομάδα ασθενών με ινσουλίνη Lispro έναντι ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης⁵. Ωστόσο και με την ινσουλίνη Lispro έχει αναφερθεί απορρύθμιση του μεταβολισμού λόγω κρυστάλλωσης της ινσουλίνης στους σωληνίσκους χορηγησής της⁶. Τα ταχείας δράσης ανάλογα είναι κατάλληλα για να χορηγούνται πριν από το μεσημβρινό γεύμα σε σχήματα τριών ενέσεων. Οι άλλες δύο ενέσεις βέβαια πρέπει να είναι μίγματα ινσουλίνης ταχείας (ή ανάλογο ταχείας) και ενδιάμεσης δράσης. Δεν πρέπει να χορηγούνται σε σχήματα τεσσάρων ενέσεων γιατί δεν καλύπτουν καλά τα μεσοδιαστήματα των γευμάτων, εφόσον τα τελευταία δεν καλύπτονται όλα από τη βασική ινσουλίνη που χορηγείται προ του ύπνου. Σε σχήματα πολλαπλών ενέσεων μπορεί να χρησιμοποιηθούν μόνο αν γίνονται ανά 12ωρο ενέσεις βραδείας ή ενδιάμεσης διάρκειας ινσουλίνης (σχήματα πέντε ενέσεων το 24ωρο). Τα ταχέως δρώντα ανάλογα ινσουλίνης επιτυγχάνουν καλύτερες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης από ό,τι η ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη⁷. Το μίγμα ινσουλίνης Aspart με NPH επιτυγχάνει λίγο καλύτερες μεταγευματικές τιμές και από το μίγμα Lispro με NPH⁸. Η παρατήρηση αυτή πρέπει πάντως να επιβεβαιωθεί και με άλλες εργασίες.

Οι υπογλυκαιμίες είναι λιγότερες με τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσεως π.χ. με την ινσουλίνη Humalog αναφέρεται ότι ήταν 30% λιγότερες⁵. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλία, οι απορρυθμίσεις από διακοπή χορήγησης ινσουλίνης επέρχονται ταχύτερα με τα ανάλογα ινσουλίνης, λόγω της μικρότερης διάρκειας δράσης τους.

Πρακτικό πλεονέκτημα με αυτά τα ανάλογα είναι ότι μπορεί να χορηγούνται υποδορίως αμέσως πριν ή και μετά το γεύμα. Η τελευταία δυνατότητα μπορεί να αποβεί χρήσιμη σε άτομα με απρόβλεπτη πρόσληψη τροφής.

ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΒΡΑΔΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ

Εδώ υπάρχουν οι ινσουλίνες Glargin (Lantus®) και Detemir. Η τελευταία δεν έχει κυκλοφορήσει ακόμη. Η ινσουλίνη Lantus δημιουργήθηκε από την τοποθέτηση ενός μορίου γλυκίνης στη θέση A21 και δύο μορίων αργινίνης στη θέση B30 του μορίου της ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης. Το ανάλογο ινσουλίνης που προέκυψε έχει 24ωρη δράση χωρίς τη δημιουργία ιδιαίτερης αιχμής απορρόφησης, με αποτέλεσμα μικρότερες πιθανότητες νυχτερινής υπογλυκαιμίας⁹. Προτείνεται να χρησιμοποιείται σε σχήματα 4 ενέσεων (με 3 ενέσεις ανθρώπινου τύπου ταχείας ινσουλίνης ή με 3 ενέσεις βραχείας δράσης ανάλογων ινσουλίνης) καθώς και σε συνδυασμένη θεραπεία με σουλφονουλιδίες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2¹⁰. Το pH του διαλύματος είναι όξινο και γι' αυτό η ένεση είναι περισσότερο αισθητή. Δεν εμφανίζει διαφορές στο ρυθμό απορρόφησης της σε διάφορα σημεία ένεσης (χέρια, κοιλιά, μηρούς)¹¹.

Η ινσουλίνη Detemir δημιουργήθηκε με την αντικατάσταση ενός μορίου θρεονίνης στη θέση B30 με μυριστικό οξύ. Η ινσουλίνη αυτή δεσμεύεται χαλαρά με λευκώματα και αποδεσμεύεται βραδέως, οπότε έχει μακρά δράση¹². Με την ινσουλίνη Detemir η ρύθμιση της γλυκόζης με το κριτήριο της HbA1c είναι παρόμοια, αλλά η συχνότητα υπογλυκαιμιών αναμένεται να είναι μικρότερη. Συγκρινόμενη με την NPH η Detemir έχει μικρότερες πτώσεις της γλυκόζης τη νύχτα και χαμηλότερη τιμή γλυκόζης το πρωί δηλαδή δεν συμβαίνει εύκολα το φαινόμενο της αυγής που οφείλεται σε ηπατική παραγωγή γλυκόζης (Selam JL. Oral presentation in EASD 2002. Προσωπική επικοινωνία). Υπάρχει όμως η πληροφορία ότι θα χρειάζονται περισσότερες μονάδες ινσουλίνης, οπότε η θεραπεία θα είναι μάλλον ακριβότερη.

Από τα τέσσερα ανάλογα ινσουλίνης δεν έχει κυκλοφορήσει ακόμη η ινσουλίνη Detemir. Η χρησιμοποίηση των ανάλογων ινσουλίνης σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης δεν έχει εγκριθεί προς το παρόν. Υπάρχουν πάντως ανακοινώσεις για τη χρησιμοποίηση της Ινσουλίνης Lispro χωρίς επιπτώσεις στα έμβρυα¹³.

Τα ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης έχουν

χρησιμοποιηθεί και σε μίγματα με ΝΡΗ, μάλιστα αναμένεται σύντομα να κυκλοφορήσουν και στη χώρα μας.

Συμπερασματικά τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης καθώς και τα ανάλογα παρατεταμένης δράσης μπορεί να αποβούν χρήσιμα στην καθημερινή πρακτική, αρκεί η χρησιμοποίησή τους να γίνει ορθολογικά και με εξατομίκευση. Μικρές διαφορές στη φαρμακοκινητική μιας ινσουλίνης μπορεί να αποβούν χρήσιμες σε μερικούς ασθενείς ή επιβλαβείς σε άλλους. Τέλος δεν πρέπει να επιχειρείται μεταβολή του χρησιμοποιούμενου τύπου ινσουλίνης, αν το σχήμα που χρησιμοποιείται αποδίδει χωρίς συχνές ή σοβαρές υπογλυκαιμίες και με καλές μετρήσεις γλυκόζης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

ABSTRACT

Karamitsos D. Insulin analogues in diabetes mellitus treatment. *Hell Iatr* 2002, 68: 35 - 37.

Insulin analogs are produced after minor modifications of human insulin molecule. They belong to two groups from the point of view of insulin action. The fast (short) acting insulins (Humalog, Novorapid) and the long acting insulins (Lantus, Detemir). The minor differences in pharmacokinetic of insulin analogs can be proved useful in a number of patients. Patients in a reasonable diabetes control with human insulin they have no need to change their regimen to insulin analogs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καραμήτσος Δ. Ιστορία της ινσουλίνης. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1996, 9: 79-93.
2. DeFelippis MR, Bakaysa DL, Bell MA, et al. Preparation and characterization of a cocrystalline suspension of [LysB28,ProB29]-human insulin analogue. *J Pharm Sci* 1998, 87: 170-6.
3. Roach P, Woodworth JC. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin*

Pharmacokinet 2002, 41: 1043-57.

4. Heller SR. Insulin analogues. *Curr Med Res Opin* 2002, 18 Suppl 1: s40-7.
5. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997, 46: 440-3.
6. Wolpert HA, Faradji RN, Bonner-Weir S, Lipes MA. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation. *BMJ* 2002, 25, 324: 1253.
7. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002, 19: 317-21.
8. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Ostergaard A, Kolendorf K, Madsbad S. Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25: 883-8.
9. Campbell RK, White JR, Levien T, Baker D. Insulin glargine. *Clin Ther* 2001, 23: 1938-57.
10. Standl E. Insulin analogues - state of the art. *Horm Res* 2002, 57 Suppl 1: 40-5.
11. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzahls R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000, 23: 813-9.
12. Kaku K. Insulin detemir (NN304)] *Nippon Rinsho* 2002, 60 Suppl 9: 511-5.
13. Scherbaum WA, Lankisch MR, Pawlowski B, Somville T. Insulin Lispro in pregnancy – retrospective analysis of 33 cases and matched controls. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002, 110: 6-9.

Αλληλογραφία:

Δ. Καραμήτσος
Αγγελάκη 25
546 21 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D. Karamitsos
25, Aggelaki Str.
546 21 Thessaloniki
Greece

Φαρμακογενετική: Νεότερα δεδομένα και κλινικές εφαρμογές

Αντώνης Γούλας¹, Λιάνα Φιδάνη²

¹ Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Α.Π.Θ.

² Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Α.Π.Θ.

Περίληψη. Αντικείμενο της Φαρμακογενετικής, είναι η μελέτη της ανταπόκρισης των ασθενών στη φαρμακοθεραπεία, σε σχέση με την ύπαρξη μεταλλάξεων – πολυμορφισμών στο γενετικό τους υλικό. Μέχρι σήμερα έχουν χαρακτηριστεί αρκετές μεταλλάξεις σε ανθρώπινα γονίδια, οι οποίες επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα ή/και την τοξικότητα ορισμένων φαρμάκων, ενώ η αναζήτηση νέων αποτελεί ένα δραστήριο πεδίο έρευνας. Ο τρόπος με τον οποίο πολυμορφισμοί στο DNA διαμορφώνουν την ανταπόκριση ενός οργανισμού στη

φαρμακοθεραπεία, εκδηλώνεται μέσω της μεταβολής της έκφρασης ή της δομής γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες καθορίζουν τη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική ή το βιολογικό πλαίσιο μέσα στο οποίο δρα ένα φάρμακο. Η διακρίβωση τέτοιων σχέσεων αναμένεται να οδηγήσει σε καλύτερο σχεδιασμό της δοσολογίας, γεγονός μεγάλης σημασίας, ιδιαίτερα για φάρμακα μικρού θεραπευτικού εύρους.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 38 - 45

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος Φαρμακογενετική χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1959, από τον Γερμανό γενετιστή F. Vogel, για να περιγράψει την ύπαρξη γενετικών διαφορών που σχετίζονται με τη δράση των φαρμάκων¹. Ήδη από τη δεκαετία του '40, είχε προταθεί, από τον Garrot, ότι κληρονομήσιμες διαφορές στις οδούς βιομετατροπής των φαρμάκων θα μπορούσαν να εκδηλωθούν ως διαφορετικοί φαινότυποι ανταπόκρισης στη φαρμακοθεραπεία, κατά τρόπο ανάλογο με αυτόν των μεταβολικών νοσημάτων². Κατά τη δεκαετία του '50, μελέτες επάνω στον μεταβολισμό του αντιφυματικού φαρμάκου ισονιαζίδη, οδήγησαν στην ανακάλυψη ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν το φάρμακο μπορούσαν να κατανεμηθούν σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς, σύμφωνα με την ταχύτητα απομάκρυνσης του φαρμάκου από τον οργανισμό. Η ανάλυση της κληρονομής των δύο φαινοτύπων – γρήγορου

και αργού μεταβολισμού – έδειξε ότι συντελείται σύμφωνα με μεντελικά πρότυπα, με τον αργό μεταβολισμό του φαρμάκου να αντιστοιχεί σε αυτοσωμικό υποτελή χαρακτήρα. Στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι αυτός οφειλόταν στην ύπαρξη μιας μετάλλαξης στο γονίδιο του ηπατικού ενζύμου N-ακετυλάση, η οποία καθιστούσε το ένζυμο λιγότερο αποτελεσματικό³.

Γονιδιακές μεταλλάξεις οι οποίες είναι σταθερές και εμφανίζονται με συχνότητα > 1% σε ένα πληθυσμό, ονομάζονται γενετικοί πολυμορφισμοί. Στην πιο απλή μορφή τους, οφείλονται στην αντικατάσταση μιας μόνο βάσης στο DNA και ονομάζονται *πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphisms - SNPs)*. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα, ένας SNP εμφανίζεται κατά μέσο όρο σε κάθε 1900 βάσεις⁴. Ένας άλλος τύπος πολυμορφισμού αντιστοιχεί στην αυξομείωση, σε έναν πληθυσμό, του αριθμού των διαδοχικών επαναλήψεων ορισμένων

ακολουθιών βάσεων του DNA και ονομάζεται *μεταβλητός αριθμός διαδοχικών επαναλήψεων (variable number of tandem repeats - VNTR)*⁵.

Σήμερα είναι γνωστοί πολλοί γενετικοί πολυμορφισμοί οι οποίοι επηρεάζουν την ανταπόκριση των ασθενών σε συγκεκριμένα φάρμακα, μεταβάλλοντας είτε τη φαρμακοκινητική είτε τη φαρμακοδυναμική τους. Η κλινική σημασία αυτού του φαινομένου είναι ότι, στην έκταση που η ανταπόκριση των ασθενών σε ορισμένα φάρμακα είναι γενετικά καθορισμένη, ο προσδιορισμός των αντίστοιχων γονότυπων μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερο σχεδιασμό της δοσολογίας (εξατομίκευση δόσης), με αποτέλεσμα βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν το φάρμακο έχει μικρό θεραπευτικό εύρος. Στην περίπτωση της ισονιαζίδης, οι ασθενείς που μεταβολίζουν γρήγορα το φάρμακο απαιτούν υψηλότερες ή συχνότερες δόσεις από αυτούς που το μεταβολίζουν αργά. Οι τελευταίοι είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, λόγω αυξημένης συγκέντρωσης του φαρμάκου στον οργανισμό τους και γι' αυτό πρέπει να τους χορηγούνται μικρότερες δόσεις.

2. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται, εξ ορισμού, πολυμορφισμοί που εντοπίζονται σε γονίδια των οποίων τα πρωτεϊνικά προϊόντα συμμετέχουν στις διαδικασίες απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απομάκρυνσης των φαρμάκων. Ακολουθεί μια συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων πολυμορφισμών που είναι σήμερα γνωστοί. Η επιλογή τους είναι ενδεικτική και έγινε με βασικό κριτήριο το κλινικό ενδιαφέρον που παρουσιάζουν.

2.1. Γονίδια CYP

Τα γονίδια *CYP* κωδικοποιούν περισσότερους από 30 τύπους κυτοχρώματος P450, που είναι τα κατ'εξοχήν υπεύθυνα ένζυμα για τον οξειδωτικό μεταβολισμό των φαρμάκων (αντιδράσεις βιομετατροπής φάσης I). Οι περισσότεροι πολυμορφισμοί έχουν εντοπιστεί στο γονίδιο του κυτοχρώματος CYP2D6, το οποίο συμμετέχει στο μεταβολισμό του 25 %, περίπου, των γνωστών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων β-αναστολέων, αντιαρρυθμικών, αντιυπερτασικών, αντικαταθλιπτικών, αντιψυχωτικών και οπιοειδών αναλγητικών⁶. Σήμερα

είναι γνωστά περισσότερα από 50 αλληλόμορφα του γονιδίου, τα οποία διαμορφώνουν μια μεγάλη ποικιλία φαινοτύπων στον πληθυσμό⁷. Πλήρης απουσία ή ελαττωμένη δραστηριότητα του CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες με έναν από τους παρακάτω μηχανισμούς: 1) με ελαττωμένο μεταβολισμό πρώτης δόσης (π.χ. βραδυκαρδία από αυξημένη συγκέντρωση μετοπρολόλης), 2) με ανεπαρκή μεταβολισμό και αύξηση της συγκέντρωσης στο ήπαρ (π.χ. ηπατοτοξικότητα από περεξιλίνη) και 3) με μεταβολική αναδιανομή (π.χ. μεθαιμοσφαιριναιμία από φαινακετίνη). Το κυτόχρωμα CYP2C19 είναι υπεύθυνο, μεταξύ άλλων, για τον μεταβολισμό του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (S)-μεφαιντοΐνη, των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (μαζί με το CYP2D6), ορισμένων βαρβιτουρικών και του αναστολέα αντλίας πρωτονίων, την ομεπραζόλη, καθώς και για την ενεργοποίηση των ανθελονοσιακών προφαρμάκων προγουανίλη και χλωροπρογουανίλη⁶. Έχουν χαρακτηριστεί δύο αλληλόμορφα του *CYP2C19*, το m_1 και το m_2 , τα οποία παράγουν αδρανή ένζυμα και οδηγούν στην εκδήλωση φαινοτύπων ελαττωμένου μεταβολισμού⁸. Ανεπιθύμητες δράσεις που σχετίζονται με την παρουσία των m_1 και m_2 αλληλομόρφων περιλαμβάνουν την εκδήλωση νευροτοξικότητας μετά από χορήγηση μεφαιντοΐνης και παράταση της καταπραΰντικής δράσης της διαζεπάμης⁹. Πολυμορφισμοί με κλινικό ενδιαφέρον έχουν επίσης περιγραφεί στα γονίδια των κυτοχρωμάτων CYP2C9¹⁰, CYP1A2¹¹ και CYP3A4¹².

2.2. Γονίδιο TPMT

Το γονίδιο *TPMT* κωδικοποιεί το ένζυμο μεθυλοτρανσφεράση των θειοπουρινών (TPMT), το οποίο συμμετέχει στο μεταβολισμό της 6-μερκαπτοπουρίνης και της πρόδρομης ένωσης της, της αζαθειοπρίνης, οι οποίες χρησιμοποιούνται ως ανοσοκατασταλτικά και ως κυταροτοξικά φάρμακα στη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας¹³. Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον οκτώ διαφορετικά αλληλόμορφα, τα οποία σχετίζονται με μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα σε ένα ποσοστό περίπου 10 % των ατόμων ευρωπαϊκής καταγωγής, ενώ ένα άτομο στα 300 δεν παρουσιάζει ανιχνεύσιμη δραστηριότητα¹⁴. Τα πιο κοινά απαντώμενα αλληλόμορφα είναι τα *TPMT*2*, *TPMT*3A* και *TPMT*3C*. Ασθενείς με ανεπαρκή δραστηριότητα του TPMT διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο ανάπτυξης θανατηφόρου μυελοτοξικότητας, λόγω αυξημένης συγκέντρωσης θειογουανινονουκλεοτι-

δίων και απαιτούν ελάττωση της δόσης μέχρι και 90 % για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών¹⁵. Αντίθετα, η αποτελεσματική θεραπεία ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, οι οποίοι είναι ομοζυγώτες για τα φυσιολογικά (wild-type) αλληλόμορφα, συχνά απαιτεί προσαρμογή της δόσης προς υψηλότερες τιμές¹⁶.

2.3. Γονίδιο DPD

Η αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD), καταλύει την αδρανοποίηση του αντικαρκινικού φαρμάκου 5-φθοριουρακίλη, το οποίο χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση συμπαγών όγκων όπως ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του παχέος εντέρου. Η μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση δραστηκών μεταβολιτών της 5-φθοριουρακίλης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αιματοποιητική, νευρολογική και γαστρεντερική τοξικότητα¹⁷. Έχουν αναφερθεί 17 πολυμορφισμοί που συσχετίζονται με χαμηλή δραστηριότητα της DPD¹⁸. Ένας από αυτούς τους πολυμορφισμούς, μια αντικατάσταση γουανίνης από αδενίνη (G → A), στη θέση συρραφής (splice) του εξωνίου 14, ανιχνεύεται στο 50 % των αλληλομόρφων που παράγουν μη λειτουργικές πρωτεΐνες. Ένα 3 % του πληθυσμού είναι ετεροζυγώτες, ενώ το ποσοστό των ομοζυγωτών για μη φυσιολογικά αλληλόμορφα είναι περίπου 0,1 %¹⁹.

2.4. Γονίδια UGT

Η υπεροικογένεια γονιδίων *UGT* κωδικοποιεί ένα μεγάλο αριθμό ισομορφών του ενζύμου UDP-γλυκουρονοδωλοτρανφεράση (*UGT*), οι οποίες καταλύουν αντιδράσεις βιομετατροπής της φάσης II²⁰. Η υπεροικογένεια χωρίζεται σε δύο οικογένειες, την *UGT1* και την *UGT2*. Ένας πολυμορφισμός VNTR, που αφορά στον αριθμό των TA επαναλήψεων στον προαγωγέα του γονιδίου *UGT1A1*, οδηγεί σε μειωμένη έκφραση του ενζύμου *UGT1A1* και έχει συσχετιστεί με αυξημένη τοξικότητα μετά από θεραπεία με το αντινεοπλασματικό φάρμακο ιρινοτεκάνη²¹. Ο ίδιος πολυμορφισμός έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις χολερυθρίνης στο αίμα (σύνδρομο Gilbert)²².

2.5. Γονίδια GST

Η υπεροικογένεια γονιδίων *GST* περιλαμβάνει 22 τουλάχιστον γονίδια που κωδικοποιούν ισομορφές του ενζύμου S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης (*GST*)²³. Οι *GST* καταλύουν αντιδράσεις σύζευξης

της γλουταθειόνης με ενδογενείς και εξωγενείς ηλεκτρονιόφιλες ενώσεις και συμμετέχουν, όπως και οι *UGT*, στις αντιδράσεις βιομετατροπής της φάσης II. Τα γονίδια *GST* επιδεικνύουν υψηλό βαθμό πολυμορφισμού, ο οποίος έχει συσχετιστεί με μειωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ορισμένα αντικαρκινικά φάρμακα όπως η αδριαμυκίνη, η σισπλατίνη, η μελφαλάνη και η ετοποσίδη^{24,25}, αλλά και με βελτιωμένη ανταπόκριση στην προεδνιζόνη, σε παιδιά που υπόκεινται σε θεραπεία για οξείες λεμφοβλαστικές λευχαιμίες²⁶. Η απάλειψη του γονιδίου *GST-T1* σε ομοζυγωτία, έχει συσχετιστεί με θανατηφόρο τοξικότητα της εντατικής χημειοθεραπείας στην παιδική οξεία μυελοειδή λευχαιμία²⁷, ενώ ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο *GST-P1* αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εκδήλωσης δευτερογενούς οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας μετά από μακροχρόνια χημειοθεραπεία για άλλους τύπους καρκίνου²⁸.

2.6. Γονίδια ABC

Η οικογένεια γονιδίων *ABC* (*ATP-binding cassette*) περιλαμβάνει οκτώ τουλάχιστον γονίδια που κωδικοποιούν ATP-εξαρτώμενες διαμεμβρανικές αντλίες εκροής, όπως η P-γλυκοπρωτεΐνη και οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με την ανθεκτικότητα στην πολυφαρμακία (*MRPs*), οι οποίες είναι υπεύθυνες για την απομάκρυνση φαρμάκων από τα κύτταρα²⁹. Ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο *ABCB1* (*MDR1*) έχει ως αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα έκφρασης της P-γλυκοπρωτεΐνης και συνεπακόλουθη αύξηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης στο αίμα μετά από *per os* χορήγηση του φαρμάκου³⁰. Εκτός από το *ABCB1*, έχουν περιγραφεί πολυμορφισμοί και στα γονίδια *MRP1* και *MRP2* που ενδέχεται να επηρεάζουν την απόκριση σε αντικαρκινικά φάρμακα³¹.

3. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ

ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Οι πολυμορφισμοί αυτής της κατηγορίας εντοπίζονται σε γονίδια τα οποία είτε κωδικοποιούν πρωτεΐνες-στόχους των φαρμάκων, είτε διαμορφώνουν, με τον ένα ή με τον άλλο τρόπο, το περιβάλλον μέσα στο οποίο τα φάρμακα δρουν. Τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια σχετίζονται με τη δράση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του καρκίνου, αλλά και φαρμάκων που δρουν στο καρδιαγγειακό και το νευρικό σύστημα.

3.1. Γονίδιο TS

Η συνθάση του θυμιδυλικού (TS) είναι ένα ένζυμο απαραίτητο για τη βιοσύνθεση των πυριμιδινών, το οποίο αποτελεί στόχο αντικαρκινικών φαρμάκων όπως η 5'-φθοριουρακίλη και η μεθοτρεξάτη. Ένας πολυμορφισμός VNTR στην ακολουθία ενισχυτή /προαγωγέα του γονιδίου του TS έχει ως αποτέλεσμα την αυξομείωση των επιπέδων έκφρασης του γονιδίου στον πληθυσμό³². Υψηλά επίπεδα έκφρασης του TS ελαττώνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με 5'-φθοριουρακίλη³³. Επειδή η τοξικότητα της 5'-φθοριουρακίλης σχετίζεται με έναν πολυμορφισμό σε ένα άλλο γονίδιο, το *DPD*, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο έλεγχος αυτών των πολυμορφισμών είναι πιθανόν να αποτελέσει ένα καλό παράδειγμα εφαρμογής της φαρμακογενετικής στην προεπιλογή ασθενών για θεραπεία με το συγκεκριμένο φάρμακο.

3.2. Γονίδια DHFR και MTHFR

Το ένζυμο αφυδρογονάση του διϋδροφολικού (DHFR) καταλύει την αναγωγή του διϋδροφολικού σε τετραϋδροφολικό, το οποίο είναι απαραίτητο για τη βιοσύνθεση των πουρινών. Το DHFR αποτελεί τον κύριο στόχο του αντικαρκινικού φαρμάκου μεθοτρεξάτη, η αποτελεσματικότητά του οποίου μπορεί να επηρεάζεται από πολυμορφισμούς που αυξάνουν τα επίπεδα έκφρασης του αντίστοιχου γονιδίου³⁴. Ένας τέτοιος πολυμορφισμός - μια αντικατάσταση θυμίνης από κυτοσίνη (T→C) - έχει εντοπιστεί στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου *DHFR*³⁵.

Η αναγωγή του 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφολικού (MTHFR) ρυθμίζει την κατανομή του φολικού ανάμεσα στους βιοχημικούς δρόμους βιοσύνθεσης των νουκλεοτιδίων και της μεθειονίνης καθώς και της μεθυλίωσης του DNA. Ένας κοινός πολυμορφισμός στο γονίδιο *MTHFR* (η αντικατάσταση κυτοσίνης από θυμίνη, 677C→T) οδηγεί σε μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου και διαταραχή της ομοιόστασης του φολικού³⁶ και έχει συσχετιστεί με αυξημένη τοξικότητα της μεθοτρεξάτης σε ασθενείς που υπόκεινται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών³⁷ καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν το θεραπευτικό σχήμα μεθοτρεξάτης σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και 5'-φθοριουρακίλη³⁸.

3.3. Γονίδια LQT

Τα γονίδια *LQT-1*, *-2*, *-3*, *-4* και *-5*, σχετίζονται με το σύνδρομο παρατεταμένου επάρματος QT και κω-

δικοποιούν υπομονάδες διαύλων K⁺ και Na⁺ στο καρδιακό μυϊκό κύτταρο. Μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια είναι ιδιαίτερα πιθανόν να μειώνουν δραστηρικά το θεραπευτικό εύρος ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμάκων και να αυξάνουν την τοξικότητα άλλων φαρμακολογικών παραγόντων που σχετίζονται με την εκδήλωση αρρυθμιών³⁹. Ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο *KCNE2*, το προϊόν του οποίου αλληλεπιδρά με το προϊόν το γονιδίου *LQT-2* για τη διαμόρφωση του ρεύματος επαναπόλωσης IKr, έχει συσχετιστεί με αρρυθμογόνο δράση του αντιβιοτικού κλαριθρομυκίνη⁴⁰.

3.4. Γονίδιο ACHE

Δύο πολυμορφισμοί στον εκτεταμένο προαγωγέα του γονιδίου της ακετυλοχολινεστεράσης (*ACHE*), οι οποίοι μεταβάλλουν τη ρύθμιση της έκφρασής του από μεταγραφικούς παράγοντες, έχουν συσχετιστεί με οξεία υπερευαισθησία στο αντιχολινεστερασικό φάρμακο πυριδοστιγμίνη⁴¹.

3.5. Γονίδια υποδοχέων

Τελευταία έχουν περιγραφεί αρκετοί πολυμορφισμοί οι οποίοι μεταβάλλουν την έκφραση ή τη δραστηριότητα υποδοχέων και ως εκ τούτου επηρεάζουν την αλληλεπίδραση των τελευταίων με ενδογενή ή εξωγενή υποστρώματα.

Δύο πολυμορφισμοί του γονιδίου του β₂ αδρενεργικού υποδοχέα, στα εξώνια 16 και 27, έχουν συσχετιστεί με απευαισθητοποίηση της ανταπόκρισης σε βρογχοδιασταλτικά φάρμακα κατά την αντιασθματική θεραπεία⁴². Ένας πολυμορφισμός του γονιδίου του υποδοχέα D3 της ντοπαμίνης, στο εξώνιο 1, έχει υποστηριχθεί ότι αυξάνει την προδιάθεση για όψιμη δυσκινησία κατά τη θεραπεία με νευροληπτικά φάρμακα⁴³, ενώ πολυμορφισμοί στα γονίδια *HT2A* και *HT2C*, των υποδοχέων της σεροτονίνης, έχουν συσχετιστεί αρνητικά με την αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης κατά τη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια⁴⁴. Τέλος, ένας αριθμός μεταλλάξεων που έχει ανιχνευτεί στο γονίδιο του υποδοχέα της ρυανοδίνης (*RYR1*), εκτιμάται ότι αυξάνει την ευαισθησία της ανταπόκρισης των ασθενών στη συγχορήγηση εισπνεόμενων ανααισθητικών και εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών φαρμάκων, με αποτέλεσμα αυξημένη επικινδυνότητα για εκδήλωση κακοήθους υπερθερμίας⁴⁵.

4. Η ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΝΕΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ

Το σημείο εκκίνησης για την αναζήτηση γενετικών πολυμορφισμών όπως αυτοί που αναφέρονται παραπάνω, είναι η διαπίστωση της ύπαρξης ενός ποσοστού ασθενών, λίγο-πολύ σταθερού σε ένα πληθυσμό, που χαρακτηρίζεται από διαφοροποιημένη ανταπόκριση στη φαρμακοθεραπεία, είτε ως προς την αποτελεσματικότητα, είτε ως προς την τοξικότητα.

Η διατήρηση της συχνότητας εμφάνισης τέτοιων φαινοτύπων σε διαφορετικές γενεές μη σχετιζόμενων μεταξύ τους ασθενών (επιδημιολογικές μελέτες), αποτελεί συνήθως και την μοναδική ένδειξη της ύπαρξης μιας γενετικής συνιστώσας, εφόσον η φύση του προβλήματος είναι τέτοια ώστε να αποκλείει τις οικογενειακές μελέτες που έχουν φανεί τόσο χρήσιμες στην ανάλυση της κληρονομικής γενετικών νοσημάτων. Το επόμενο βήμα, είναι η απομόνωση δείγματος γονιδιωματικού DNA από τους ασθενείς με το συγκεκριμένο φαινότυπο (ομάδες μελέτης), καθώς και από ασθενείς που, αν και πάσχουν από το ίδιο νόσημα, η ανταπόκρισή τους στη φαρμακοθεραπεία θεωρείται φυσιολογική (ομάδες ελέγχου). Κατά τη συγκρότηση των ομάδων ελέγχου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φύλο, η ηλικιακή ομάδα, η εθνική καταγωγή, η συνύπαρξη άλλου παθολογικού υποστρώματος καθώς και η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που πιθανόν να τους χορηγούνται, για την όσο το δυνατόν ασφαλέστερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Η αναζήτηση γονιδίων που σχετίζονται με έναν ορισμένο φαινότυπο γίνεται παραδοσιακά με δύο μεθόδους. Η μία είναι μέσω της στρατηγικής της κλωνοποίησης θέσης (positional cloning), η οποία επιτρέπει τον εντοπισμό χρωμοσωμικών τόπων (loci) οι οποίοι συγκληρονομούνται με τον υπό μελέτη φαινότυπο, μετά από μελέτη ολόκληρου του γονιδιώματος (genome-wide scan), χωρίς να είναι απαραίτητο να έχει προηγηθεί μια υπόθεση εργασίας αναφορικά με το είδος του γονιδίου που ψάχνει κανείς. Η μέθοδος αυτή, που έχει εφαρμοστεί με επιτυχία στη μελέτη γενετικών νοσημάτων⁴⁶, έχει το πλεονέκτημα της μη προκατειλημμένης αναζήτησης (και έτσι παρακάμπτει τον συνήθως ανεπαρκή χαρακτηρισμό του φαινοτύπου σε επίπεδο φυσιολογίας, βιοχημείας κ.λπ.), αλλά προϋποθέτει την ύπαρξη οικογενειών και γενεαλογικών δένδρων για τη μελέτη του τρόπου κληρονομικής των φαινοτύπων. Αυτή η στρατηγική είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στη φαρμακογε-

νετική και έτσι ακολουθείται συνήθως η άλλη μέθοδος, αυτή της προσέγγισης του υποψηφίου γονιδίου (candidate gene approach)⁴⁷. Σύμφωνα με αυτήν τη μέθοδο, αναζητούνται πολυμορφισμοί σε γονίδια, τα προϊόντα των οποίων αναμένεται να επηρεάζουν με τον ένα ή με τον άλλο τρόπο τη δράση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου (γονίδια υποδοχέων, ενζύμων, πρωτεϊνών-φορέων κ.λπ.). Εφόσον εντοπισθούν τέτοιοι πολυμορφισμοί, ακολουθεί η σύγκριση των σχετικών γονοτύπων (συχνότητες αλληλομόρφων) μεταξύ των ασθενών των ομάδων μελέτης και ελέγχου και η επεξεργασία με στατιστικά όργανα ανάλυσης για να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή όχι συσχέτισμού ανάμεσα στους πολυμορφισμούς και τον φαινότυπο ανταπόκρισης στο φάρμακο. Εάν υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισμού, η μελέτη επαναλαμβάνεται με περισσότερα δείγματα και σε πληθυσμιακές ομάδες διαφορετικών εθνοτήτων, για επιβεβαίωση και πληρέστερη ανάλυση.

Η ανακάλυψη τέτοιων σχέσεων δεν είναι πάντα εύκολη υπόθεση. Αφενός εκτιμάται ότι, η ανταπόκριση στα περισσότερα φάρμακα αποτελεί συνισταμένη της ανεξάρτητης έκφρασης αρκετών διαφορετικών γονιδίων και αφετέρου, σε πολλά γονίδια μπορεί να υπάρχει ένας αριθμός πολυμορφισμών που να προκαλεί ένα συγκεκριμένο φαινότυπο. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η ανίχνευση στατιστικά σημαντικών συσχέτισμών ανάμεσα σε συγκεκριμένους πολυμορφισμούς και την ανταπόκριση στο φάρμακο, απαιτεί πολυπληθείς ομάδες μελέτης και ελέγχου και έναν εξαιρετικά μεγάλο αριθμό μελετών, αν λάβει κανείς υπόψη ότι έχουν εντοπιστεί 1,42 εκατομμύρια SNP πολυμορφισμοί στο ανθρώπινο γονιδίωμα⁴. Ο αριθμός μπορεί όμως να μειωθεί δραστικά εάν η επιλογή των πολυμορφισμών για μελέτη γίνει με κριτήρια πιθανής λειτουργικότητας, όπως εντοπισμός σε εξώνια, μη συντηρητικές αντικαταστάσεις αμινοξέων, χαρακτηρισμένη μεταβολή στη δραστηριότητα του προϊόντος, εντοπισμός σε ρυθμιστικά στοιχεία των γονιδίων με αποτέλεσμα τη μεταβολή στην έκφρασή τους. Επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, επιλέγεται η μελέτη απλοτύπων, δηλαδή η ταυτόχρονη ανάλυση στενά γενετικά συνδεδεμένων πολυμορφισμών⁴⁸. Ακόμη, η χρήση της ραγδαία αναπτυσσόμενης τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών του DNA (microarrays), έχει επεκταθεί τελευταία και στη μελέτη των πολυμορφισμών, επιτρέποντας τον ταυτόχρονο έλεγχο πολλών SNPs και την ταχεία επεξεργασία ενός μεγάλου αριθμού δειγμάτων⁴⁹.

5. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμάται ότι 2,2 εκατομμύρια περιστατικά νοσηλείας λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών λαμβάνουν χώρα ετησίως, από τα οποία καταλήγουν περίπου εκατό χιλιάδες, με συνολικό κόστος της τάξεως των 4,3 δισεκατομμυρίων δολαρίων⁵⁰. Ο περιορισμός αυτών των περιστατικών είναι ένα ισχυρό κίνητρο για την εφαρμογή του φαρμακογενετικού ελέγχου, όπου είναι αυτό δυνατόν, τόσο για λόγους δεοντολογίας όσο και για λόγους οικονομίας. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι, σε ορισμένα νοσοκομεία, ο έλεγχος του πολυμορφισμού του γονιδίου *TPMT* αποτελεί εξέταση ρουτίνας πριν από την χορήγηση δοσολογικού σχήματος μερκαπτοπουρινών, παρά τη μικρή συχνότητα (0,3 %) του δυνητικά επικίνδυνου γονότυπου⁵¹. Επίσης, πολλές εταιρείες περιλαμβάνουν πλέον την φαρμακογενετική έρευνα στα σχέδια ανάπτυξης νέων φαρμάκων⁵². Τα νέα δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση φαρμάκων και γονιδίων, πρωτεϊνών και μεταβολικών διεργασιών, τα οποία συσσωρεύονται με ταχείς ρυθμούς από τις εφαρμογές της γονιδιωματικής⁵³, της πρωτεομικής⁵⁴ και της μεταβονομικής⁵⁵, η ανάπτυξη της βιοπληροφορικής και η εξέλιξη του αυτοματισμού των μικροσυστοιχιών, αναμένεται να δώσουν νέα ώθηση προς τον τελικό στόχο που δεν είναι άλλος από την εξατομίκευση της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με τα τεράστια οφέλη που αυτή συνεπάγεται.

ABSTRACT

Goulas A, Fidani L. Pharmacogenetics: Recent advances and clinical applications. *Hell Iatr* 2002; 68: 38 - 45.

Pharmacogenetics is a discipline which deals with the study of the relationship between genetic polymorphisms and the response of patients to drug therapy. As of today, a good number of such polymorphisms, affecting the efficacy and /or the toxicity of certain drugs, have been characterized, while the search for additional ones constitutes an active field of research. The effect of DNA polymorphisms on the response to drug therapy, is mediated through the alteration of expression or structure of genes encoding proteins which affect the pharmacokinetics, pharmacodynamics or biological context in which a drug acts. The examination of such correlations is expected to result in better drug monitoring, an important fact, particularly with respect to drugs of small therapeutic ratio.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vogel F. Moderne probleme der humangenetik. Ergebnisse Inneren Medizin und kinderheilkunde. 1959, 12: 52-125.
2. Motulsky AG, Harper PS, Bobrow M, Scriver C. In Weber WW, ed: Pharmacogenetics, 1st ed. New York: Oxford Univ. Press, 1997: 1-20.
3. Price-Evans DA, Manley FA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. Br Med J 1960, 2: 485-91.
4. The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 2001, 409: 928-33.
5. Jarman AP, Wells RA. Hypervariable minisatellites: recombinators or innocent bystanders? Trends Genet 1989, 5: 367-71.
6. Linder MW, Prough RA, Roland V Jr. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. Clinical Chemistry 1997, 43: 254-66.
7. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequency and evolution. Pharmacogenetics 1997, 7: 193-202.
8. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. Mol Pharmacol 1994, 46: 594-8.
9. Mayer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000, 356: 1667-71
10. Takahashi H, Kashima T, Nomoto S, et al. Comparisons between in-vitro and in-vivo metabolism of (S)-warfarin: catalytic activities of cDNA-expressed CYP2C9, its Leu359 variant and their mixture versus unbound clearance in patients with the corresponding CYP2C9 genotypes. Pharmacogenetics 1998, 8: 365-73.
11. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, et al. A functional polymorphism of the cytochrome P4501A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. Mol Psychiatry 2000, 5: 410-7.
12. Felix CA, Walker AH, Lange BJ, et al. Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 1998, 95: 13176-81.
13. Elion GB. The purine path to chemotherapy. Science 1989, 244: 41-7.
14. McLeod HL, Krunetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2000, 14: 567-72.
15. Evans WE, Horner M, Chu YQ, Kalwinsky D, Roberts WM. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects, and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1991, 119: 985-9.
16. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinshilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukemia. Lancet 1990,

- 336: 225-9.
17. *van Kuilenburg ABP, Haasjes J, Richel DJ, et al.* Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Canc Res* 2000, 6: 4705-12.
 18. *Gonzales FJ, Fernandez-Salguero P.* Diagnostic analysis, clinical importance and molecular basis of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Trends Pharmacol Sci* 1995, 16: 325-7.
 19. *McLeod ML, Collie-Duguid ES, Vreken P, et al.* Nomenclature for human PPYD alleles. *Pharmacogenetics* 1998, 8: 455-9.
 20. *Tukey RH, Strassburg CP.* Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000, 40: 581-616.
 21. *Ando Y, Saka H, Ando M, et al.* Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000, 60: 6921-6.
 22. *Bosma PJ, Chowdhury JD, Bakker C, et al.* The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995, 333: 1171-5.
 23. *Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA.* Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutation Res* 2001, 482: 21-6.
 24. *Tew KD.* Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res.* 1994, 54: 4313-20.
 25. *Ban N, Takahashi Y, Takayma T et al.* Transfection of glutathione S-transferase (GST)- π antisense complementary DNA increases the sensitivity of a colon cancer cell line to adriamycin, cisplatin, melphalan and etoposide. *Cancer Res* 1996, 56: 3577-82.
 26. *Anderer G, Schrappe M, Brechlin AM, et al.* Polymorphisms within glutathione-S-transferase genes and initial response to glucocorticoids in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenetics* 2000, 10: 715-26.
 27. *Davies SM, Robinson LL, Buckley JD, et al.* Glutathione-S-transferase polymorphism and outcome of chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2001, 19: 1279-87.
 28. *Allan J, Wild CP, Rollinson S, et al.* Polymorphism in glutathione-S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy-induced leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98: 11592-7.
 29. *Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J.* A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1295-302.
 30. *Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, et al.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 3473-8.
 31. *Ito S, Ieiri I, Tanabe M, et al.* Polymorphisms of the ABC transporter genes, MDR1, MRP1 and MRP2/cMOAT, in healthy Japanese subjects. *Pharmacogenetics* 2001, 11: 175-84.
 32. *Marsh S, McKay J, Cassidy J, McLeod HL.* Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2001, 19: 383-6.
 33. *Johnston PG, Lenz HJ, Leichman CG, et al.* Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and are associated with response to 5-fluorouracil in human colorectal and gastric tumours. *Cancer Res* 1995, 55: 1407-12.
 34. *Gorlick R, Goker E, Trippett T, et al.* Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. *N Engl J Med* 1996, 340: 1449-54.
 35. *Goto Y, Yve L, Yokoi A, et al.* A novel single nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of the human dihydrofolate reductase gene with enhanced expression. *Clin Cancer Res* 2001, 7: 1952-6.
 36. *Ueland PM, Steiner H, Schneede J, et al.* Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001, 22: 195-201.
 37. *Ulrich CM, Yasui Y, Storb, et al.* Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism. *Blood* 2001, 98: 231-4.
 38. *Toffoli G, Veronesi A, Boiocchi M, Crivellari D.* MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF). *Ann Oncol* 2000, 11: 373-4.
 39. *Priori SG, Barharin J, Hauer RNW, et al.* Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1999, 20: 174-95.
 40. *Abbot GW, Sesti F, Splawski I, et al.* MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999, 97: 175-87.
 41. *Shapira M, Tur-Kaspa I, Bosgraaf L, et al.* A transcription-activating polymorphism in the ACHE promoter associated with acute sensitivity to anti-acetylcholinesterases. *Hum Mol Genet* 2000, 9: 1273-81.
 42. *Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B.* Association between β 2-adrenoreceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997, 350: 995-9.
 43. *Basile VS, Masellis M, Badri F, et al.* Association of the MseI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999, 21: 17-27.
 44. *Pickar D, Rubinow K.* Pharmacogenetics of psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2001, 22: 75-83.
 45. *McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ.* Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 2000, 15: 410-7.
 46. *Rannala B.* Finding genes influencing susceptibility to complex diseases in the post-genome era. *Am J Pharmacogenomics* 2001, 1: 303-21.
 47. *Ring HJ, Kroetz DL.* Candidate gene approach for pharmacogenetic studies. *Pharmacogenomics* 2002, 3: 47-56.
 48. *Judson R, Stephens JC.* Notes from the SNP vs haplotype front. *Pharmacogenomics* 2001, 2: 7-10.
 49. *Huang JX, Mehrens D, Wiese R, et al.* High-throughput

- genomic and proteomic analysis using microarray technology. *Clin Chem* 2001, 47: 1912-6.
50. *Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN*. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998, 279: 1200-5.
51. *Relling MV, Dervieux T*. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 2001, 1: 99-108.
52. *Lindpainter K*. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 2002, 1: 463-9
53. *Debouck C, Goodfellow PN*. DNA microarrays in drug discovery and development. *Nature Genetics* 1999, 21 (suppl): 48-50.
54. *Yoshida M, Loo JA, Lepleya RA*. Proteomics as a tool in the pharmaceutical drug design process. *Curr Pharm Des* 2001, 7: 291-310.
55. *Nicholson JK, Connelly J, Lindon JC, Holmes E*. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function. *Nature Reviews Drug Discovery* 2002, 1: 153-61.

Αλληλογραφία:

A. Γούλας
Δημ. Γούναρη 6
546 21 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A. Goulas
6, D. Gounari St.
546 21, Thessaloniki
Greece

Συγγενής αιμοχρωμάτωση

Βασιλική Μιχαήλ¹, Ελένη Βρεττού²

¹ Αιμοδοσία, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

² Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΑΠΘ, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η συγγενής ή ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση είναι μία κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου, στην οποία αυξημένη απορρόφηση του σιδήρου από το γαστρεντερικό σωλήνα οδηγεί στην εναπόθεση μεγάλης ποσότητας σιδήρου στα παρεγχυματικά κύτταρα με συνακόλουθη την δομική και λειτουργική βλάβη οργάνων. Η συγγενής αυτή διαταραχή είναι το αποτέλεσμα της ομόζυγης κατάστασης ως προς ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο στενά συνδεδεμένο με την HLA γονιδιακή περιοχή στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Η ακριβής φύση της μεταβολικής διαταραχής που προκαλείται δεν είναι διευκρι-

νισμένη. Στην κλινικά έκδηλη νόσο οι συνήθεις εκδηλώσεις είναι κίρρωση, καρδιομυοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, υπογοναδισμός, υπέρχρωση του δέρματος και αρθρίτιδα. Η διάγνωση στηρίζεται στην ποσοτική εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου του σώματος με βιοχημικές μεθόδους και με ιστολογική εξέταση. Η θεραπεία συνίσταται στην απομάκρυνση της περίσσειας σιδήρου, κυρίως με συστηματικό πρόγραμμα αφαιμάξεων. Σήμερα είναι δυνατή η έγκαιρη διάγνωση στην πρώιμη φάση της αιμοχρωμάτωσης καθώς και η αναγνώριση των ομοζυγωτών στο ασυμπτωματικό στάδιο.
Ελλην Ιατρ 2002, 68: 46 - 53

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρ'ότι ο σίδηρος είναι άφθονος στο περιβάλλον, η περιορισμένη βιοθεσιμότητά του καθιστά την σιδηροπενία ένα παγκόσμιο πρόβλημα. Αντίθετα η κλινικά σημαντική αιμοσιδήρωση είναι ασυνήθης και εμφανίζεται μόνο κάτω από ορισμένες συνθήκες. Παρά την ασάφεια ως προς την επικρατούσα ορολογία, διακρίνουμε:

1. Την συγγενή ή κληρονομική ή ιδιοπαθή αιμοχρωμάτωση, που σήμερα είναι γνωστό ότι οφείλεται στο παθολογικό γονίδιο HPE και στην εξαντού προκαλούμενη ανεπάρκεια του μηχανισμού ελέγχου της απορρόφησης του σιδήρου.

2. Την επίκτητη ή δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση σε ασθενείς με χρόνιες αναιμίες. Έτσι στη θαλασσαιμία (μείζονα και ενδιάμεση), στις σιδηροβλαστικές αναιμίες, στην συγγενή δυσερυθροποιητική αναιμία και άλλες ανθεκτικές αναιμίες, που χαρακτηρίζονται από υπερπλαστικό μυε-

λό και αναποτελεσματική ερυθροποίηση, η απορρόφηση του σιδήρου είναι αυξημένη και η περίσσεια που δημιουργείται επιβαρύνεται περαιτέρω από τις πολλαπλές μεταγίσεις. Ακόμα και στις αναιμίες που δεν συνοδεύονται από αυξημένη απορρόφηση σιδήρου, με αποτέλεσμα μέτρια υπερφόρτωση με σίδηρο σε κάποιους ασθενείς. Η πρώτη περιγραφή της συγγενούς αιμοχρωμάτωσης ανήκει στους Trousseau και Troisier το 1871, ενώ ο Reclhinghausen το 1889 καθιέρωσε τον όρο αιμοχρωμάτωση. Το 1935 ο Sheidon καθόρισε τα κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα σε περισσότερες από 300 δημοσιευμένες περιπτώσεις και παρατήρησε την συχνή συσχέτιση της νόσου με την κατανάλωση αλκοόλης. Το 1952 οι Davis και Arrowsmith πρότειναν ως θεραπεία της νόσου τις αφαιμάξεις¹. Την τελευταία εικοσαετία αναγνωρίστηκε η αιτιολογική συσχέτιση της νόσου με ένα παθολογικό γονίδιο στο βραχύ σκέλος του χρω-

μοσώματος 6, στενά συνδεδεμένο με την HLA γονιδιακή περιοχή².

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Παρά την επικρατούσα εντύπωση ότι η αιμοχρωμάτωση είναι μία σπάνια διαταραχή, στην πραγματικότητα πρόκειται για μια κοινή νόσο σε πληθυσμούς βορειοευρωπαϊκής καταγωγής ενώ είναι σπάνια σε άλλες φυλετικές ομάδες (Ασιάτες, Αφρικανοί). Μεταξύ των βορειοευρωπαίων οι ετερόζυγοι φορείς υπολογίζονται στο 10% του πληθυσμού και οι ομόζυγοι στο 0,3-0,5%³. Παρ'όλα αυτά η κλινικά έκδηλη νόσος είναι ασυνήθης. Η φαινοτυπική έκφραση τροποποιείται από πολλούς παράγοντες και εξαρτάται από την ποσότητα και την βιοθεσιμότητα του σιδήρου της τροφής, την κατανάλωση αλκοόλης και την απώλεια αίματος στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Έτσι η κλινική έκφραση της νόσου είναι 5-10 φορές συχνότερη στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες, μέση ηλικία εμφάνισης μετά τα 40. Η νόσος είναι σπάνια σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών. Πρόκειται για την νεανική αιμοχρωμάτωση, μια σπάνια γενετική διαταραχή υπερφόρτωσης με σίδηρο, με πρωιμότερη και βαρύτερη κλινική έκφραση, συχνά στην εφηβεία. Δεν συνδέεται με το 6 χρωμόσωμα και τη μετάλλαξη του HPE. Σε μια μεγάλη ανασκόπηση η συχνότητα της κλινικά και παθολογοανατομικά αναγνωρίσιμης αιμοχρωμάτωσης ήταν της τάξης του 1 ανά 20.000 σε νοσοκομειακούς ασθενείς⁴.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η πλέον σημαντική πρόσφατη πρόοδος στην κατανόηση της αιτιολογίας και της παθογένεσης της συγγενούς αιμοχρωμάτωσης είναι η ταυτοποίηση του υπεύθυνου γονιδίου. Η ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση είχε αναγνωριστεί από μακρού ως κληρονομικό νόσημα, μεταβιβαζόμενο κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Από εικοσαετίας τουλάχιστον ήταν γνωστό ότι γονιδιακή θέση για την νόσο βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6, στενά συνδεδεμένη με την HLA-A γονιδιακή περιοχή⁵.

Το 1996 οι Feder και συν.⁶ ταυτοποίησαν ένα πρόδρομο γονίδιο, το HLA-H, και κατέγραψαν μια μονοσημειακή μετάλλαξη σ'αυτό (C282Y), ως προς την οποία το 83% των ασθενών τους ήταν ομόζυγοι. Στη συνέχεια και άλλες μελέτες^{7,8} επιβεβαίωσαν την επικράτηση της ίδιας μετάλλαξης σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση. Το γονίδιο που μετο-

νομάστηκε HPE, τοποθετημένο τελομερικά του MHC, παρουσιάζει μεγάλες δομικές ομοιότητες με την οικογένεια MHC τάξης I. Η φυσιολογικά παραγόμενη HPE πρωτεΐνη, κατ'αναλογία με τα HLA τάξης I μόρια, είναι ένα πολυπεπτίδιο μονής αλυσού που περιλαμβάνει μικρό ενδοκυττάριο τμήμα, διαμεμβρανική περιοχή και τρία εξωκυττάρια μέρη (α1, α2, α3) εκ των οποίων η αγκύλη α3 συνδέεται και εδώ με μια βοηθητική πρωτεΐνη, την β2-μικροσφαιρίνη.

Περίπου 80%-90% των ασθενών είναι ομόζυγοι ως προς την Cys282Tyr μετάλλαξη. Η αντικατάσταση της γουανίνης με αδενίνη στο νουκλεοτίδιο 845 του γονιδίου προκαλεί την αντικατάσταση της κυστεΐνης με τυροσίνη στο αμινοξύ 282 στην HPE πρωτεΐνη, στην αγκύλη α3. Μεταξύ των υπόλοιπων ασθενών (που δεν είναι ομόζυγοι ως προς την C282Y μετάλλαξη) το 1/3 εξ αυτών παρουσιάζουν μια δεύτερη μετάλλαξη την H63D, η οποία οδηγεί σε αντικατάσταση της ιστιδίνης με το ασπαρτικό οξύ στο αμινοξύ 63 της HPE πρωτεΐνης, μεταξύ της α1 και α2 αγκύλης.

Το 3-5% των ασθενών είναι διπλοί ετεροζυγώτες ως προς τις δύο αυτές μεταλλάξεις. Η μετάλλαξη H63D είναι πολύ συχνή στο γενικό πληθυσμό, σε ποσοστό 25%, και η σημασία της δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί⁹.

Εν τέλει, στους βορειοευρωπαίους περίπου 0,5% είναι ομόζυγοι ως προς την C282Y μετάλλαξη και περίπου 10% είναι ετερόζυγοι φορείς. Περίπου 2% είναι διπλοί ετεροζυγώτες ως προς τις C282Y και H63D μεταλλάξεις. Σε άλλους πληθυσμούς (Αφρικανοί, آسیάτες, Ισπανοί) η συχνότητα είναι πολύ χαμηλότερη.

Η μεγάλη συχνότητα του παθολογικού γόνου για την αιμοχρωμάτωση στους πληθυσμούς Κελτικής καταγωγής πιθανολογείται ότι οφείλεται σε φαινόμενο φυσικής επιλογής έναντι της ένδειας σιδήρου και των επιπτώσεων της.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το συνολικό ποσό του σιδήρου (3-4 g) του σώματος διασφαλίζεται με την απορρόφηση από γαστρεντερικό σωλήνα ποσότητα σιδήρου ίσης με τις απώλειες. Αυτό το ποσό είναι περίπου 1mg την ημέρα για τους άνδρες και 1,5 mg για τις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Στην αιμοχρωμάτωση η απορρόφηση του σιδήρου είναι δυσανάλογη προς τις ανάγκες του σώματος και φθάνει τα 4 mg την ημέρα και περισσότερο. Η ακριβής φύση της μεταβολικής

αυτής διαταραχής παραμένει άγνωστη. Οι ακόλουθες όμως παρατηρήσεις είναι ενδιαφέρουσες. Τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου στη συγγενή αιμοχρωμάτωση είναι ενδειχ σε σίδηρο¹⁰ και εκφράζουν πολύ μικρό ποσό RNA της φερριτίνης. Έτσι φαίνεται ότι διαταράσσεται ο μηχανισμός ελέγχου της απορρόφησης του σιδήρου και αυξάνεται η ταχύτητα μεταφοράς του στην πυλαία κυκλοφορία¹¹. Η προκαλούμενη υπερσιδηραιμία οδηγεί σε αύξηση του κορεσμού της τρανσφερρίνης. Κάτω από αυτές τις συνθήκες η τρανσφερρίνη δεσμεύει δύο άτομα Fe ανά μόριο αντί 1 και η σχέση αυτή προσφέρει πολλαπλάσιο πλεονέκτημα ως προς την αποδέσμευση σιδήρου στους υποδοχείς της τρανσφερρίνης. Σ' αυτό οφείλεται εν μέρει η υπερβολική μεταφορά σιδήρου στους μη ερυθροποιητικούς ιστούς. Ένα μέρος του σιδήρου της πυλαίας κυκλοφορίας, σε ποσοστό μέχρι 30% παραμένει ασύνδετο και σχηματίζει ένυδρα κολλοειδή πολυιοντικά συμπλέγματα τα οποία προσλαμβάνονται από τα ηπατικά κύτταρα¹². Στη συνέχεια ο σίδηρος μεταφέρεται στα λυσοσώματα και τα μιτοχόνδρια του ηπατικού κυττάρου. Αυτό προκαλεί αύξηση της υπεροξειδωσής των λιπαρών οξέων, λύση των λυσοσωμάτων και εξοδό στο κυτταρόπλασμα οξίνων υδρολασών με τελικό αποτέλεσμα καταστροφή του ηπατοκυττάρου¹³. Μια άλλη σημαντική παρατήρηση είναι ότι τα αποθέματα σιδήρου στα μακροφάγα του σπληνός, του μυελού των οστών και του ήπατος παραμένουν πολύ χαμηλά, αντίθετα από την δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση όπου τα κύτταρα του ΔΕΣ προσλαμβάνουν κατά προτεραιότητα την περίσσεια σιδήρου. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα σε ασθενείς με συγγενή αιμοχρωμάτωση ότι τα μακροφάγα σε καλλιέργειες «in vitro» εμφανίζονται ανεπαρκή ως προς την συγκράτηση της φερριτίνης στο κυτταρόπλασμα τους¹⁴.

Μια σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθογένεσης της νόσου συνιστά η παρατήρηση ότι η φυσιολογική ΗΡΕ πρωτεΐνη σχηματίζει ένα σταθερό σύμπλεγμα με τον υποδοχέα της τρανσφερρίνης και η σύνδεση αυτή ελαττώνει την συγγένεια του υποδοχέα με την τρανσφερρίνη. Η μετάλλαξη C282Y αποκλείει την σύνδεση της μεταλλαγμένης ΗΡΕ πρωτεΐνης με τον υποδοχέα της τρανσφερρίνης. Η ΗΡΕ πρωτεΐνη που φέρει την μετάλλαξη H63D συνδέεται με τον υποδοχέα της τρανσφερρίνης, αλλά η σύνδεση της δεν ελαττώνει την συγγένεια του με την τρανσφερρίνη¹⁵. Οι παρατηρήσεις αυτές αποκαλύπτουν μια μοριακή σχέση μεταξύ

της ΗΡΕ πρωτεΐνης και του υποδοχέα της τρανσφερρίνης και υποδεικνύουν ότι η συγγενής αιμοχρωμάτωση μπορεί να συσχετίζεται με μια διαταραχή στο επίπεδο τρανσφερρίνη-υποδοχέα τρανσφερρίνης, χωρίς να είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός που οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση του σιδήρου.

Μία περίσσεια στην απορρόφηση του σιδήρου της τάξης του 2 mg την ημέρα θα οδηγήσει στη συσσώρευση τοξικών συγκεντρώσεων σιδήρου σε 20 περίπου χρόνια. Σε ομόζυγους άνδρες το ποσό του σιδήρου του σώματος κυμαίνεται μεταξύ 15-40 g, 5-10 φορές μεγαλύτερο από το φυσιολογικό. Αυτή η περίσσεια σιδήρου εναποτίθεται στα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος, του παγκρέατος, της καρδιάς και άλλων οργάνων.

Η βλάβη των ιστών προκαλείται από τη λύση των λυσοσωμάτων που περιέχουν σίδηρο, από την υπεροξειδωση των λιπιδίων των ενδοκυττάρων οργανίων και από την ίνωση που προκαλεί τη διέγερση της σύνθεσης του κολλαγόνου από το σίδηρο.

Η κατανάλωση αλκοόλης αυξάνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων και την σύνθεση του κολλαγόνου. Έτσι εξηγείται ο ρόλος της στην κλινική έκφραση του νοσήματος. Επιπλέον φαίνεται ότι η αλκοόλη αυξάνει την απορρόφηση του σιδήρου πιθανώς διεγείροντας την έκκριση υδροχλωρικού οξέος και έμμεσα εξαιτίας της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης που προκαλεί η συνυπάρχουσα διαταραχή του μεταβολισμού του φυλλικού οξέος.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα αρχικά συμπτώματα, συνήθως σε προχωρημένη μέση ηλικία, είναι καταβολή, αδυναμία, απάθεια, νωθρότητα, απώλεια βάρους, απώλεια της libido και συμπτώματα σακχαρώδους διαβήτη.

Υπέρχωση του δέρματος παρατηρείται στο 80% των ασθενών και συνοδεύεται από ατροφία, ξηροδερμία και ελάττωση της τριχοφυΐας.

Ηπατομεγαλία, μέτρια ή και εκσεσημασμένη, παρατηρείται στο 95% των συμπτωματικών ασθενών. Παρά την παρουσία ηπατομεγαλίας και ίνωσης, οι περισσότεροι ασθενείς δεν έχουν παρά ελάχιστα ευρήματα λειτουργικής διαταραχής του ήπατος. Η αιμοχρωμάτωση χωρίς θεραπεία οδηγεί σε κίρρωση. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι μια σημαντική απώτερη επιπλοκή στο 30% των ασθενών με κίρρωση, ακόμα και χρόνια μετά την επιτυχή απομάκρυνση του σιδήρου.

Σπληνομεγαλία παρατηρείται στο 30% των ασθενών.

Σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται στο 60% περίπου των ασθενών. Αποδίδεται στην εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στα Β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος σε συσχέτιση και με την γενετική προδιάθεση του ατόμου.

Η υπέρχρωση του δέρματος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ηπατομεγαλία συνιστούν την διαγνωστική τριάδα συμπτωμάτων της νόσου. Ανικανότητα, απροφία των όρχεων, αμηνόρροια και ελάττωση της τριχοφυΐας είναι συχνά πρώιμες εκδηλώσεις του νοσήματος. Ο υπογοναδισμός οφείλεται σε ανεπάρκεια της γοναδοτροπίνης στο επίπεδο της υπόφυσης ή του υποθαλάμου. Έχει παρατηρηθεί ελάττωση της προλακτίνης, ενώ δεν βλάπτεται η έκκριση άλλων υποφυσιακών ορμονών¹⁶.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συνδυασμένη συχνά από σοβαρές αρρυθμίες, εμφανίζεται στο 30% των ασθενών. Ένα ποσοστό νέων συνήθως ασθενών προσβάλλονται από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ανθεκτική στη θεραπεία.

Αρθροπάθεια του τύπου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με οίδημα, παραμόρφωση και περιορισμό της κινητικότητας προσβάλλει μέχρι 50% των ασθενών και συχνά είναι πρώιμη εκδήλωση.

Τέλος σοβαρές λοιμώξεις οφειλόμενες στην *Yersinia Enterocolitica*, στην *E. Coli* και άλλους μικροοργανισμούς έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση. Φαίνεται ότι το αυξημένο φορτίο σιδήρου αφενός προσφέρει εύκολα διαθέσιμο σίδηρο στα μικρόβια και επιπλέον καταστέλλει το ανοσολογικό σύστημα των ασθενών.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα μείζονα παθολογοανατομικά ευρήματα της αιμοχρωμάτωσης είναι η χρωστική κίρρωση του ήπατος (pigment cirrhosis) και η συστηματική αιμοσιδήρωση που αφορά στην εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στο πάγκρεας, στους ενδοκρινείς αδένες, στο μυοκάρδιο, στο δέρμα και πρακτικά σε όλα τα παρεγχυματικά όργανα. Σε σχέση με τα παρεγχυματικά κύτταρα, τα κύτταρα και τα όργανα του ΔΕΣ εμφανίζουν αραιές μόνο εναποθέσεις σιδήρου.

Στο ήπαρ, στην ομόζυγη αιμοχρωμάτωση η εξέλιξη των εναποθέσεων του σιδήρου μπορεί να ταξινομηθεί σε τρία ευκρινή μορφολογικά στάδια^{17,18}. Στάδιο 1: (συσσώρευση σιδήρου-προϊνωτικό στάδιο) Στάδιο 2: (ίνωση) Στάδιο 3: (κίρρωση).

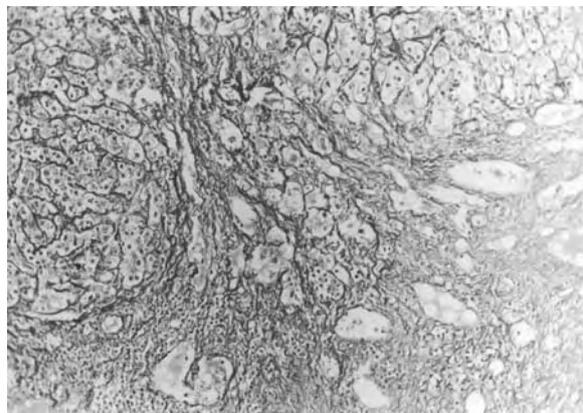
Στάδιο 1: Προοδευτική συσσώρευση σιδήρου από την ζώνη 1 των ηπατοκυττάρων (περιπυλαία

περιοχή) στην ζώνη 3 (κεντρολοβιακά). Εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης στα λυσοσωμάτια κατά μήκος του χολικού πόλου των ηπατοκυττάρων. Στο στάδιο αυτό η χρώση σιδήρου δείχνει αύξηση των κοκκίων αιμοσιδηρίνης στα ηπατοκύτταρα που βαίνει ελαττούμενη από την περιπυλαία προς την κεντρική περιοχή.

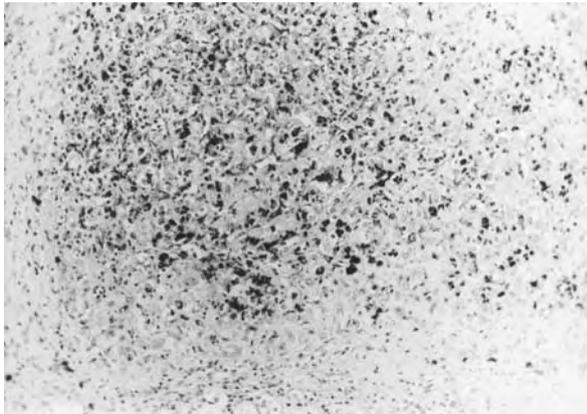
Ο συνδετικός ιστός στα πυλαία, τα μακροφάγα το επιθήλιο των χοληφόρων και τα κύτταρα Kupffer στερούνται αιμοσιδηρίνης. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η ανάπτυξη της ίνωσης σχετίζεται με την συσσώρευση του σιδήρου μέσα στο μεσέγγυμα (μακροφάγα πυλαίων, συνδετικός ιστός, τοίχωμα αγγείων) και στα κύτταρα των κολπωδών. Εν τούτοις η αιμοσιδήρωση του επιθηλίου των χοληφόρων και του τοιχώματος των αγγείων παρατηρείται μόνο σε βαριά φορτωμένο ήπαρ. Όσο αυξάνονται οι συσσωρεύσεις στα ηπατικά κύτταρα παρατηρείται οξύφιλη ή κυτταρολυτική νέκρωση των κυττάρων. Στάδιο 2: Ακανόνιστη πυλαία ίνωση που σχετίζεται με την εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στα πυλαία μακροφάγα. Λεπτά διαφραγμάτια αρχίζουν να συνδέονται με άλλα πυλαία διαστήματα. Η ανάπτυξη του συνδετικού ιστού παρακινείται από τον TGF-β1 που παράγεται από τα παρεγχυματικά και μη κύτταρα, από την ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων και την ενεργοποίηση των φορτωμένων με αιμοσιδηρίνη κυττάρων Kupffer.

Στάδιο 3: Σχηματισμός όζων και ανάπτυξη μικροζώδους κίρρωσης (Εικ. 1). Στο στάδιο αυτό η αιμοσιδηρίνη φαίνεται στα ηπατοκύτταρα σε όλες τις ζώνες του λοβίου, στα μακροφάγα των πυλαίων, στον συνδετικό ιστό, στα χοληφόρα και σε ποικίλο βαθμό στα Kupffer (Εικ. 2).

Στα στάδια 2 και 3 μπορεί να υπάρχουν εστίες



Εικ. 1. Μικροζώδης κίρρωση κίρρωση. Χρώση Gomori X 25.



Εικ. 2. Εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης στα ηπατικά κύτταρα και κύτταρα Kupffer. Χρώση κυανού του Βερολίνου X 10.

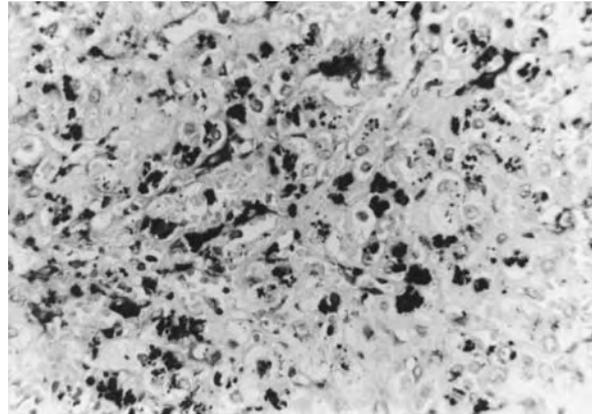
ελεύθερες σιδήρου (Iron-free foci, IFF) ή μικρές εναποθέσεις στα Kupffer. Στις εστίες αυτές μπορεί να παρατηρηθεί δυσπλασία των ηπατοκυττάρων. Παρόμοιες εστίες παρατηρούνται και στην δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αναπτύσσεται στο κίρρωτικό στάδιο, ή σπανίως στο μη κίρρωτικό ήπαρ. Έχει επίσης περιγραφεί και ανάπτυξη χολαγγειο-καρκινώματος. Τα νεοπλασματικά κύτταρα χαρακτηριστικά στερούνται αιμοσιδηρίνης.

Η εκτίμηση των αλλοιώσεων στο ήπαρ γίνεται σε διαδερμική βιοψία ήπατος, σε τομές παραφίνης και με την εφαρμογή ειδικών ιστοχημικών χρώσεων. GOMORI, MASSON για την εκτίμηση της ίνωσης και PRUSSIAN BLUE (Perl) για την αντίχνευση σιδήρου. Η παρουσία σιδήρου στο ήπαρ διαβαθμίζεται (0-4) σύμφωνα με το ποσοστό των φορτωμένων σιδήρου κυττάρων και την κατανομή στις ζώνες 1,2 και 3 του ηπατικού λοβίου (ημποσοτική εκτίμηση)¹⁹.

Στους ετεροζυγώτες παρατηρείται φυσιολογική αρχιτεκτονική του ήπατος με σιδήρωση που κυμαίνεται συνήθως από 0-2 βαθμούς και εντοπίζεται στην ζώνη 1 του λοβίου. Ιδιαίτερη ίνωση δεν παρατηρείται και τα κύτταρα Kupffer συνήθως είναι ελεύθερα σιδήρου. Παρόμοια εικόνα μπορεί να παρατηρηθεί και στους νεαρούς ομοζυγώτες¹⁷. Γενικά στην ομόζυγη αιμοχρωμάτωση επικρατεί η έντονη ηπατική αιμοσιδήρωση (βαθμός 3-4) (Εικ. 3).

Η διαφορική διάγνωση της ηπατικής αιμοσιδήρωσης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων που συνοδεύονται από εναποθέσεις σιδήρου στα ηπατικά κύτταρα ή στα κύτταρα



Εικ. 3. Αιμοσιδήρωση ήπατος, βαθμός 4. Χρώση κυανού του Βερολίνου X 40.

ρα Kupffer, όπως αιματολογικά νοσήματα, αλκολική νόσος, αυτοάνοση ηπατίτις, μεταβολικά νοσήματα κ.ά.

Στο πάγκρεας η αιμοσιδηρίνη αθροίζεται στο υπόστρωμα, στα κύτταρα των αδενοκυψελών, στα επιθηλιακά κύτταρα των πόρων καθώς και στα κύπρα των νησιδίων του Langerhans. Επιπρόσθετα στο πάγκρεας παρατηρείται διάχυτη διάμεση ίνωση²⁰.

Ο σπλήνας, οι λεμφαδένες και τα κύτταρα του ΔΕΣ εμφανίζουν πολύ μικρότερες εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης.

Η καρδιά είναι καστανόφαιη λόγω άθροισης της αιμοσιδηρίνης στις μυοκαρδιακές ίνες. Η ίνωση είναι σπάνια.

Εναπόθεση αιμοσιδηρίνης παρατηρείται και στα κύτταρα της υπόφυσης, του φλοιού των επινεφριδίων και του θυρεοειδούς καθώς και στους σιελογόνους αδένες, χωρίς όμως να προκαλείται καταστροφή κυττάρων και λειτουργική ανεπάρκεια. Οι όρχεις αντίθετα περιέχουν λίγη αιμοσιδηρίνη και η ατροφία φαίνεται ότι είναι δευτεροπαθής στην υπόφυση.

Στο δέρμα η αιμοσιδηρίνη ανευρίσκεται στους ινοβλάστες στο χόριο, κυρίως γύρω από τα εξαρτήματα. Η χαλκόχρωση χροιά του δέρματος οφείλεται κυρίως σε αυξημένη παραγωγή και εναπόθεση μελανίνης στα κύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας.

Τέλος η αρθροπάθεια της αιμοχρωμάτωσης, με μια κατανομή στις αρθρώσεις ανάλογη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οφείλεται στην εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στον αρθρικό υμένα ακολουθούμενη από εναποθέσεις πυροφωσφορικού ασβεστίου στον αρθρικό χόνδρο (χονδρασβέσωση).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η έγκαιρη διάγνωση της αιμοχρωμάτωσης στο πρώιμο στάδιο, πριν εγκατασταθεί μη αναστρέψιμη βλάβη οργάνων, απαιτεί μεγάλο βαθμό κλινικής υπόνοιας της νόσου.

Οι πλέον χρήσιμες παράμετροι για την εκτίμηση του φορτίου σιδήρου του σώματος είναι οι τιμές της φερριτίνης, του Fe και της ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (TIBC). Ο κορεσμός της τρανσφερρίνης (Fe ορού/TIBC) θεωρείται ένας ευαίσθητος και ειδικός δείκτης για την αιμοχρωμάτωση. Τιμές νηστείας του κορεσμού της τρανσφερρίνης >60% σε περισσότερες από μία μετρήσεις και υψηλή φερριτίνη ορού αποτελούν ενδείξεις παρεγχυματικής περίσσειας σιδήρου αλλά δεν δίνουν το μέγεθος της. Επιπλέον επηρεάζονται από συνυπάρχουσες παθολογικές διαταραχές (ηπατική νόσος, φλεγμονή, καρκίνος) και είναι δυνατόν να επιπλέξουν την αξιολόγηση ασθενών με ηπατοτοξικότητα σχετιζόμενη με το σίδηρο.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης θα στηριχθεί στην μοριακή ανάλυση και την βιοψία ήπατος, η οποία διατηρεί και σήμερα την διαγνωστική και προγνωστική της αξία. Η ιστοχημική παρατήρηση του τύπου της εναπόθεσης του σιδήρου, η ποσοτική μέτρηση της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ιστολογικό δείγμα με βιοχημικές μεθόδους και ο καθορισμός της ιστολογικής βλάβης καθορίζουν την διάγνωση και την πρόγνωση της νόσου²¹.

Μετά την τεκμηρίωση της διάγνωσης είναι υποχρεωτική η αναζήτηση των ομοζυγωτών μεταξύ των μελών της οικογένειας (προσδιορισμός φερριτίνης και κορεσμού τρανσφερρίνης, αναζήτηση των C282Y και H63D μεταλλάξεων, βιοψία ήπατος).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δύο είναι οι κύριες εναλλακτικές διαγνώσεις

1. Αναιμία που συνοδεύεται από αιμοσιδήρωση.

Συνήθως η διάγνωση είναι προφανής στις μεταγγιζοεξαρωόμενες αναιμίες. Διαγνωστικά προβλήματα μπορεί ενδεχομένως να υπάρξουν στην ενδιάμεση θαλασσαιμία και στην ανθεκτική σιδηροβλαστική αναιμία. Πάντως ο βαθμός της αναιμίας δεν είναι ανάλογος της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου και δεν παρέχει ασφαλή ένδειξη για τον κίνδυνο υπερφόρτωσης με σίδηρο.

2. Η αλκοολική ηπατική κίρρωση με δευτερογενή εναπόθεση σιδήρου. Η τοπογραφική κατανομή της εναπόθεσης του σιδήρου στο ηπατικό παρέγχυμα και η διαβάθμιση της είναι τα βασικά

διαγνωστικά κριτήρια. Στην αλκοολική κίρρωση, όπου ο σίδηρος εναποτίθεται κυρίως στα κύτταρα Kupffer, παρατηρείται εκσεσημασμένη λιπώδης εκφύλιση και η ίνωση είναι δυσανάλογα μεγάλη σε σχέση με το ποσό του σιδήρου. Στη συγγενή αιμοχρωμάτωση αντίθετα η εναπόθεση του σιδήρου είναι εκλεκτική στα παρεγχυματικά κύτταρα. Στην αλκοολική κίρρωση η ποσότητα του σιδήρου δεν ξεπερνά το διπλάσιο του φυσιολογικού ή το μισό του ξηρού βάρους του ήπατος. Ένας αξιόπιστος δείκτης είναι ο ηπατικός δείκτης σιδήρου (Hepatic Iron Index) ο οποίος συσχετίζει την συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ με την ηλικία του ασθενούς.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία συνίσταται στην απομάκρυνση της περίσσειας του σιδήρου παράλληλα με υποστηρικτική αγωγή για τις επιμέρους κλινικές διαταραχές. Η απομάκρυνση του σιδήρου επιτυγχάνεται με συστηματικό πρόγραμμα αφαιμάξεων. Η ποσότητα του σιδήρου που απομακρύνεται σε κάθε αφαιμάξη 500 ml αίματος είναι 200-500 mg. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέχονται την απομάκρυνση 500 ml αίματος 1-2 φορές την εβδομάδα για παρατεταμένες περιόδους. Στην αρχική φάση θεραπείας είναι απαραίτητη η παράλληλη παρεντερική χορήγηση χηλικών παραγόντων, όπως η δεσφεροξάμινη, ορισμένες φορές μαζί με αντιαρρυθμικά φάρμακα για την αποφυγή καρδιακών επιπλοκών από την κινητοποίηση του σιδήρου. Ενώ η δεσφεροξάμινη είναι υποχρεωτικά η μόνη θεραπεία στην δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση, δεν αποτελεί θεραπεία εκλογής για την συγγενή αιμοχρωμάτωση επειδή είναι ακριβή, πολύπλοκη και λιγότερο αποτελεσματική στο ρυθμό απομάκρυνσης του σιδήρου. Η ταυτόχρονη με τις αφαιμάξεις χορήγηση ερυθροποιητίνης μπορεί να επιταχύνει την θεραπεία ιδίως σε αναιμικούς ασθενείς. Ο στόχος είναι η απομάκρυνση του σιδήρου σε 18 μήνες. Σε έναν μέσο ασθενή σε μια περίσσεια 25 g σιδήρου, 1-2 χρόνια είναι αρκετά και στη συνέχεια η επανασυσσώρευση του σιδήρου προλαμβάνεται με αφαιμάξεις ανά 2-3 μήνες, έτσι ώστε η φερριτίνη να συντηρείται κάτω των 200 mg/dl. Οι περισσότερες εκδηλώσεις αιμοχρωμάτωσης βελτιώνονται σημαντικά με τη θεραπεία. Η ηπατομεγαλία και η σπληνομεγαλία υποχωρούν, η καρδιομυοπάθεια συνήθως υποστρέφεται και η υπέρχρωση του δέρματος υποχωρεί ενώ ο υπογοναδισμός και η αρθροπάθεια συνήθως επιμένουν²².

ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Πολλοί ομοζυγώτες, ιδίως γυναίκες, παραμένουν δια βίου ασυμπτωματικοί. Άλλοι εμφανίζουν ήπιες μόνο κλινικές εκδηλώσεις και ένα μικρό ποσοστό θα αναπτύξει το πλήρες κλινικό σύνδρομο της αιμοχρωμάτωσης. Στους ασθενείς ή πενταετής επιβίωση μετά τη διάγνωση, χωρίς θεραπεία, έχει υπολογιστεί στο 18-30% σε αναδρομικές μελέτες. Αιτίες θανάτου είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η ηπατική κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η πρόγνωση βελτιώνεται δραματικά με την εφαρμογή της θεραπείας και η πενταετής επιβίωση αυξάνει στο 90%. Μάλιστα το προσδόκιμο επιβίωσης επανέρχεται στο φυσιολογικό εάν η θεραπεία προηγηθεί της ανάπτυξης της κίρρωσης. Η ταυτοποίηση του HPE ως του υπεύθυνου γονιδίου στους περισσότερους ασθενείς με συγγενή αιμοχρωμάτωση και η αναγνώριση της συσχέτισης της C282Y μετάλλαξης με τον κύκλο τρανσφερρίνη-υποδοχέας τρανσφερρίνης αναμένεται να διευκρινίσει την μοριακή βάση της απορρόφησης του σιδήρου και της ρύθμισής της²³.

Η χρήση της γενετικής διάγνωσης της νόσου, αν και πρόωρη για την εφαρμογή της σε προγράμματα ελέγχου του γενικού πληθυσμού, θα επιτρέψει την ασφαλή αναγνώριση των ομοζυγωτών σε προκλινικό στάδιο.

Τέλος η αναζήτηση και ανεύρεση ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς χημικού παράγοντα για *per os* χορήγηση θα αποτελέσει σημαντική πρόοδο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των κλινικών συνδρόμων υπερφόρτωσης με σίδηρο.

ABSTRACT

Michail V, Vrettou E. Hereditary hemochromatosis. *Hell Iatr*, 2002; 68: 46 - 53.

Hereditary hemochromatosis is a genetic disorder of iron metabolism in which an inappropriate increase in intestinal iron absorption results in deposition of excessive quantities of iron in parenchymal cells with eventual tissue damage and functional impairment of the organs involved. The disorder is the result of homozygosity for an autosomal recessive gene, located close to the HLA locus on chromosome 6p. The nature of the metabolic defect caused by the iron loading gene of hereditary hemochromatosis is still unknown. The common clinical manifestations in fully developed disease are: cirrhosis, cardiomyopathy, diabetes mellitus, hypogona-

dism, skin pigmentation and arthritis. The diagnosis is made by establishing quantitatively the massive iron overload using both histological and biochemical methods. Once clinical manifestations have appeared, hemochromatosis is fatal unless the iron can be removed. Removal of the iron by phlebotomy therapy prolongs survival, improves the clinical picture but does not cure all disease manifestations. The disease can now be recognized in its early stage when tissue damage is minimal and affected asymptomatic homozygotes can also be identified by estimating the transferrin saturation and serum ferritin concentration and by genetic testing.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Davis WD, Arrowsmith WR.* The effect of repeated phlebotomies in hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 1952, 39: 526-31.
2. *Bomford A, Addleston AL, W.F, et al.* Histocompatibility antigens as markers of abnormal iron metabolism in patients with idiopathic hemochromatosis. *Lancet* 1977, 1: 327-9.
3. *Catwright GE, Edwards CQ, et al.* Hereditary hemochromatosis: phenotypic expression of the disease. *N Engl J Med* 1979, 301: 175-9.
4. *Finch SC, Finch CA.* Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. *Medicine (Baltimore)* 1955, 34: 381-92.
5. *Edward CQ.* Genetic mapping of the hemochromatosis locus on chromosome 6. *Hum. Immunology* 1980, 1: 19-22.
6. *Federetal:* *Nature Genetics* 1996, 13: 399-408.
7. *Jarwinska EG, Cullen LM.* Hemochromatosis and HLA-H. *Nature Genetics* 1996, 14: 249-51.
8. *Carella M, D' Ambrosio L, et al.* Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet* 1997, 60: 828-32.
9. *Press RD.* Hemochromatosis: A simple genetic trait. *Hospital practice* 1999, 34(8): 55-74.
10. *Fracanzani AL, Fargion S, et al.* Immunohistochemical evidence for a lack of ferritin in duodenal absorptive epithelial cells in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1989, 96: 1071-8.
11. *McLaren GD, et al.* Regulation of intestinal iron absorption and mucosal iron kinetics in hereditary hemochromatosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1991, 117: 390-401.
12. *Grootveld M, Bell JD, et al.* Non-transferrin-bound iron in plasma or serum from patients with idiopathic hemochromatosis. *J Biol Chem* 1989, 264: 4417-22.
13. *Seymour CA, Peters TJ.* Organelle pathology in primary and secondary hemochromatosis with special reference to lysosomal changes. *Br J Hematology* 1978, 40: 239-53.
14. *Flanagan PR, et al.* Ferritin release by mononuclear cells in hereditary hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 1989,

- 113: 145-9.
15. *Feder JN, et al.* The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta-2-microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem* 1997, 272: 14025-8.
16. *Scruner CR, Beaudet AL.* The metabolic and molecular bases of inherited disease. Seventh edition, 1995.
17. *Searle J, Legget BA, et al.* In MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC (Eds). *Pathology of the Liver*. 4th Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002: 257-72.
18. *Lefkovich H.* Jay Disorders of Iron overload Pathology. Post Graduate Course 1998, 296-302 19. *Sheuer PJ, Liver biopsy interpretation* 4th ed London. Balliere Tindoll 1998: 207-17.
20. *Παπαδημητρίου ΚΣ.* Ανατομική Παθολογία, Γενικό Μέρος. Αθήνα: Λίτσας 2001: 46-52.
21. *Williams WJ, Bentier E.* Hematology. Eighth edition, 1995.
22. *Hoffman R, Benz EJ.* Hematology. Third edition, 2000.

Αλληλογραφία:

Ε. Βρεττού
Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας και
Παθολογικής Ανατομικής Α.Π.Θ.
540 06 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ε. Brettou
Department of Pathology
School of Medicine
Aristotle University
540 06 Thessaloniki
Greece

Ο προσδιορισμός των εφεδρειών παροχής O₂ από την P_v-O₂

Παρασκευή Αργυροπούλου-Πατάκα

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

Περίληψη. Περιγράφουμε μια παραστατική γραφική μέθοδο για την αύξηση της παροχής O₂ και της ιστικής κατανάλωσης O₂. Μετρώντας τον κορεσμό της Hb από αρτηριακό (SaO₂) και κεντρικό φλεβικό αίμα (S_v-O₂) και αντιπαραβάλλοντας σε ένα σύστημα συντεταγμένων τις μεταβολές του SaO₂ και της SaO₂-S_v-O₂ είναι δυνατό να ερμηνεύσουμε αν διατα-

ραχές της πνευμονικής ή της καρδιακής λειτουργίας είναι υπεύθυνες για την ελάττωση της παροχής O₂. Οι ίδιες μετρήσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό των εφεδριών παροχής O₂, αν συγκεκριμένες μετρήσεις ανταπαραβληθούν προς την "ιδεώδη" φυσιολογική τιμή.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 54 - 58

Η παροχή O₂ (DO₂) αποτελεί μέτρο της ποσότητας του O₂ που κατευθύνεται προς τους ιστούς, αλλά οι πληροφορίες που παρέχει για την επάρκεια της ιστικής οξυγόνωσης περιορίζονται από το γεγονός ότι δεν λαμβάνει υπόψιν την κατανάλωση του O₂ από τους ιστούς. Γι' αυτό η μέτρηση της πίεσης του O₂ στο κεντρικό φλεβικό αίμα (P_v-O₂), η οποία εκφράζει όχι μόνο τη ροή αλλά και τη διάχυση του O₂ προς τους ιστούς, παρέχει καλύτερο δείκτη της ιστικής οξυγόνωσης απ' ό,τι η DO₂¹.

Περιγράφουμε μία παραστατική μέθοδο εκτίμησης της ιστικής οξυγόνωσης από τις μετρήσεις αρτηριακού (SaO₂) και φλεβικού S_v-O₂ κορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Με τη μέθοδο αυτή 1) είναι δυνατόν να προσδιορισθεί αν η έκπτωση της ιστικής οξυγόνωσης προέρχεται από διαταραχή της κυκλοφορίας ή της αναπνοής και 2) να προσδιορισθούν οι εφεδρείες ιστικής παροχής O₂ από την σύγκριση της DO₂ ασθενούς και φυσιολογικού μάρτυρα.

ΘΕΩΡΙΑ

Σύμφωνα με την εξίσωση του Fick, η αρτηριοφλεβική διαφορά περιεκτικότητας O₂ (CaO₂-C_vO₂) ι-

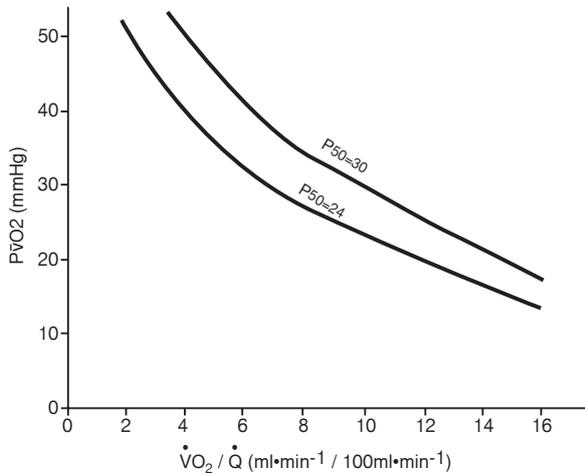
σούται με το πηλίκο κατανάλωσης οξυγόνου (V̇O₂) προς την καρδιακή παροχή (Q̇).

$$CaO_2 - C_vO_2 = \dot{V}O_2 / \dot{Q} \quad (\text{εξίσωση 1})$$

Η εξίσωση αυτή επιτρέπει τον υπολογισμό της P_v-O₂ που προκύπτει από διάφορες σχέσεις V̇O₂/Q̇. Όπως φαίνεται στο διάγραμμα της **εικόνας 1** η αύξηση της V̇O₂/Q̇ προκαλεί ελάττωση της P_v-O₂. Η ακριβής τιμή της P_v-O₂ εξαρτάται και από τη θέση της καμπύλης διάσπασης της HbO₂ που εκφράζεται από την P₅₀ (την τιμή της PO₂ όταν ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης είναι 50%) στην εικόνα 1. Έτσι, π.χ. η τιμή V̇O₂/Q̇ 10 ml.min⁻¹/100 ml.min⁻¹ αντιστοιχεί με P_v-O₂ 30 mmHg όταν η P₅₀ είναι 30 mmHg, αλλά μόνο 23 mmHg όταν η P₅₀ είναι 24 mmHg. Συνοπτικά στην εικόνα 1 παρίστανται οι επιδράσεις της θέσης της καμπύλης διάσπασης HbO₂ στην ικανότητα της Hb ν' απελευθερώνει O₂².

Έχει βρεθεί από κλινικές παρατηρήσεις ότι η ελάχιστη τιμή P_v-O₂ συμβατή με τη ζωή είναι 20 mmHg. Συνήθως τιμές P_v-O₂ μικρότερες από 28 mmHg οδηγούν σύντομα στον θάνατο³.

Είναι γνωστό ότι η περιεκτικότης του αίματος



Εικ. 1. Η μερική πίεση O_2 του κεντρικού φλεβικού αίματος ελαττώνεται όταν αυξάνεται το πηλίκο της κατανάλωσης ($\dot{V}O_2$) οξυγόνου προς την καρδιακή παροχή (\dot{Q}). Η ελάττωση είναι μεγαλύτερη όσο η P_{50} είναι μικρότερη.

σε O_2 υπολογίζεται από τον τύπο:

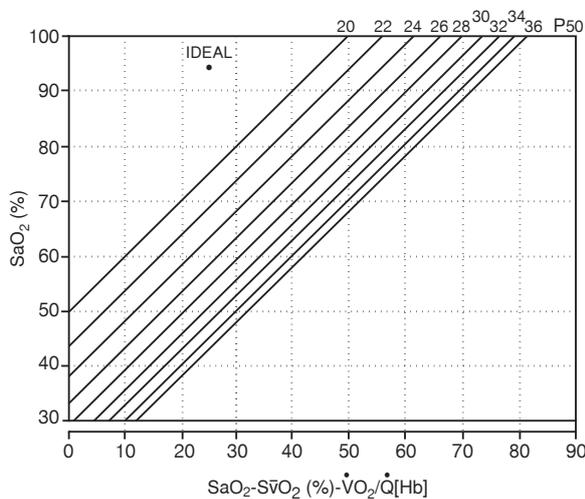
$CaO_2 = SaO_2 \cdot 1,34 \cdot Hb$ και γι' αυτό η εξίσωση 1 μεταγράφεται:

$$[SaO_2 \cdot 1,34 \cdot Hb] - [SvO_2 \cdot 1,34 \cdot Hb] = \dot{V}O_2 / \dot{Q}$$

$$1,34 \cdot Hb (SaO_2 - SvO_2) = \dot{V}O_2 / \dot{Q}$$

$$SaO_2 - SvO_2 = \dot{V}O_2 / \dot{Q} \cdot Hb \quad (\text{εξίσωση 2})$$

Στην **εικόνα 2** οι τιμές του SaO_2 αντιπαρατίθενται με τις τιμές της διαφοράς $SaO_2 - SvO_2$. Κά-



Εικ. 2. Οι τιμές του SaO_2 αντιπαρατίθενται με τις τιμές της διαφοράς $SaO_2 - SvO_2$. Στην εικόνα κάθε ισομετρική γραμμή περιγράφει τις σχέσεις SaO_2 και $SaO_2 - SvO_2$ για δεδομένη τιμή P_{50} που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της $P_{\dot{V}O_2}$ στα 20 mmHg. Ideal: η φυσιολογική σχέση SaO_2 προς $SaO_2 - SvO_2$.

θε ισομετρική γραμμή περιγράφει τις σχέσεις SaO_2 και $SaO_2 - SvO_2$ που είναι απαραίτητες για την διατήρηση της $P_{\dot{V}O_2}$ στα 20 mmHg (της ελάχιστης συμβατής με τη ζωή τιμής) για κάθε δεδομένη τιμή P_{50} .

Είναι προφανές ότι μεταβολές του SaO_2 εκφράζουν διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας, ενώ οι μεταβολές κατά μήκος της τετμημένης του διαγράμματος της εικόνας 2 εκφράζουν κατά κύριο λόγο μεταβολές της καρδιακής παροχής εφ' όσον η τιμή της Hb παραμένει σταθερή.

Στην εικόνα 2 οι τιμές του SaO_2 και SvO_2 μετρούνται σε δείγματα αρτηριακού και καρδιακού φλεβικού αίματος. Η τιμή της P_{50} υπολογίζεται από τον κανόνα του Severinghaus⁴ με την αντιπαράθεση των τιμών της θερμοκρασίας και του pH του μικτού φλεβικού αίματος και αναγινώσκοντας την τιμή PO_2 όταν ο κορεσμός είναι 50%. Οι υπολογισμοί αυτοί παρέχονται αυτόματα από τους νεώτερους αναλυτές αερίων αίματος (π.χ. Radiometer κ.ά). Η P_{50} που υπολογίζεται μ' αυτό τον τρόπο είναι in vivo τιμή που δεν λαμβάνει υπ' όψιν την επίδραση της PCO_2 και της 2-3DPG στις τιμές της P_{50} . Είναι προφανές ότι όσο περισσότερο απέχει ένα σημείο, που καθορίζεται από τις τιμές SaO_2 και $SaO_2 - SvO_2$ από την ισομετρική γραμμή P_{50} που υπολογίσαμε, τόσο καλύτερες είναι οι εφεδρείες της παροχής O_2 . Συγκεκριμένα οι εφεδρείες παροχής O_2 αποδίδονται από τη διαφορά παροχής O_2 που μετρήσαμε, από την παροχή O_2 που κατά τους υπολογισμούς μας θα προκαλούσε την κριτική τιμή $P_{\dot{V}O_2}$ 20 mmHg. Το σημείο που αναφέρεται σαν "ιδεώδες" (IDEAL) στην εικόνα 2 υπολογίστηκε με βάση τις φυσιολογικές τιμές του SaO_2 και SvO_2 ($SaO_2=97\%$ και $SaO_2 - SvO_2 =25\%$ όταν το άτομο ζει σε υψόμετρο ίσο μ' αυτό της επιφάνειας της θάλασσας). Κάθε σημείο στην εικόνα 2 το οποίο απομακρύνεται από το "ιδεώδες" υποδηλώνει διαταραχή της παροχής O_2 . Εάν οι SaO_2 και SvO_2 που μετρούνται από ένα ασθενή καθορίζουν ένα σημείο που κείται επί της προσδιορισμένης ισομετρικής γραμμής της P_{50} τότε η $P_{\dot{V}O_2}$ θα είναι 20 mmHg και το άτομο νοσεί βαρύτερα και η πιθανότητα θανάτου είναι μεγάλη.

Η αξία του διαγράμματος της εικόνας 2 έγκειται ότι οι μεταβολές της παροχής O_2 μπορούν να παρασταθούν γραφικά παρατηρώντας τις μεταβολές των σημείων συσχέτισης SvO_2 και $SaO_2 - SvO_2$ προς ή από την ισομετρική γραμμή που καθορί-

ζει τα P_{50} του κεντρικού φλεβικού αίματος για σχέσεις SaO_2 και $SaO_2 - S_vO_2$ που δίδουν τιμή P_vO_2 20 mmHg.

Οι εφεδρείες της παροχής O_2 μπορεί να υπολογιστούν χρησιμοποιώντας μόνο την τιμή των SaO_2 και S_vO_2 ως ακολούθως:

$$DO_2 = CaO_2 \cdot Q \quad (\text{εξίσωση 3})$$

$$\text{αν } CaO_2 = SaO_2 \cdot 1,34 \cdot Hb \\ \text{και } \dot{Q} = \dot{V}O_2 : (CaO_2 - C_vO_2)$$

$$\text{τότε } \dot{Q} = \frac{\dot{V}O_2}{(SaO_2 - S_vO_2)1,34 \cdot Hb}$$

και σε συνδυασμό με την εξίσωση 3.

$$DO_2 = SaO_2 \cdot 1,34 \cdot Hb = \frac{\dot{V}O_2}{(SaO_2 - S_vO_2)1,34 \cdot Hb}$$

$$DO_2 = \frac{SaO_2 \cdot \dot{V}O_2}{SaO_2 - S_vO_2}$$

$$\frac{DO_2}{\dot{V}O_2} = \frac{SaO_2}{SaO_2 - S_vO_2} \quad (\text{εξίσωση 4})$$

Η εξίσωση 4 αποδεικνύει ότι η μέτρηση των SaO_2 και S_vO_2 και ο υπολογισμός του πηλίκου $SaO_2 : (SaO_2 - S_vO_2)$ μας δίνει και την τιμή του πηλίκου της παροχής (DO_2) προς την κατανάλωση O_2 ($\dot{V}O_2$). Το πηλίκο αυτό είναι αντίστροφο του συντελεστή χρησιμοποίησης O_2 (oxygen utilization coefficient) και είναι δείκτης της επάρκειας της παροχής O_2 , δηλαδή οι εφεδρείες της DO_2 μπορεί να εκτιμηθούν από τη διαφορά του μετρούμενου πηλίκου $DO_2/\dot{V}O_2(m)$ και του πηλίκου $DO_2/\dot{V}O_2$ που υπολογίζουμε ότι θα παρήγαγε ένα P_vO_2 20 mmHg [$DO_2/\dot{V}O_2$]20.

$$\text{Εφεδρείες } DO_2 = \left[\frac{DO_2}{\dot{V}O_2} \right] m - \left[\frac{DO_2}{\dot{V}O_2} \right] 20 \quad (\text{εξίσωση 5})$$

Η εξίσωση 5 επιτρέπει τον προσδιορισμό των εφεδρειών DO_2 κάθε αρρώστου σε δεδομένη στιγμή. Στο πρώτο μέρος της εξίσωσης περιέχονται οι μετρούμενες παράμετροι, στο δεύτερο αυτές που υπολογίστηκαν από την εικόνα 2. Αναλυτικά, η διαφορά $SaO_2 - S_vO_2$ που μετρήθηκε σημειώνεται στο X άξονα της εικόνας 2, η κατάλληλη ισομετρική γραμμή P_{50} υπολογίζεται με τον κανόνα του Severinghause και η τιμή του SaO_2 σημειώνεται στον Y άξονα της εικόνας 2.

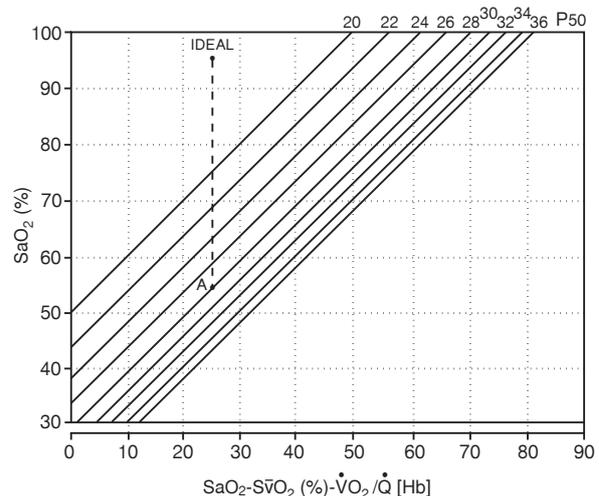
Μια και ο παρανομαστής των κλασμάτων της εξίσωσης 5 είναι ο ίδιος αυτή απλοποιείται:

$$\text{εφεδρεία } DO_2 = \frac{[SaO_2]m - [SaO_2]20}{(SaO_2 - S_vO_2) m} \quad (\text{εξίσωση 6})$$

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Σε φυσιολογικό άτομο οι εφεδρείες της DO_2 υπολογίζονται, όταν ο $(SaO_2) m = 97\%$ η $(SaO_2 - S_vO_2) m = 25\%$ και ο $(SaO_2)_{20} = 54,5\%$, σε (97-56): 25 = 1,70 (Εικ. 3). Η τιμή αυτή χρησιμοποιείται για την αγωγή κάθε εφεδρείας DO_2 ασθενούς επί τοις % της φυσιολογικής τιμής. Για παράδειγμα ένας ασθενής έχει $SaO_2 = 77\%$ και $SaO_2 - S_vO_2 = 28\%$. Το pH του μικτού φλεβικού αίματός του είναι 7,29 και η υπολογισμένη με τον κανόνα του Severinghause τιμή της P_{50} του μικτού φλεβικού αίματος = 30 mmHg και γι' αυτό η SaO_2 που προκαλεί ένα P_vO_2 20 mmHg εντοπίζεται στην εικόνα 4 σε 54% (σημείο C). Η εφεδρεία DO_2 για τον ασθενή αυτό θα είναι: $77 - 54/28 = 0,82$, η οποία είναι μόλις το 48 της φυσιολογικής ($0,82/1,7 = 0,48$).

Στην εικόνα 5 παρουσιάζονται τα ευρήματα ενός ασθενούς που υπέστη μαζική πνευμονική εμβολή. Στην αρχή παρατηρούμε παρεκτόπιση των



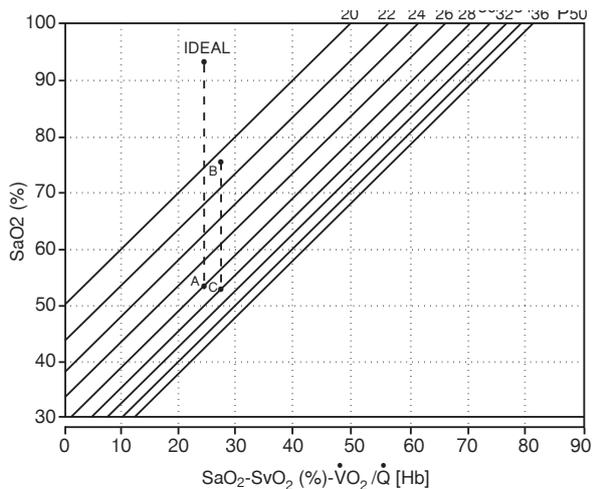
Παράδειγμα φυσιολογικό άτομο

$(SaO_2) m = 97\%$
 $(SaO_2 - S_vO_2) m = 25\%$
 $P_{50} 28 \text{ mmHg}$
 $(SaO_2)_{20} = 54$

τότε

$$DO_2 \text{ εφεδρείας} = \frac{97 - 54}{25} = \frac{43}{25} = 1,70$$

Εικ. 3. Υπολογισμός εφεδρείας παροχής O_2 (DO_2 εφεδρείας) φυσιολογικού ατόμου.



Παράδειγμα ασθενούς

(SaO₂)_m = 77%
 (SaO₂ - SvO₂)_m = 28%
 P₅₀ = 30 mmHg
 (SaO₂)₂₀ = 54

τότε

DO₂ εφεδρεία: 77-54 = 0,82

Εικ. 4. Υπολογισμός εφεδρείας παροχής O₂ (DO₂ εφεδρείας) ατόμου με αναπνευστική ανεπάρκεια.

σημείων προς τα δεξιά· η μετατόπιση αυτή είναι ανάλογη με τις μεταβολές της σχέσης $\dot{V}O_2/\dot{Q} \cdot Hb$. Η Hb παρέμεινε σταθερή. Ο ασθενής ήταν κατεσταλμένος οι μεταβολές της $\dot{V}O_2$ υποτίθεται ότι είναι ασήμαντες έτσι ώστε η δεξιά παρεκτόπιση να αποδίδεται στην ελάττωση της καρδιακής παροχής. Η κάθετη μετατόπιση των σημείων, που παρατηρείται στη συνέχεια, αποδίδεται στην ελάττωση του SaO₂ και παραμονή αμετάβλητης της Q της Hb και της $\dot{V}O_2$.

Από την γενική επισκόπηση των μεταβολών συμπεραίνουμε ότι το πρώτο σκέλος των μεταβολών οφείλεται σε κυκλοφορική ανεπάρκεια (αποφρακτικό shock), ενώ το δεύτερο σε αναπνευστική ανεπάρκεια.

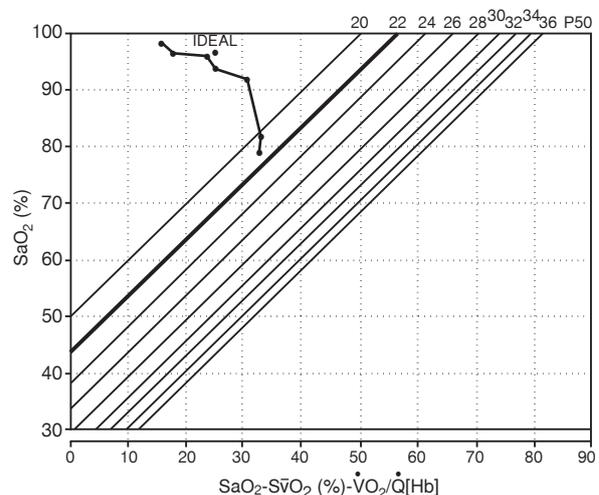
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η γραφική μέθοδος που περιγράφουμε για την εκτίμηση των εφεδρειών παροχής O₂, είναι απλή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση διαταραχών της ιστικής οξυγόνωσης ασθενή στη ΜΕΘ όπου υπάρχει η δυνατότητα λήψης κεντρικού φλεβικού αίματος.

Στο διάγραμμα μας όταν τα σημεία, που καθορίζονται από την αντιπαράβολή του SaO₂ και της SaO₂ - S_vO₂, σε διαδοχικές μετρήσεις μετατο-

πίζονται προς τα δεξιά τότε η παροχή του οξυγόνου ελαττώνεται ή επειδή η $\dot{V}O_2$ αυξάνεται ή επειδή η καρδιακή παροχή (\dot{Q}) και η Hb ελαττώνονται. Μόνο όταν ο ασθενής παρουσιάζει σημεία αυξημένου μεταβολισμού (π.χ. πυρετό) τότε μπορεί ν' αποδοθούν οι μεταβολές σε αύξηση της $\dot{V}O_2$. Εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου $\dot{V}O_2$ τότε, και με την προϋπόθεση ότι δεν μεταβάλλεται ο Ht, οι μεταβολές οφείλονται σε ελάττωση της καρδιακής παροχής. Εάν τα μετατοπιζόμενα σημεία πλησιάζουν κάθετα προς την ισομετρική γραμμή των P₅₀, τότε η ελάττωση των εφεδρειών της παροχής O₂ αποδίδεται αποκλειστικά στην ελάττωση του SaO₂ δηλαδή σε κακή πνευμονική λειτουργία (Εικ. 5).

Η εξίσωση 4 αποτελεί το αντίστροφο του O₂ extraction ratio (SaO₂ - S_vO₂/SaO₂) που χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί αν η παροχή οξυγόνου (DO₂) είναι επαρκής για την κατανάλωση του οξυγόνου στους ιστούς ($\dot{V}O_2$)⁵⁻⁶. Φυσιολογικές τιμές του O₂ extraction ratio κυμαίνονται στο 0,25· αυξημένες τιμές υποδεικνύουν ότι μεγαλύτερο τμήμα της παροχής O₂ καταναλώνεται. Υπάρχουν όμως κλινικές περιπτώσεις με φυσιολογικό O₂ extraction ratio αλλά σημαντική ιστική υποξία. Για παράδειγμα ασθενής με SaO₂=40% και S_vO₂=30% έχει O₂ extraction ratio φυσιολογικό (0,25), αλλά P_vO₂ 20 mmHg. Στην περίπτωση αυτή γίνεται εμφανές από την εξίσωση 6 ότι οι εφεδρείες παροχής O₂ είναι μηδενικές (παρά την ύπαρξη φυσιολογι-



Εικ. 5. Οι μεταβολές DO₂ εφεδρειών ασθενούς με πνευμονική εμβολή. Η προς τα δεξιά οριζόντια αρχική απόκλιση των σημείων των σχέσεων SaO₂/SaO₂-S_vO₂ υποδηλώνει κυκλοφορική ανεπάρκεια παροχής O₂ ενώ η ακολουθούσα κάθετη μετατόπιση αναπνευστική ανεπάρκεια.

κού O_2 extraction ratio) και ότι ο ασθενής δεν μπορεί ν' ανεχθεί οιαδήποτε ελάττωση της καρδιακής παροχής ή της CaO_2 ή αύξησης της $\dot{V}O_2$.

Η μέθοδος που περιγράψαμε είναι απλή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη ΜΕΘ για την παρακολούθηση και ρύθμιση παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής καθώς και για τον έλεγχο της δοσολογίας και του αποτελέσματος ινοτρόπων φαρμάκων.

ABSTRACT

Argyropoulou-Pataka P. Determination of O_2 delivery reverses using $P_{\dot{V}}O_2$. *Hell Iatr*, 2002, 68: 54 - 58.

We describe a graphical method for assessing oxygen delivery and tissue oxygenation. By measuring arterial and mixed venous oxyhemoglobin saturation (SaO_2 and $S_{\dot{V}}O_2$ respectively) and comparing the changes of SaO_2 and $SaO_2 - S_{\dot{V}}O_2$, it is possible to determine whether the lungs or the cardiovascular system are responsible for a deteriorating the oxygen supply. The data can be used to calculate the reserve in oxygen delivery which, in turn, can be compared to the idial for normal individuals.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Tenney SM, Mithoefer IC*. The relationship of mixed venous oxygenation to oxygen transport with special reference to adaptation to high altitud and pulmonary

disease. *Amer Rev Resp Dis* 1982, 125: 474-9.

2. *Michel CC*. The transport of oxygen and carbon dioxide in: Cuyton A, Widdicombe S, eds. *Respiratory Physiology*. Baltimore: Univ Park Press 1974.
3. *Kasnitz P, Druger GL, Yorra F, Simmons DH*. Mixed venous oxygen tension and hyperlactacemia. Survival in severe cardiopulmonary disease. *J Am Med Assoc* 1976, 236: 570.
4. *Severghause JW*. Blood gas calculator. *J Appl Physiol* 1966, 21: 1108.
5. *Kho LK, Shoemaker WC*. Evaluation of therapy in clinical shock by cardiorespiratory measurements. *Surg Gynec Obst* 1968, 127: 81-88.
6. *Patakas D, Mavrofridis E, Georgopoulos D, Zampoulis Chr*. Effects of oxygen therapy on oxygen delivery in patients with chronic obstruction lung disease. 8th Eur Cong of ICM International Proceedings Div, (Monducci Editore) 1995, 2: 563-6.

Αλληλογραφία:

Π. Αργυροπούλου-Πατάκα
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσ. "Γ. Παπανικολάου"
570 10 Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

P. Argyropoulou-Pataka
Pulmonay Department
Aristotle University
"G. Papanikolaou" Hospital
570 10 Exochi, Thessaloniki
Greece

Δυνατότητες της ενδορρινικής χειρουργικής των παραρρίνιων κόλπων

I. Κωνσταντινίδης, Σ. Ερελιάδης, I. Δανιηλίδης

ΩΡΛ Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η ενδορρινική χειρουργική των παραρρίνιων κόλπων τα τελευταία χρόνια έχει ραγδαία εξελιχθεί εξαιτίας της δημιουργίας νέων τεχνικών μέσων (χειρουργικό μικροσκόπιο, αυτοσυγκρατούμενα ρινοσκόπια, ενδοσκόπια με πολλαπλές οπτικές γωνίες, ειδικά εργαλεία), της εξέλιξης των χειρουργικών τεχνικών και των μεθόδων αναισθησιολογίας, καθώς και εξαιτίας της καλύτερης κατανόησης της παθοφυσιολογίας του συμπλέγματος των οστέινων στομιών (ostioameatal complex). Η αξονική τομογραφία εξασφαλίζει σημαντικές πληροφορίες για τα προσβαλλόμενα ανατομικά στοι-

χεία και βοηθά τον χειρουργό να καθορίσει το πλάνο της χειρουργικής επέμβασης. Η μαγνητική τομογραφία βοηθά στην διαφορική διάγνωση μεταξύ κακοήθους και φλεγμονώδους παθήσεως. Η ενδορρινική μικροχειρουργική κάνει δυνατή την θεραπεία φλεγμονωδών παθήσεων, συριγγίων εγκεφαλονωτιαίου υγρού, όγκων ρινός και παραρρίνιων κόλπων και των στενώσεων της δακρυϊκής συσκευής χωρίς να είναι απαραίτητες εξωρρινικές προσπελάσεις και γενικά ριζικές ανατρήσεις με εξωτερικές δερματικές τομές.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 59 - 67

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χειρουργική θεραπεία των παθήσεων των παραρρίνιων κόλπων παρουσιάζει, εξαιτίας της μικροανατομίας και παθοφυσιολογίας της περιοχής, ιδιαιτερότητες ως προς την προσπέλαση και την μετεγχειρητική λειτουργικότητα.

Η ενδορρινική χειρουργική των παραρρίνιων κόλπων ξεκίνησε να εφαρμόζεται παράλληλα με τις εξωρρινικές προσπελάσεις στα τέλη του 19^{ου} και στις αρχές του 20^{ου} αιώνα.

Ήδη το 1886 ο Mikulicz διάνοιξε ενδορρινικά το γναθιαίο άνω ενώ αργότερα προσπελάστηκαν ενδορρινικά οι ηθμοειδείς κυψέλες από τους Grünwald (1893), Hajek (1899), Killian (1900) και Uffenorde (1907). Το ίδιο συνέβη και με τον μετωπιαίο και σφηνοειδή κόλπο που για πρώτη φορά διανοίχθηκαν ενδορρινικά από τους Jurasz (1883), Killian (1894), Halle (1906) και Schäffer (1885) αντίστοιχα³.

Λόγω των επανειλημμένων διεγχειρητικών

επιπλοκών η ενδορρινική χειρουργική των παραρρίνιων κόλπων στην συνέχεια παραγκωνίστηκε από τις εξωρρινικές προσπελάσεις.

Το 1970 μπορεί να θεωρηθεί σταθμός της σύγχρονης χειρουργικής των παραρρίνιων κόλπων.

Η ενδορρινική χειρουργική ζεί μια αναγέννηση η οποία οφείλεται σε τρεις βασικούς παράγοντες:

1. Στη δημιουργία και εξέλιξη σύγχρονων οπτικών μέσων όπως του ενδοσκοπίου (με οπτικές γωνίες 0, 30, 45, 70 και 90⁰) και του μικροσκοπίου.

2. Στη βελτίωση των παλαιών και την εξέλιξη νέων μεθόδων αναισθησιολογίας.

3. Στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ρινός και των παραρρίνιων κόλπων.

Ας μην ξεχνούμε στο σημείο αυτό τις πειραματικές εργασίες του Messerklinger που έδειξαν τη σημασία των ηθμοειδών κυψελών και μιας σειράς ανατομικών στοιχείων του μέσου ρινοκώλου στη γένεση της χρόνιας παραρρινοκολπίτι-

δα^{12,13}.

Στη συνέχεια κατασκευάστηκαν ποικίλα μικροχειρουργικά εργαλεία που διευκόλυναν τις ενδορρινικές επεμβάσεις και έκαναν δυνατή την χειρουργική επέμβαση ακόμη και σε μικρά παιδιά^{2,18}.

Φτάνουμε λοιπόν σήμερα όπου οι περισσότερες φλεγμονώδεις παθήσεις των παραρρινίων κόλπων μπορούν να αντιμετωπιστούν ενδορρινικά και κύριος στόχος της ενδορρινικής προσπέλασης αποτελεί η λειτουργική διάνοιξη των στενωτικών περιοχών και η διατήρηση όσο τον δυνατόν περισσότερου υγιούς βλεννογόνου “Functional endoscopic sinus surgery, FESS”⁸.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΠΛΑΓΙΟΥ ΡΙΝΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΡΡΙΝΙΩΝ ΚΟΛΠΩΝ

Η ανατομική του πλαγίου ρινικού τοιχώματος είναι περίπλοκη, διότι περιβάλλει τους περισσότερους παραρρινίους κόλπους και δέχεται τα στόμα αυτών. Το πλάγιο ρινικό τοίχωμα φέρει και τρεις ή τέσσερις οστικές προσεκβολές, τις ρινικές κόγχες που το χωρίζουν στον άνω, μέσο και κάτω ρινικό πόρο.

Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των φλεγμονωδών παθήσεων παίζει ο μέσος ρινικός πόρος που αποτελείται από μια σειρά σημαντικών ανατομικών στοιχείων όπως την αγκιστροειδή απόφυση ή ηθμοειδές άγκιστρο (Uncinate process) που είναι μια οστική προσεκβολή του ηθμοειδούς από εμπρός και άνω προς τα πίσω και κάτω και την ηθμοειδή οστεοκύστη (Bulla ethmoidalis), μια οστική προβολή όπισθεν της αγκιστροειδούς απόφυσης.

Μεταξύ της αγκιστροειδούς αποφύσεως και της ηθμοειδούς οστεοκύστεως εντοπίζεται η ηθμοειδής χώνη (Ethmoid infundibulum) τα ελεύθερα χείλη της οποίας αφορίζουν την ημισελινοειδή σχισμή (Hiatus semilunaris).

Στην ηθμοειδή χώνη εκβάλλουν οι πρόσθιες και μέσες ηθμοειδείς κυψέλες καθώς και ο μετωπιαίος κόλπος. Το ρινικό χαράκωμα (Agger nasi) περιέχει πρόσθιες ηθμοειδείς κυψέλες που επικοινωνούν με κυψέλες της μετωπιαίας και ηθμοειδούς χώνης. Το ρινικό χαράκωμα, ο μετωπιαίος κόλπος και ο ρινοδακρυϊκός πόρος βρίσκονται στο ίδιο στεφανιαίο επίπεδο.

Ο λαβύρινθος των ηθμοειδών κυψελών έχει πυραμοειδές σχήμα με την βάση προς τα πίσω και αποτελείται από διάφορα βασικά πέταλα όπως το

πρώτο βασικό πέταλο από την αγκιστροειδή απόφυση προς την οροφή, το δεύτερο βασικό πέταλο από την ηθμοειδή οστεοκύστη προς την οροφή και το τρίτο και σημαντικότερο πέταλο που διαχωρίζει τις πρόσθιες από τις οπίσθιες ηθμοειδείς κυψέλες και αφορίζει έναν λειτουργικό αγωγό των εκκρίσεων των μεν πρόσθιων ηθμοειδών κυψελών στον μέσο ρινικό πόρο, των δε οπίσθιων και του σφηνοειδούς κόλπου στον άνω ρινικό πόρο. Ορισμένες από τις πρόσθιες ηθμοειδείς κυψέλες είναι δυνατόν να επεκτείνονται προς το έδαφος του οφθαλμικού κόγχου και ονομάζονται κυψέλες του Haller (Εικ. 1).

Στην ένωση του δεύτερου βασικού πετάλου με το κάθετο πέταλο της μέσης ρινικής κόγχης πορεύεται ο πόρος της πρόσθιας ηθμοειδούς αρτηρίας. Στην περιοχή αυτή καθώς και στην έκφυση του κάθετου πετάλου της μέσης ρινικής κόγχης εντοπίζονται οι συχνότερες επιπλοκές στην οροφή του ηθμοειδούς κατά τις ενδορρινικές ηθμοειδεκτομές.

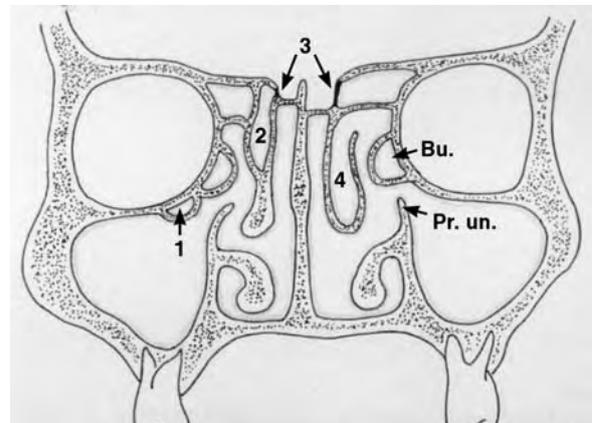
Σημαντικό ρόλο παίζει στο πρόσθιο τριτημόριο του ηθμοειδούς οστού η σχέση της οροφής με το τετρημένο πέταλό του. Ο Keros⁹ ταξινόμησε την σχέση αυτή σε τρεις τύπους:

Τύπος I, διαφορά επιπέδου 1-3 mm

Τύπος II, διαφορά επιπέδου 4-7 mm

Τύπος III, διαφορά επιπέδου 8-16 mm.

Μεγαλύτερος ο κίνδυνος βλάβης της βάσεως του κρανίου στον τύπο II και III παρά στον τύπο I.



Εικ. 1. Σχηματική παράσταση των παραρρινίων κόλπων σε στεφανιαίο επίπεδο. 1. Ηθμοειδείς κυψέλες του Haller. 2. Δεύτερο βασικό πέταλο των ηθμοειδών κυψελών. 3. Σχέση τετρημένου πετάλου με την οροφή του ηθμοειδούς οστού. 4. Μέση ρινική κόγχη. Bu.: Ηθμοειδής οστεοκύστη (Bulla ethmoidalis). Pr. un.: Αγκιστροειδής απόφυση ηθμοειδούς (Processus uncinatus).

Ορισμένες από τις οπίσθιες άνω ηθμοειδείς κυψέλες μπορεί επίσης να εισέρχονται στον σφηνοειδή κόλπο και μέσα σε αυτές να πορεύεται το οπτικό νεύρο. Οι κυψέλες αυτές ονομάζονται σφηνοηθμοειδείς κυψέλες και περιγράφηκαν από τον Onodi¹⁶.

Σημαντικές επίσης στη χειρουργική του σφηνοειδούς κόλπου είναι οι ανατομικές του σχέσεις με την υπόφυση που εντοπίζεται στο οπίσθιο τμήμα της οροφής του ενώ εκατέρωθεν στο πλάγιο τοίχωμά του πορεύονται το οπτικό νεύρο, η έσω καρωτίδα και εντοπίζεται ο σφραγγώδης κόλπος. Οι ανατομικές αυτές σχέσεις αποκτούν ιδιαίτερη σημασία από το γεγονός ότι στα σημεία αυτά μπορεί να υπάρχουν επάρματα ή οστικά ελλείμματα των τοιχωμάτων του σφηνοειδούς κόλπου με αποτέλεσμα να αυξάνουν τον κίνδυνο τραυματισμού της έσω καρωτίδας και του οπτικού νεύρου κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς.

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Η επιτυχία της ενδορρινικής χειρουργικής των παραρρινίων κόλπων εξαρτάται από τη λεπτομερή προεγχειρητική εκτίμηση τόσο της παθολογικής εξεργασίας όσο και των εκάστοτε ανατομικών παραλλαγών της περιοχής.

Η εκτίμηση πρέπει να περιλαμβάνει ένα ακριβές ιστορικό, μια ωτορινολαρυγγολογική εξέταση, την ενδοσκοπική εξέταση της ρινός καθώς και την ακτινολογική απεικόνιση της ρινικής κοιλότητας και των παραρρινίων κόλπων με αξονική και ενδεχομένως μαγνητική τομογραφία. Μόνο με την αξονική τομογραφία είναι δυνατόν να γίνει ακριβής προσδιορισμός της εκάστοτε ανατομικής της περιοχής και να καθοριστεί το χειρουργικό πλάνο.

Κατά την εκτίμηση των διαφόρων τομών (εγκάρσιες, στεφανιαίες, οβελιαίες) είναι χρήσιμο να ακολουθηθεί κανείς την εξής σειρά αξιολόγησης:

1. Ανατομικά στοιχεία των στομιών παροχέτευσης: ηθμοειδής οστεοκύστη, αγκιστροειδής απόφυση, πρόσθιες ηθμοειδείς κυψέλες, μετωπιαίο εντύπωμα.
2. Μέση ρινική κόγχη: μέγεθος, εισολκή, αερισμός (φυσαλιδώδης κόγχη, Concha bullosa).
3. Σχέση μεταξύ της οροφής του ηθμοειδούς και του τετρημένου πετάλου (απεικονίζεται καλύτερα στην στεφανιαία τομή).
4. Παπυρώδες πέταλο του ηθμοειδούς: διάβρωση από την φλεγμονή ή τον όγκο, κάταγμα.
5. Σχέση μεταξύ του άνω χείλους της ρινικής χοάνης και του πρόσθιου τοιχώματος του σφηνο-

ειδούς κόλπου (συνήθως 1-1,5 cm).

6. Ανατομική σχέση των οπίσθιων ηθμοειδών κυψελών, του σφηνοειδούς κόλπου, του οπτικού νεύρου, της έσω καρωτίδας και του σφραγγώδους κόλπου (εγκάρσιες και στεφανιαίες τομές).

7. Επέκταση της παθολογικής εξεργασίας (φλεγμονή, όγκος) πέρα από τα όρια των παραρρινίων κόλπων.

8. Μαλακά μόρια γύρω από του παραρρινίου κόλπους (μαγνητική τομογραφία).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗΣ

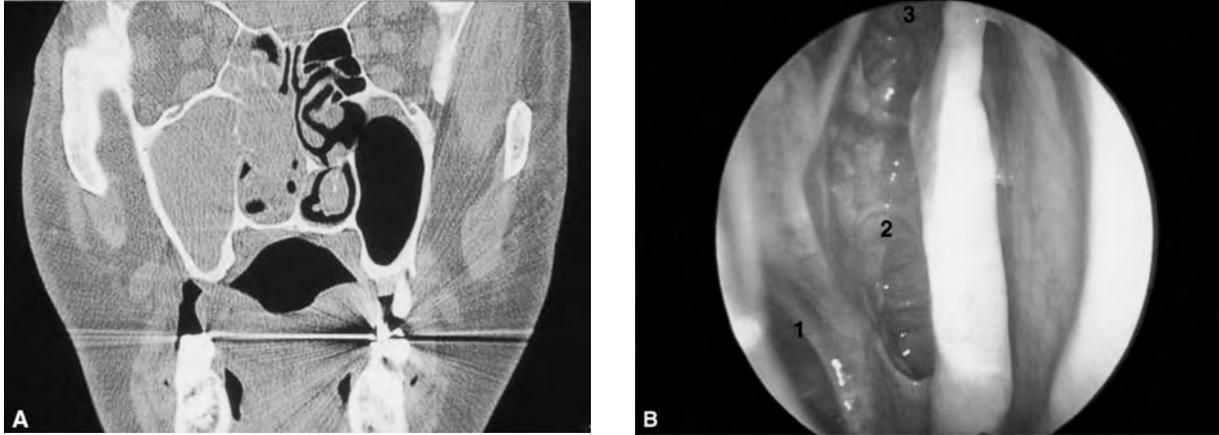
Α. Φλεγμονώδεις παθήσεις

Η συχνότερη ένδειξη της ενδορρινικής χειρουργικής των παραρρινίων κόλπων αποτελεί η χρόνια υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα, η οποία μπορεί να εμφανίζεται με διάφορες κλινικές μορφές (πυώδης, πολυπώδης, μυκητιασική)¹⁰.

Κύριος στόχος της ενδοσκοπικής χειρουργικής στη χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι η αντιμετώπιση της τοπικής φλεγμονής με την αποκατάσταση του αερισμού και της παροχέτευσης των κόλπων μέσω των φυσιολογικών στομιών τους. Για τον λόγο αυτό απαιτείται διάνοιξη των στενωτικών περιοχών με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη διατήρηση του βλεννογόνου και αντιμετώπιση τυχόν παθολογίας του ρινικού διαφράγματος και των ρινικών κογχών. Με τον τρόπο αυτό δημιουργούμε καλύτερες συνθήκες και προϋποθέσεις για μετεγχειρητική συντηρητική τοπική και συστηματική θεραπεία με αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή. Το είδος της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από το ιστορικό, τα ακτινολογικά ευρήματα και τη διεγχειρητική αξιολόγηση της παθολογίας και ποικίλει από μια απλή μέση αντροστομία, πρόσθια, οπίσθια και πλήρη ηθμοειδεκτομή, σφηνοειδεκτομή ή χειρουργική προσπέλαση όλων των παραρρινίων κόλπων (pansinus operation), (Εικ. 2).

Εξωτερικές ηθμοειδεκτομές θα πρέπει σήμερα στην εποχή του ενδοσκοπίου και μικροσκοπίου ακόμη και μετά από επαναλαμβανόμενες υποτροπές να αποφεύγονται διότι καταστρέφουν την αρχιτεκτονική του μετωπορινικού πόρου, δημιουργούν συμφύσεις και είναι δυνατόν να προκαλέσουν την ανάπτυξη βλεννοπουοκηλών μετεγχειρητικά^{3,29}.

Επίσης δεν θα πρέπει να υποτιμά κανείς και τις εξωτερικές τομές που γίνονται στο πρόσωπο και που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε μη ικανοποιητικά αισθητικά αποτελέσματα.



Εικ. 2. Χρόνια παραρρινοκολπίτιδα δεξιά. **A.** Αξονική τομογραφία προεγχειρητικά (στεφανιαία τομή). **B.** Ενδοσκοπική εικόνα, 6 μήνες μετά από ενδορρινική διάνοιξη του γναθιαίου άντρου (1), των ηθμοειδών κυψελών (2) και του μετωπορινικού πόρου (3).

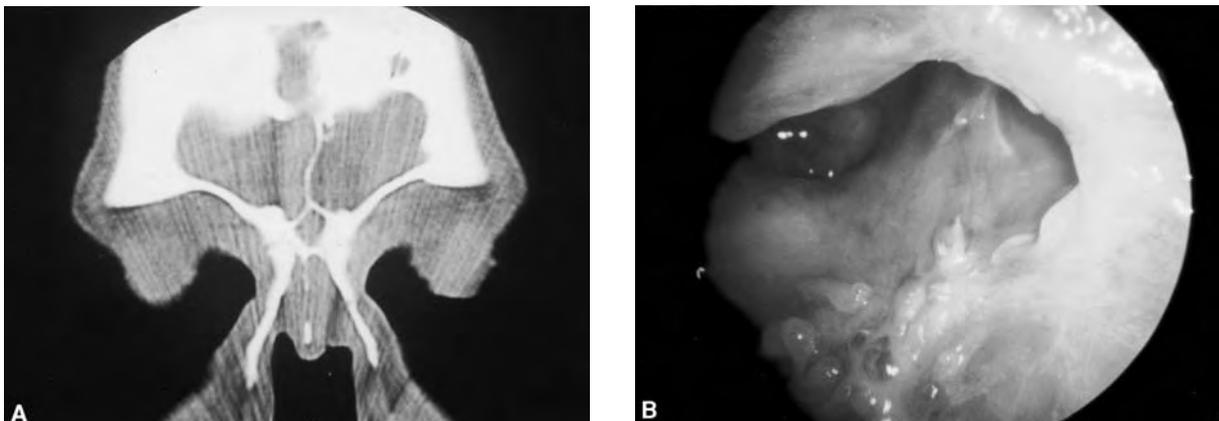
Πέρα από την παροχέτευση όλων των παραρρινίων κόλπων η ενδορρινική χειρουργική μας δίνει τη δυνατότητα όχι μόνο να αποκαλύψουμε το στόμιο του μετωπορινικού πόρου αλλά με τη βοήθεια της διαμαντόφρεζας και να διευρύνουμε την παροχέτευση του κόλπου στο μέγιστο αφαιρώντας αμφοτερόπλευρα τη βάση του μετωπιαίου κόλπου, την άνω ρινική άκανθα, το διάφραγμα του κόλπου και το κάθετο πέταλο του ηθμοειδούς εφαρμόζοντας έτσι μια μέση (χωνοειδή) παροχέτευση του μετωπιαίου κόλπου^{5,25}. Ενδείξεις για μια ενδορρινική μέση παροχέτευση του μετωπιαίου κόλπου αποτελούν ασθενείς με υποτροπιάζουσες μετωπιαίες κολπίτιδες και χρόνιους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως πολλαπλές αλλεργίες, βρογχικό ά-

σθμα, δυσανεξία στη ασπιρίνη, ασθενείς με κυστική ίνωση, σύνδρομο Kartagener και σύνδρομο ακινητών κροσσών (**Εικ. 3**).

Μέσω της ενδορρινικής προσπέλασης μπορούμε σήμερα να αντιμετωπίσουμε σχεδόν όλες τις βλεννοπυοκήλες του ιγμορείου, των ηθμοειδών κυψελών και του σφηνοειδούς κόλπου.

Η ενδορρινική μαρσιποποίηση της βλεννοπυοκήλης είναι στις περιπτώσεις αυτές αρκετή και δεν είναι απαραίτητη η ολική αφαίρεση της.

Επίσης και βλεννοπυοκήλες του μετωπιαίου κόλπου είναι δυνατόν να αντιμετωπιστούν ενδορρινικά όταν αυτές εντοπίζονται στη μέση γραμμή ή συγκεκριμένα έχουν στενή σχέση με το μετωπιαίο εντύπωμα ή χώνη¹.



Εικ. 3. Χρόνια υποτροπιάζουσα μετωπιαία κολπίτιδα. **A.** Αξονική τομογραφία (στεφανιαία τομή) προεγχειρητικά. **B.** Ενδοσκοπική εικόνα 5 μήνες μετά από μέση παροχέτευση του μετωπιαίου κόλπου.

Β. Κατάγματα – Τραυματισμοί

Η ενδορρινική χειρουργική μπορεί να βοηθήσει σημαντικά σε πολλές περιπτώσεις και σε ασθενείς με κατάγματα στην περιοχή των παραρρίνιων κόλπων, όπως στην περιοχή της οροφής του ηθμοειδούς και του σφηνοειδούς κόλπου με τραυματισμό της μήνιγγας και ρινόρροια εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), (Εικ. 4). Υπό μικροσκοπικό και ενδοσκοπικό έλεγχο είναι δυνατόν στις περιπτώσεις αυτές να γίνει πλήρης ηθμοειδεκτομή, αξιολόγηση της οροφής του ηθμοειδούς και ενδεχομένως μινιγγοπλαστική^{19,21,23}.

Σημαντική βοήθεια στην ακριβή εντόπιση του συριγγίου του ENY και στην εκτίμηση της στεγανότητας της μινιγγοπλαστικής αποτελεί η δοκιμασία φλουροσκεϊνης κατά την οποία γίνεται ενδοσκληρίδια έγχυση 1 ml νατριούχου φλουροσκεϊνης 5% μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση. Η ύπαρξη εκροής ENY υποδηλώνεται από την έξοδο ενός κιτρινοπράσινου υγρού²².

Κατά τον ίδιο τρόπο μπορεί να προσπελασθεί ενδορρινικά και ο σφηνοειδής κόλπος. Στις περιπτώσεις που στη γραμμή του κατάγματος συμμετέχει και το οστέινο κανάλι της έσω καρωτίδας η προεγχειρητική αγγειογραφία, για τον αποκλεισμό βλάβης του τοιχώματος της έσω καρωτίδας ή ενός ψευδοανευρύσματος, είναι επιβεβλημένη.

Τα ποσοστά επιτυχίας της ενδορρινικής μινιγγοπλαστικής κυμαίνονται ανάλογα με το μέγεθος και την εντόπιση της βλάβης από 76 % έως 100 %^{11,19,23}. Ως μοσχεύματα στην μινιγγοπλαστική χρησιμοποιούνται συνήθως αυτόλογα μοσχεύματα κροταφικής περιτονίας, μηριαίας περιτονίας και



Εικ. 4. Κάταγμα στην οροφή του ηθμοειδούς. Αξονική τομογραφία (στεφανιαία τομή).

βλεννοπεριοστέου.

Με την ενδορρινική προσπέλαση είναι δυνατόν σε ορισμένες περιπτώσεις να αποφευχθεί η κρανιοτομή που συνοδεύεται από μεγαλύτερη νοσηρότητα και ενδεχομένως από διαταραχές της όσφρησης όταν κατά την αποκόλληση της μήνιγγας από τον πρόσθιο κρανιακό βόθρο και την μινιγγοπλαστική είναι αναγκαία η μερική ή ολική τομή των όσφρητικών νηματίων^{3,20}.

Γ. Όγκοι

Με την ολοένα και αυξανόμενη εμπειρία στην ενδορρινική, ενδοσκοπική και μικροσκοπική χειρουργική των παραρρίνιων κόλπων είμαστε σήμερα σε θέση μέσω της ενδορρινικής προσπέλασης όχι μόνο να αντιμετωπίσουμε φλεγμονώδεις παθήσεις και να λάβουμε βιοψία από έναν όγκο των παραρρίνιων κόλπων αλλά ενδεχομένως και να αφαιρέσουμε αυτόν πλήρως^{4,26}.

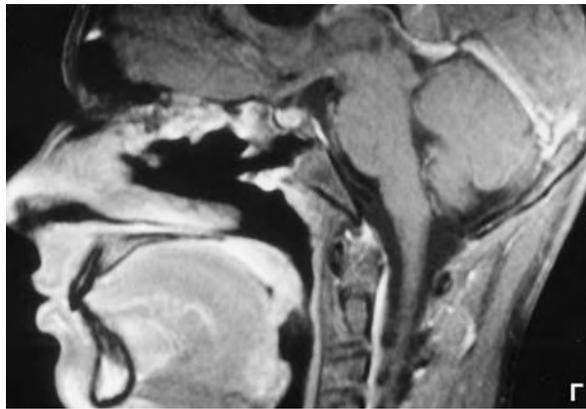
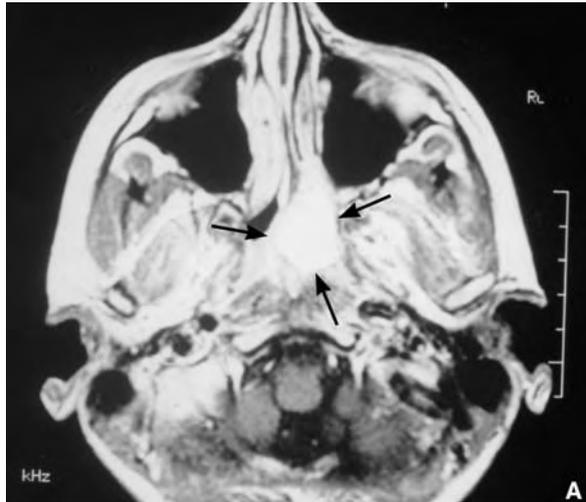
Διαμέσου της ενδορρινικής προσπέλασης αφαιρούνται συνήθως καλοήθεις όγκοι. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις είναι δυνατόν να αφαιρεθούν και μικροί κακοήθεις όγκοι⁴. Σπάνια είναι δυνατή η en bloc αφαίρεση του όγκου και συνήθως γίνεται τμηματική εκτομή του. Απαραίτητη προϋπόθεση για αυτού του είδους την προσπέλαση είναι η κατάλληλη προεγχειρητική απεικόνιση της περιοχής με αξονική και μαγνητική τομογραφία και η εμπειρία του χειρουργού.

Οι συχνότεροι καλοήθεις όγκοι ρινός και παραρρίνιων όγκων που μπορούν να αφαιρεθούν ενδορρινικά είναι το θήλωμα, ανάστροφο θήλωμα, ρινοϊνώμα και οστέωμα (Εικ. 5).

Η επέμβαση κατά την ενδορρινική προσπέλαση μπορεί να ταξινομηθεί για διδακτικούς λόγους σε διάφορα στάδια όπως:

1. Την αποκάλυψη του χειρουργικού πεδίου μετά αποσυμφόρηση του βλενογόνου, και αιμόσταση.
2. Καθορισμό των ορίων του όγκου.
3. Αφαίρεση εξωφυτικών τμημάτων του όγκου.
4. Αφαίρεση του όγκου με όρια ασφαλείας.
5. Λήψη επιπλέον βιοψιών στα όρια εκτομής του όγκου.

Μετά από αποσυμφόρηση του βλενογόνου και ενδεχομένως αιμόσταση γίνεται συχνά πλαστική του διαφράγματος για να επιτευχθεί μια καλύτερη προσπέλαση στον μέσο ρινικό πόρο. Με την βοήθεια των οπτικών μέσων, ενδοσκοπίου και μι-



Εικ. 5. Ρινοϊνώμα ρινός και παραρρίνιων κόλπων. Α. Μαγνητική τομογραφία (εγκάρσια τομή) προεγχειρητικά. Β. Αφαιρούμενος όγκος. Γ. Μαγνητική τομογραφία (οβελιαία τομή) μετεγχειρητικά.

κροσκόπιου γίνεται στη συνέχεια ο καθορισμός των ορίων του όγκου. Και ακριβώς στο σημείο αυτό έχει το μικροσκόπιο σημαντικά πλεονεκτήματα εξαιτίας της τρισδιάστατης όρασης, της καλύτερης διακριτικής του ικανότητας έναντι του ενδοσκοπίου και του γεγονότος ότι χρησιμοποιώντας αυτοσυγκρατούμενα ρινοσκόπια μπορούμε κατά την επέμβαση να χρησιμοποιούμε και τα δύο μας χέρια και να ελέγχουμε έτσι καλύτερα τυχόν επιπλοκές όπως μια δυνατή αιμορραγία ή την ρινόρροια ΕΝΥ. Για τον λόγο αυτό κυρίως στη χειρουργική όγκων των παραρρίνιων κόλπων στην κλινική μας χρησιμοποιούμε πάντοτε διεγχειρητικά τον συνδυασμό ενδοσκοπίου και μικροσκοπίου.

Ακολουθεί η αφαίρεση αρχικά των εξωφωπικών τμημάτων του όγκου και στη συνέχεια ολόκληρου του όγκου με όρια ασφαλείας ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο.

Ανάλογα επίσης με το μέγεθος του όγκου είναι δυνατόν να αφαιρεθεί και ένα τμήμα του διαφράγματος των ρινικών κογχών, του πλάγιου ρινικού τοιχώματος και του έσω τοιχώματος του γνα-

θιαίου άντρου. Εάν κατά την επέμβαση αφαιρεθεί τμήμα του ρινοδακρυϊκού πόρου ή και του δακρυϊκού ασκού είναι απαραίτητο να γίνει στο τέλος της επέμβασης ενδορρινική δακρυοασκορinosτομία με καθετηριασμό του άνω και κάτω δακρυϊκού πόρου.

Στο τέλος γίνεται λήψη βιοψιών στα όρια εκτομής του όγκου.

Χαρακτηριστικές ενδείξεις για την ενδορρινική προσπέλαση καλοήθων όγκων ρινός και παραρρίνιων κόλπων αποτελούν όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται στο ρινικό διάφραγμα, ηθμοειδείς κυψέλες, μέσο ρινικό πόρο και τον σφηνοειδή κόλπο. Επίσης και όγκοι που εντοπίζονται στον μετωπιορρινικό πόρο μπορούν να αφαιρεθούν ενδορρινικά απαιτούν όμως τη διεύρυνση του στομίου του πόρου με τη διαμαντόφρεζα²⁶.

Σε περιπτώσεις τώρα που έχουμε διήθηση της μήνιγγας και του σφρηητικού βόθρου, είτε όταν ο όγκος επεκτείνεται εντός του μετωπιαίου και γναθιαίου κόλπου είναι απαραίτητες εξωρρινικές προσπελάσεις^{7,25,26}.

Δ. Ενδορρινική χειρουργική της δακρυϊκής συσκευής

Ο δακρυϊκός ασκός καθώς και ο ρινοδακρυϊκός πόρος όχι μόνο έχουν στενή ανατομική σχέση με το πλάγιο ρινικό τοίχωμα αλλά και ένα μεγάλο ποσοστό των στενώσεων στην περιοχή αυτή προκαλούνται από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των παραρρινίων κόλπων.

Διαμέσου της ενδορρινικής προσπέλασης είμαστε σήμερα σε θέση να αφαιρέσουμε ένα τμήμα του βλεννογόνου πλάγια της κεφαλής της μέσης ρινικής κόγχης και ένα τμήμα της μετωπιαίας απόφυσης της άνω γνάθου και του δακρυϊκού οστού ώστε να αποκαλύψουμε τον δακρυϊκό ασκό και τον ρινοδακρυϊκό πόρο. Στη συνέχεια γίνεται διάνοιξη του έσω τοιχώματος του ασκού και έτσι παράκαμψη της παροχέτευσης των δακρύων όχι πιά διαμέσου του ρινοδακρυϊκού πόρου αλλά απευθείας στη μύτη (Δακρυοασκορρινοστομία). Κατά αυτόν τον τρόπο μπορεί να αφαιρεθούν και δακρυόλιθοι και σπανιότερα όγκοι του δακρυϊκού ασκού καθώς και να παροχετευθούν και εμπυήματα του ασκού. Στο τέλος γίνεται καθετηριασμός των δακρυϊκών πόρων, ο οποίος παραμένει για τρεις τουλάχιστον μήνες^{14,17}, (Εικ. 6).

Με την τεχνική αυτή αποφεύγονται τομές και ουλές στην περιοχή του προσώπου, και η επέμβαση μπορεί να συνδυαστεί με άλλες επεμβάσεις στην περιοχή των παραρρινίων κόλπων.

Η ακριβής εντόπιση της στένωσης και γενικά

της παθολογίας αξιολογείται προεγχειρητικά με τη βοήθεια της δακρυοασκογραφίας και αξονική ή μαγνητική τομογραφία του σπλαχνικού κρανίου.

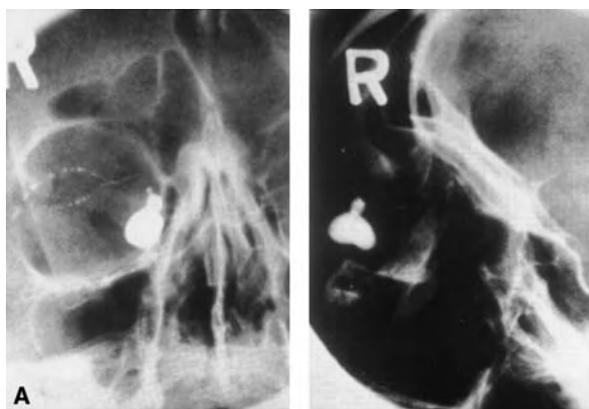
Το ποσοστό επιτυχίας της ενδορρινικής δακρυοασκορρινοστομίας κυμαίνεται από 82-98%^{24, 27,28}. Για τη διάνοιξη του δακρυϊκού ασκού μπορεί να χρησιμοποιηθούν και διάφορα συστήματα Laser με εξίσου καλά αποτελέσματα και με μικρότερη διεγχειρητική αιμορραγία^{6,15}.

ΤΕΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ – ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

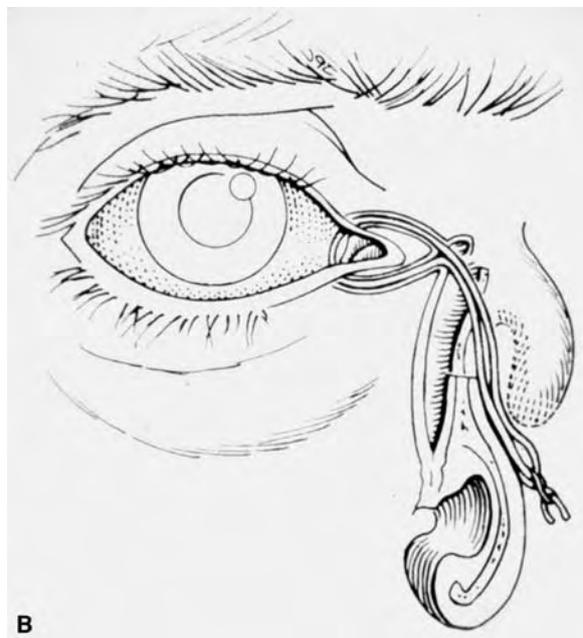
Η ενδορρινική χειρουργική των παραρρινίων κόλπων έχει τα τελευταία χρόνια καθιερωθεί και αντικατέστησε σε μια μεγάλη σειρά παθήσεων των παραρρινίων κόλπων τις εξωρρινικές προσπελάσεις που είναι λιγότερο λειτουργικές και συνοδεύονται πιο συχνά από μετεγχειρητικές επιπλοκές. Το ποσοστό επιπλοκών των ενδορρινικών επεμβάσεων στα χέρια ενός έμπειρου χειρουργού δεν είναι μεγαλύτερο από αυτό των εξωρρινικών προσπελάσεων. Μεγάλη στο σημείο αυτό ήταν η συμβολή των διαφόρων οπτικών μέσων όπως ενδοσκοπίου και μικροσκοπίου που έκαναν πιο σίγουρη και αποτελεσματική τη δουλειά μας.

Τα επόμενα χρόνια αναμένεται μια συνεχής βελτίωση των τεχνικών μέσων (εργαλεία, ακόμη μικρότερα και ακριβή ενδοσκόπια, συστήματα πλοήγησης/Navigation Systems) που θα διευκολύνουν ακόμη περισσότερο την ενδορρινική προσπέλαση.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί όμως ότι η χρόνια πυώδης και πολυπώδης ρινοκολπίτιδα,



Εικ. 6. Στένωση του ρινοδακρυϊκού πόρου δεξιά. **A.** Δακρυοασκογραφία. **B.** Σχηματική παράσταση της ενδορρινικής δακρυοασκορρινοστομίας



ως η συχνότερη ένδειξη της ενδορρινικής χειρουργικής, δεν αποτελεί μια αμιγώς ρινολογική πάθηση. Στην παθοφυσιολογία και θεραπεία της εμπλέκονται μια σειρά άλλεργικών, ανοσολογικών και φαρμακολογικών παραγόντων.

Η βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων θα οφείλεται σε ένα μεγάλο μέρος και στην εξέλιξη της συντηρητικής αγωγής.

ABSTRACT

Κωνσταντινίδης Ι, Ερελιαντίδης Σ, Δανιλιδής Ι. Possibilities of the endonasal paranasal sinus surgery. Hell Iatr, 2002, 68: 59 - 67.

The endonasal surgery of the paranasal sinuses has changed dramatically in the last few years with the development of new technology in equipment (operating microscope and self-retaining nasal speculums, endoscopes with multiple visualization angles, special instruments), operative techniques, controlled hypotensive anesthesia and better understanding of the pathophysiology of the ostiomeatal complex. High-resolution CT provides detailed information about the involved anatomical structures and helps the surgeon plan the surgical treatment. MRI is helpful in the differentiation between neoplastic and inflammatory diseases. The endonasal microsurgery permits the treatment of inflammatory diseases, cerebrospinal leaks, sino-nasal tumors and stenoses of the lacrimal system without the need of radical surgery or external skin incisions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Constantinidis J, Steinhart H, Schwerdtfeger K, Zenk J, Iro H. Therapy of invasive mucocoeles of the frontal sinus. *Rhinology* 2001, 39: 33-8.
- Dixon HS. Microscopic antrostomies in children: a review of the literature in chronic sinusitis and a plan of medical and surgical treatment. *Laryngoscope* 1976, 86: 1796-814.
- Draf W, Weber R. Endonasal micro-endoscopic pansinuosoperation in chronic sinusitis. I. Indications and operation technique. *Am J Otolaryngol* 1993, 14: 394-8.
- Draf W, Berghaus A. Tumoren und Pseudotumoren der frontalen Schädelbasis-Rhinochirurgisches Referat. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993, Suppl 1: 105-86.
- Draf W, Weber R, Keerl R, Constantinidis J. Aspekte zur Stirnhöhlenchirurgie. Teil I: Die endonasale Stirnhöhlelendrainage bei entzündlichen Erkrankungen der Nasennebenhöhlen. *HNO* 1995, 43: 352-7.
- Gonnering RS, Lyon DB, Fisher JC. Endoscopic laser-assisted lacrimal surgery. *Am J Ophthalmol* 1991, 111: 152-7.
- Kamel RH. Conservative endoscopic surgery in inverted papilloma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992, 118: 649-53.
- Kennedy DW. Functional endoscopic sinus surgery. Technique. *Arch Otolaryngol* 1985, 11: 643-9.
- Keros P. Über die praktische Bedeutung der Niveau-Unterschiede der Lamina cribrosa des Ethmoides. *Laryngorhinootol* 1962, 41: 808-13.
- Leopold DA. The importance of nasal and sinus symptoms. *Current Opinion in Otolaryngol Head and Neck Surgery* 1995, 3: 1-4.
- Mattox DE, Kennedy DW. Endoscopic management of cerebrospinal fluid leaks and cephaloceles. *Laryngoscope* 1990, 100: 857-62.
- Messerklinger W. Techniques and possibilities of nasal endoscopy. *HNO* 1972, 20: 133-5.
- Messerklinger W. Die Rolle der lateralen Nasenwand in der Pathogenese, Diagnose und Therapie der rezidivierenden und chronischen Rhinosinusitis. *Laryngol Rhinol Otol* 1987, 66: 293-9.
- Metson R. Endoscopic surgery for lacrimal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991, 104: 473-9.
- Metson R, Woog JJ, Puliafito CA. Endoscopic laser dacryocystorhinostomy. *Laryngoscope* 1994, 104: 269-74.
- Onodi A. Die Dehiszenzen der Nebenhöhlen der Nase. *Arch Laryngol Rhinol* 1903, 15: 62-71.
- Orcutt JC, Hillel A, Weymuller EA. Endoscopic repair of failed dacryocystorhinostomy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1990, 6: 197-202.
- Parsons DS, Van Leeuwen N. Management of sinusitis in children. *Adv Otolaryngol Head Neck Surg* 1996, 11: 23-36.
- Stamm A, Pignatari SS. Transnasal micro-endoscopic surgery for CSF rhinorrhea. In Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery: concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986, 94: 147-56.
- Stammberger H, Wolf G (eds) Congress of the European Rhinologic Society, 1998: 329-335.
- Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990, 247: 63-76.
- Stammberger H. Komplikationen entzündlicher Nasennebenhöhlenerkrankungen einschließlich iatrogenbedingter Komplikationen. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993, Suppl I: 61-102.
- Stankiewicz JA. Cerebrospinal fluid fistula and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991, 101: 250-5.
- Weber R, Draf W, Kolb P. Die endnasale mikrochirurgische Behandlung von Tränenwegsstenosen. *HNO* 1993, 41: 11-8.
- Weber R, Draf W, Keerl R, Constantinidis J. Aspekte zur Stirnhöhlenchirurgie. Teil III: Indikation und Ergebnisse der osteoplastischen Stirnhöhleoperation. *HNO* 1995, 43: 414-20.
- Weber R, Draf W, Constantinidis J, Keerl R. Aspekte zur

- Stirnhöhlenchirurgie. Teil IV: Zur Therapie des Stirnhöhlenosteoms. HNO 1995, 43: 482-6.
27. *Whittet HB, Shun-Shin GA, Awdry P.* Functional endoscopic transnasal dacryocystorhinostomy. Eye 1993, 7: 545-9.
28. *Wielgosz R, Hohenhorst W, Fronz T.* Die Heermann-Modifikation der intranasalen Mikrochirurgie bei Tränenwegsstenosen. Laryngol Rhinol Otol 1995, 74: 112-7.
29. *Wigand ME.* Transnasale, endoskopische Chirurgie der Nasennebenhöhlen bei chronischer Sinusitis. I. Ein biomechanisches Konzept der Schleimhautchirurgie. HNO 1991, 29: 215-21.

Αλληλογραφία:

I. Κωνσταντινίδης
Στ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

I. Konstantinidis
1, St. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Η κάθετη γαστροπλαστική και οι τροποποιήσεις της στην αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας

Σπύρος Παπαβραμίδης

Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η κάθετη γαστροπλαστική (τυπική ή τροποποιημένη) αποτελεί δημοφιλή μέθοδο αντιμετώπισης της βαρειάς παχυσαρκίας τα τελευταία 20 χρόνια, που στηρίζεται στον περιορισμό της χωρητικότητας του στομάχου. Η απώλεια βάρους οφείλεται κυρίως στην αδυναμία του ατόμου να προσλάβει μεγάλη ποσότητα τροφής, αφού η μέγιστη χωρητικότητα του στομάχου, τον πρώτο τουλάχιστον χρόνο από την εγχείρηση, είναι 15-20ml. Η τυπική κάθετη γαστροπλαστική (εγχείρηση Mason) συνίσταται στην κατασκευή ενός κάθετου διαμερίσματος αμέσως μετά τον οισοφάγο, το οποίο επικοινωνεί με τον υπόλοιπο στόμαχο με ένα στόμιο που περιβάλλεται από πλέγμα marlex περιμέτρου

5cm. Οι πλέον γνωστές σήμερα τροποποιήσεις της τεχνικής αυτής είναι η κάθετη γαστροπλαστική με διαχωρισμό των δύο διαμερισμάτων (τεχνική Maclean), η κάθετη γαστροπλαστική με δακτύλιο σιλικόνης (τεχνική Echout-Willbanks) και η δική μας κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό ψευδοπυλωρό. Όλες τους στοχεύουν κυρίως στην αποφυγή των επιπλοκών της εγχείρησης Mason. Η απώλεια βάρους των ασθενών μετά από τις επεμβάσεις αυτές είναι απόλυτα ικανοποιητική, ενώ οι επιπλοκές και η θνητότητα βρίσκονται σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα από εκείνα των άλλων επεμβάσεων για την αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας. *Ελλην Ιατρ 2002, 68: 68 - 77*

Η χειρουργική της παχυσαρκίας (Bariatric Surgery) αποτελεί νέο, και συνεχώς αναπτυσσόμενο κλάδο της χειρουργικής του πεπτικού. Σκοπός της είναι όχι μόνο η απώλεια και η μόνιμη διατήρηση του βάρους σώματος σε επίπεδα κοντά στο ιδανικό, αλλά και η ίαση των νόσων που συνυπάρχουν με την παχυσαρκία¹. Το άτομο με βαρεία παχυσαρκία (νοσογόνο και υπερνοσογόνο) αποτελεί «ασθενή» και η εγχείρηση αποτελεί τη μία και μοναδική ελπίδα για να ζήσει όσο και οι υπόλοιποι άνθρωποι και να έχει καλή ποιότητα ζωής¹⁻³. Με τον όρο «γαστροπλαστική» περιγράφεται η κατασκευή ενός γαστρικού θυλάκου αμέσως μετά τον οισοφάγο, ο οποίος επικοινωνεί με τον υπόλοιπο στόμαχο με ένα στόμιο. Πρόκειται για εγχείρηση περιορισμού της χωρητικότητας του στομάχου και από τις διάφορες μορφές που προτάθηκαν και εφαρμόστηκαν κατά καιρούς, σήμερα ε-

φαρμόζεται μόνο η κάθετη γαστροπλαστική και οι διάφορες τροποποιήσεις της³. Οι οριζόντιες και οι πλάγιες γαστροπλαστικές οι οποίες εφαρμόστηκαν στη δεκαετία του 1970, εγκαταλείφθηκαν γρήγορα γιατί τα αποτελέσματά τους δεν ήταν τα αναμενόμενα^{1,3}. Στην Ευρώπη, οι γαστροπλαστικές εκτελούνται σε ποσοστό 60% και πλέον των παχύσαρκων ασθενών, ενώ στις ΗΠΑ σε ποσοστό περίπου 30%^{1,2}.

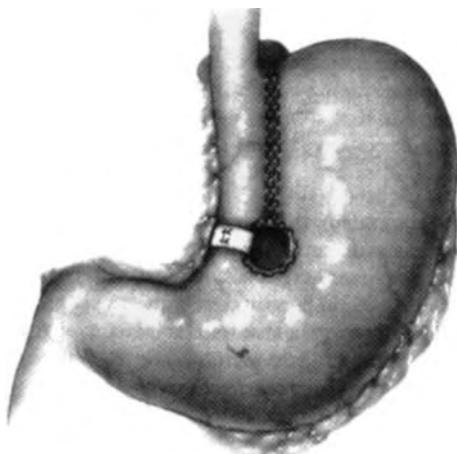
ΤΥΠΙΚΗ ΚΑΘΕΤΗ ΓΑΣΤΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ (VERTICAL BANDED GASTROPLASTY, ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ MASON)

Ο Mason το 1980⁴, επινόησε και εφάρμοσε την τυπική κάθετη γαστροπλαστική (Vertical Banded Gastroplasty), η οποία αποτέλεσε σταθμό στην αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας. Η μέθοδος έγινε γρήγορα γνωστή και σήμερα, 20 και πλέον

χρόνια από τότε, εξακολουθεί να αποτελεί μία ευρέως διαδεδομένη και δημοφιλή τεχνική^{5,6}. Η δημοτικότητά της οφείλεται στην απλότητά της, στη διατήρηση της ακεραιότητας του γαστροεντερικού σωλήνα, στην ικανοποιητική και για μεγάλο χρονικό διάστημα απώλεια βάρους και στις λίγες, συγκριτικά με τις άλλες τεχνικές, επιπλοκές που τη συνοδεύουν^{1,5,7}.

Η μέθοδος συνίσταται στην κατασκευή ενός κάθετου διαμερίσματος (γαστρικού θυλάκου) αμέσως μετά τον οισοφάγο, χωρητικότητας 15-20 ml το οποίο επικοινωνεί με τον υπόλοιπο στόμαχο με ένα στόμιο, το οποίο περιβάλλεται από πλέγμα *marlex* που έχει περίμετρο 5 cm και εσωτερική διάμετρο \approx 1,2 cm, όση περίπου και η εσωτερική διάμετρος ενός φυσιολογικού πυλωρού^{1,4} (Εικ. 1).

Η απώλεια βάρους των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθετη γαστροπλαστική οφείλεται στην αδυναμία πρόσληψης μεγάλης ποσότητας τροφής, αφού η μέγιστη χωρητικότητα του στομάχου, τους πρώτους τουλάχιστον μήνες από την εγχείρηση, είναι 15-20 ml. Επιβλητικοί παράγοντες μπορούν να θεωρηθούν η μείωση της όρεξης και ο εύκολος κορεσμός μετά από πρόσληψη έστω και μικρής ποσότητας τροφής καθώς επίσης και η ελάττωση του ρυθμού κένωσης του στομάχου^{1,4,8}. Η μείωση της όρεξης αποτελεί σημαντική συνεισφορά στην απώλεια βάρους των ασθενών αυτών και οφείλεται στη μειωμένη έκκριση ορμονών και πεπτιδίων από το δωδεκαδάκτυλο και την αρχή της νήστιδας τα οποία δρουν κατευθείαν στα κέντρα της όρεξης και του κορεσμού και προκαλούν μείωση της όρεξης, λόγω μείωσης των ερεθισμάτων από τη δίοδο μικρότερης ποσότητας τροφής^{1,8}. Η μείωση του ρυθμού κένωσης του κεντρικού διαμερίσματος του



Εικ. 1. Τυπική κάθετη γαστροπλαστική (Vertical Banded gastroplasty, εγχείρηση Mason).

στομάχου που οφείλεται στη σταθερή, λόγω του πλέγματος, περίμετρο (4,6 cm - 5 cm) του στομίου επικοινωνίας που αντιστοιχεί σε διάμετρο στομίου 1,1 cm - 1,2 cm όση είναι η διάμετρος του ανοιχτού πυλωρού, φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα απώλειας και διατήρησης του βάρους μετά από κάθετη γαστροπλαστική^{1,4,8}. Η προοδευτική απώλεια βάρους καθιστά τον παχύσαρκο περισσότερο ευκίνητο, δραστήριο, αυξάνει τη φυσική του δραστηριότητα και προκαλεί μεγαλύτερη ενεργειακή κατανάλωση, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει στην περαιτέρω απώλεια βάρους¹. Με την πάροδο του χρόνου και την προοδευτική απώλεια του βάρους οι ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού είναι πολύ λιγότερες από πριν, ο οργανισμός προσαρμόζεται στα νέα δεδομένα, η πρόσληψη τροφής μειώνεται ακόμα περισσότερο και ένα νέο ενεργειακό ισοζύγιο αποκαθίσταται^{1,8}.

Μετά από κάθετη γαστροπλαστική, διακρίνεται μία ενεργός φάση, κατά την οποία η θερμιδική πρόσληψη είναι περίπου 400-600 kcal/ημέρα. Έξι μήνες μετά την εγχείρηση η θερμιδική πρόσληψη αυξάνει σε 800-1000 kcal/ημέρα και αργότερα φθάνει τις 1200-1400 kcal/ημέρα. Μετά πάροδο 18-24 μηνών, ανάλογα με το βάρος σώματος πριν από την εγχείρηση, επέρχεται η φάση της σταθεροποίησης. Στη φάση αυτή ο οργανισμός έχει ανάγκη από συγκεκριμένη ποσότητα θερμίδων και διατροφικών στοιχείων, τα επίπεδα των οποίων είναι πολύ χαμηλότερα από ό,τι προεγχειρητικά. Αυτό σημαίνει ότι στην αρχική αδυναμία πρόσληψης τροφής προστίθενται και οι χαμηλές πλέον ενεργειακές του απαιτήσεις^{1,8}.

Οι παράγοντες επιτυχίας της κάθετης γαστροπλαστικής είναι πολλοί και ποικίλοι. Η απώλεια βάρους εξαρτάται από τη σωστή χειρουργική τεχνική (χωρητικότητα κάθετου διαμερίσματος, περίμετρος στομίου επικοινωνίας και τρόπος συρραφής των τοιχωμάτων του στομάχου) καθώς επίσης και από άλλες παραμέτρους όπως είναι το φύλο, η φυλή, η εθνικότητα και οι διαιτητικές συνήθειες του ατόμου^{1,2,9}.

Η χωρητικότητα του κάθετου διαμερίσματος του στομάχου, για να επιτύχει η εγχείρηση το σκοπό της, πρέπει να είναι αυστηρά 15-20 ml. Χωρητικότητα μικρότερη των 15 ml προκαλεί μείωση της ικανότητας συγκράτησης των γραμμών συρραφής, ρήξη και ανεπάρκεια αυτών, δημιουργία γαστρογαστρικού συριγγίου και αποτυχία της εγχείρησης^{3,9}. Η κάθετη διαμερισματοποίηση του στομάχου με δύο σειρές διπλών clips 4,8 mm με το ει-

δικό συρραπτικό μηχάνημα TA 90B (Autosuture co), συρράπτει πολύ καλά τα δύο τοιχώματα του στομάχου και αποφεύγεται έτσι η ανάπτυξη γαστρογαστρικού συριγγίου^{5,7,9}. Αρκετοί χειρουργοί, για να μειώσουν τις πιθανότητες ανάπτυξης γαστρογαστρικού συριγγίου, διαμερισματοποιούν το στομάχο με τρεις σειρές διπλών clips, λίγοι με τέσσερις, ενώ μερικοί προτιμούν τον πλήρη κάθετο διαχωρισμό των δύο διαμερισμάτων^{2,3,5,10,11}.

Το στόμιο επικοινωνίας των δύο διαμερισμάτων έχει μεγάλη σημασία στην επιτυχία ή μή της εγχείρησης. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, περίμετρος στομίου 5 cm αντιστοιχεί σε διάμετρο στομίου \approx 1,2 cm, όση του φυσιολογικού πυλωρού και ένας σωλήνας Ewald ή Argyle No 32 αποτελούν καλό μέτρο κατασκευής του στομίου^{4,5}. Στα είκοσι και πάνω χρόνια εφαρμογής της μεθόδου αποδείχθηκε ότι περίμετρος στομίου < 4,7 cm προκαλεί στένωση αυτού, διάταση του κάθετου διαμερίσματος και ρήξη της γραμμής συρραφής. Περίμετρος στομίου > 5 cm σημαίνει ευρύ στόμιο, εύκολη δίοδος των τροφών και αποτυχία της γαστροπλαστικής^{7,10}. Όσον αφορά το είδος του πλέγματος που περιβάλλει το στόμιο, μερικοί χειρουργοί χρησιμοποίησαν goretex ή άλλο πλέγμα καλύτερης ποιότητας από το marlex, χωρίς όμως και τα αποτελέσματά τους να είναι καλύτερα^{2,5,9,12}.

Οι διατροφικές συνήθειες του ατόμου καθώς επίσης και οι κοινωνικές και επαγγελματικές του υποχρεώσεις παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιτυχία της εγχείρησης. Σε γυναίκες, η μεγάλη κατανάλωση γλυκών αναφέρεται συχνά ως αιτία αποτυχίας της γαστροπλαστικής, ενώ σε άνδρες η κατανάλωση οινοπνεύματος. Κάθε ουσία που περνάει εύκολα το στόμιο επικοινωνίας των δύο διαμερισμάτων και είναι υψηλής θερμιδικής αξίας (γλυκά, σπόρια, ξηροί καρποί, παγωτά, κρέμες, ζελέ, κομπόστες, coca cola κ.λ.π.), που συνηθίζουν να καταναλώνουν τα άτομα αυτά, συμβάλλει στην αποτυχία της εγχείρησης^{3,6,10,12}.

Το φύλο έχει επίσης σημασία στην έκβαση της εγχείρησης. Οι άνδρες που υποβάλλονται σε κάθετη γαστροπλαστική, για άγνωστους μέχρι στιγμής λόγους, έχουν καλύτερα αποτελέσματα από τις γυναίκες. Φαίνεται ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο απείθαρχες, ιδιαίτερα με την πάροδο του χρόνου, ενώ και ορμονικοί παράγοντες ίσως παίζουν κάποιο ρόλο^{1,3,13}.

Η φυλή και η εθνικότητα είναι ένας ακόμη παράγοντας επιτυχίας της κάθετης γαστροπλαστικής. Έχει παρατηρηθεί, χωρίς όμως και να αιτιολογη-

θεί, ότι η μέθοδος έχει πολύ καλύτερα αποτελέσματα στους Ευρωπαίους από ό,τι στους Αμερικανούς^{1,2}.

Η μέση απώλεια του πλεονάζοντος βάρους, 3 έτη από την εγχείρηση, κυμαίνεται από 55% έως 75%, ενώ 5 έτη από αυτήν είναι περίπου 65%. Αυτό σημαίνει ότι το 80% των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθετη γαστροπλαστική δεν ανακάμπτει το 50% και πλέον του βάρους που έχασε. Μετά παρέλευση 5 ετών, παρατηρείται μία τάση ανάκτησης του βάρους^{3,5,6,10}. Είναι σημαντικό να τονιστεί το γεγονός ότι η ποικιλία των αποτελεσμάτων οφείλεται και στο γεγονός ότι οι χειρουργοί χρησιμοποιούν, για τη διαμερισματοποίηση του στομάχου, από μία έως τέσσερις σειρές διπλών clips, η περίμετρος του στομίου επικοινωνίας κυμαίνεται από 4,5 cm έως 6 cm, ενώ και η χωρητικότητα του κάθετου διαμερίσματος ποικίλει από 15 ml έως 60 ml, παράμετροι που δικαιολογούν την ποικιλία των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις διάφορες δημοσιεύσεις^{3,6,9,11,12,14}.

Ο Mason⁹ δημοσίευσε τα αποτελέσματα απώλειας βάρους σε μία σειρά 63 ασθενών 10 έτη από την εγχείρηση, οι 40 από τους οποίους είχαν περίμετρο στομίου 5 cm και οι υπόλοιποι 4, 5 cm (Πίν. 1).

Στη δική μας σειρά 48 ασθενών¹⁵ (Πίν. 2), που αντιμετωπίστηκαν τα έτη 1987-1990 με την τεχνική αυτή (χωρητικότητα καθέτου διαμερίσματος 15 ml και περίμετρος στομίου 4,8 cm) και συμπλήρωσαν 10 και πλέον έτη από την εγχείρηση, ποσοστό 70% περίπου είχαν καλά ή πολύ καλά αποτελέσματα (απώλεια βάρους > 50%). Τα καλύτερα αποτελέσματα της δικής μας σειράς επιβεβαιώνουν την προταθείσα άποψη ότι η μέθοδος έχει καλύτερα αποτελέσματα στους Ευρωπαίους από ό,τι στους Αμερικανούς.

Η θνητότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθετη γαστροπλαστική είναι κάτω από 0,5%, ποσοστό σημαντικά χαμηλότερο των άλλων εγχειρήσεων για την παχυσαρκία^{3,5,6,14}. Οι άμεσες και απώτερες μετεγχειρητικές επιπλοκές, περιγράφονται συνοπτικά στον πίνακα 3¹.

Η πλέον σοβαρή και, μερικές φορές θανατηφόρα, άμεση μετεγχειρητική επιπλοκή είναι η ρήξη της κυκλικής ή/και της κάθετης γραμμής συρραφής, τα ποσοστά της οποίας κυμαίνονται από 0,5% έως 3% και έχει ως αποτέλεσμα τη γενικευμένη ή τοπική περιτονίτιδα και σε ποσοστό 0,5-1% το σχηματισμό υποδιαφραγματικού ή ενδοκοιλιακού αποστήματος^{6,7,13,16}. Η επιπλοκή αυτή, λόγω της κατασκευής του σώματος, γίνεται δύσκολα αντιλη-

Πίνακας 1. Απώλεια υπέρβαρου (%) ασθενών, που υποβλήθηκαν σε VBG 10 έτη από την εγχείρηση.

Απώλεια υπέρβαρου	Αριθμός ασθενών	VBG (στόμιο 5 cm)	VBG (στόμιο 4,5 cm)
(%)	(n=63)	(n=40)	(n=23)
>75%	6 (9,52)	5 (12,50)	1 (4,35)
50-75%	13 (20,63)	7 (17,50)	6 (26,09)
25-50%	31 (49,21)	20 (50,00)	11 (47,83)
Σύνολο	50 (79,37)	32 (80,00)	18 (78,26)
Αποτυχία			
<25	10 (15,87)	6 (15,00)	4 (17,39)
Επανεγχείρηση	3 (4,76)	2 (5,00)	1 (4,35)
Σύνολο	13 (20,63)	8 (20,00)	5 (21,74)

Mason et al, World J Surg 1998; 22: 919-24⁹**Πίνακας 2.** Απώλεια υπέρβαρου (%) ασθενών που υποβλήθηκαν σε τυπική κάθετη γαστροπλαστική (εγχείρηση Mason) 10 έτη μετά την εγχείρηση (n=48)

Απώλεια υπέρβαρου	Αριθμός ασθενών	(%)
>75%	14	29
50-75%	15	31
25-50%	7	14
<25%	4	8
Απεβίωσαν κατά την περίοδο της παρακολούθησης	4	8
Απώλεια κατά την περίοδο της παρακολούθησης	4	8
Σύνολο	48	100
Επανεγχείρηση	11	22

Papavramidis et al, Obes Surg 2001; 11: 390-91¹⁵**Πίνακας 3.** Επιπλοκές κάθετης γαστροπλαστικής

	(%)
A. Άμεσες	
Ρήξη κυκλικής ή κάθετης γραμμής συρραφής	0,5-3
Τοπική ή γενικευμένη περιτονίτις	0,5-1
Υποδιαφραγματικό ή ενδοκοιλιακό απόστημα	0,5-1
Γαστροδερματικό συρίγγιο	0,5-1
Γαστρορραγία	0,5-1,5
οξύ έλκος, αιμορραγική γαστρίτις, κάκωση αγγείων	
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	0,5-1,5
Κάκωση βραχέων γαστρικών αγγείων	
Γενικές επιπλοκές	
πνευμονία, βρογχοπνευμονία, θρομβοφλεβίτιδα, εμβολή κ.λπ.	
B. Απώτερες	
Προπυλωρικό έλκος	1-2
Στένωση ή και απόφραξη του στομίου επικοινωνίας	3-25
Διάταση του κάθετου διαμερίσματος	5-10
Διάταση του στομίου επικοινωνίας	5-25
(Διάβρωση τοιχώματος και απόρριψη πλέγματος)	
Γαστρογαστρικό συρίγγιο	3-50
Μετεγχειρητική κοιλιοκήλη	5-20

πτή με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της αντιμετώπισης του πάσχοντα και την αύξηση της θνητότητας. Η συρραφή της ρήξης είναι μερικές φορές από δύσκολη έως αδύνατη και μπορεί να δημιουργηθεί δυσίατο γαστροδερματικό συρίγγιο, τα ποσοστά του οποίου κυμαίνονται από 0,5% έως 1% του συνόλου των περιπτώσεων^{7,17}.

Η αιμορραγία από το στόμαχο οφείλεται σε κάκωση αγγείου την ώρα της εγχείρησης, σε οξύ έλκος ή και σε αιμορραγική γαστρίτιδα. Περιγράφεται σε ποσοστό 0,5%-1,5%, ενώ και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, λόγω κάκωσης του σπλήνα και των βραχέων γαστρικών αγγείων αναφέρεται σε ποσοστό 0,5%-1%^{7,10,16}.

Οι γενικές επιπλοκές από τα διάφορα συστήματα είναι, όπως και στις άλλες εγχειρήσεις, η πνευμονική εμβολή η οποία ευθύνεται για ένα μικρό ποσοστό θανάτων μετά από γαστροπλαστική, ενώ άλλες (ατελεκτασία, βρογχοπνευμονία, πνευμονία, ουρολοίμωξη, κ.λπ.) ευθύνονται κυρίως για την αύξηση της νοσηρότητας των ασθενών^{7,10,16}.

Οι απώτερες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι πολλές και ποικίλης βαρύτητας. Οι έμμετοι^{7,10,16} αποτελούν το πλέον συχνό πρόβλημα και οφείλονται στο ότι οι ασθενείς δεν μασούν καλά την τροφή τους ή γιατί τρώνε περισσότερη ποσότητα από αυτή που χωράει το κάθετο διαμέρισμα του στομάχου τους. Με την πάροδο του χρόνου, οι έμμετοι λιγοστεύουν όχι μόνο γιατί ο ασθενής μαθαίνει τη χωρητικότητα του στομάχου του και δεν το φορτώνει, αλλά και γιατί το κάθετο διαμέρισμα αυξάνει σε όγκο και χωράει σαφώς περισσότερη από 15-20 ml τροφή.

Η στένωση και η απόφραξη του στομίου επικοινωνίας, που συνοδεύεται συχνά από αντισταθμιστική διάταση του κάθετου διαμερίσματος του στομάχου συμβαίνει σε ποσοστό 3%-25% τα δύο πρώτα χρόνια από την εγχείρηση και οφείλεται

στη μικρή διάμετρο του στομίου επικοινωνίας, στη ρίκνωση του πλέγματος και στο σχηματισμό φυτοπλήγηματος^{3,7,13}. Η στένωση του στομίου αντιμετωπίζεται κατά κανόνα ενδοσκοπικά και η απλή είσοδος του ενδοσκοπίου μέσα από το στόμιο αποτελεί συνήθως και τη θεραπεία, ενώ σπανιότερα απαιτούνται διαστολές με κηρία ή μπαλόνι^{7,13,14}.

Η μικρού βαθμού *διάταση του κάθετου διαμερίσματος* αποτελεί φυσιολογική κατάσταση μερικά χρόνια μετά την εγχείρηση. Η μεγάλη διάταση όμως είναι δευτεροπαθής και αποτέλεσμα προσπάθειας του στομάχου να υπερνικήσει τη στένωση του στομίου. Η διάταση του κάθετου διαμερίσματος αποτελεί αιτία αποτυχίας της εγχείρησης, σε ποσοστό 5-10% του συνόλου των ασθενών στους οποίους αποτυγχάνει η γαστροπλαστική^{5,12,13}.

Η *διάταση του στομίου επικοινωνίας* οφείλεται σε κακή τεχνική (περίμετρος πλέγματος >5 cm) καθώς επίσης και σε διάβρωση του τοιχώματος και απόρριψη του πλέγματος μέσα στον αυλό του στομάχου^{5,12,13,16}. Με την πάροδο των ετών η επιπλοκή αυτή αποδεικνύεται ότι είναι περισσότερο συχνή από όσο αρχικά υπολογίζονταν και αποτελεί μία από τις σοβαρότερες αιτίες αποτυχίας της εγχείρησης. Το ποσοστό της επιπλοκής (1-3%) μέσα στα δύο πρώτα χρόνια από την εγχείρηση που αναφερόταν παλαιότερα, υπολείπεται κατά πολύ εκείνου που σήμερα από πολλούς πιστεύεται ότι είναι (5-25%)^{1,12-14}. Σπανιότερη επιπλοκή είναι το *έλκος του στομίου επικοινωνίας*, το οποίο οφείλεται στη διάβρωση του τοιχώματος από το πλέγμα¹²⁻¹⁴.

Η *ανεπάρκεια της γραμμής συρραφής* και η *ανάπτυξη γαστρογαστρικού συριγγίου*, αναφέρεται σε ποσοστά που κυμαίνονται από 3% έως και 50% του συνόλου των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθετη γαστροπλαστική και αποτελεί την πρώτη σε συχνότητα αιτία αποτυχίας της μεθόδου^{7,12,13}. Η μεγάλη διαφορά των ποσοστών της διεθνούς βιβλιογραφίας οφείλεται κυρίως στο διαφορετικό αριθμό γραμμών συρραφής που εφαρμόζουν οι χειρουργοί. Έτσι, διαμερισματοποίηση με μία σειρά διπλών clips συνοδεύεται από ρήξη και ανεπάρκεια της γραμμής συρραφής σε ποσοστό 50%. Εάν η διαμερισματοποίηση γίνει με δύο σειρές διπλών clips το ποσοστό είναι 20% περίπου, ενώ όταν η διαμερισματοποίηση γίνει με τρεις σειρές το ποσοστό πέφτει στο 3%¹⁸⁻²⁰.

Η κάθετη γαστροπλαστική αποτυγχάνει να εκπληρώσει το σκοπό της σε ποσοστό που κυμαίνεται από 5% έως 15% στα δύο πρώτα χρόνια από

Πίνακας 4. Αίτια αποτυχίας κάθετης γαστροπλαστικής

Κακή τεχνική
στενό ή ευρύ στόμιο επικοινωνίας
χωρητικότητα κάθετου διαμερίσματος > 20 ml
διαμερισματοποίηση με μία σειρά διπλών clips
Ανάπτυξη γαστρογαστρικού συριγγίου
Διάταση κάθετου διαμερίσματος
Διάταση στομίου επικοινωνίας
Στένωση στομίου επικοινωνίας
Διάβρωση τοιχώματος στομίου και απόρριψη πλέγματος
Διατροφικές συνήθειες ατόμου (γλυκά, λίπη, σπόρια, coca cola κ.λ.π.)

την εγχείρηση^{7,13}. Ο **πίνακας 4** περιγράφει τα αίτια αποτυχίας της κάθετης γαστροπλαστικής¹.

Έπεντε χρόνια από την εγχείρηση τα ποσοστά αποτυχίας της μεθόδου είναι περίπου 20%, με αυξητικές τάσεις για τα επόμενα χρόνια, ενώ τα ποσοστά των ασθενών που υποβάλλονται σε επανεγχείρηση είναι 1% περίπου το χρόνο^{6,9,12,13}.

Η κάθετη γαστροπλαστική, απλή σχετικά επέμβαση, προσφέρει μεγάλα οφέλη στον ασθενή με βαρεία παχυσαρκία. Σε περίπτωση ανάκτησης του βάρους, η επανεγχείρηση και η εφαρμογή κάποιων από τις τροποποιήσεις της ή μία περισσότερο ριζική εγχείρηση, όπως είναι η Roux-Y περιφερική γαστρική παράκαμψη και η χολοπαγκρεατική εκτροπή με ή χωρίς διατήρηση του πυλωρού, είναι αρκετά εύκολη για το χειρουργό και τον ασθενή¹.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΥΠΙΚΗΣ ΚΑΘΕΤΗΣ ΓΑΣΤΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ

Τα ευένδοτα σημεία της τεχνικής Mason, τα οποία μπορούν να ευθύνονται για τις επιπλοκές και την αποτυχία της εγχείρησης, είναι το κυκλικό παράθυρο, το στόμιο επικοινωνίας των δύο διαμερισμάτων και οι γραμμές συρραφής των τοιχωμάτων του στομάχου. Πολλοί χειρουργοί^{21,22-24}, με δραματικές εμπειρίες από τη ρήξη της γραμμής συρραφής του κυκλικού παράθυρου, επινόησαν διάφορες τροποποιήσεις (**Πίν. 5**)¹ με σκοπό

Πίνακας 5. Τροποποιήσεις τυπικής κάθετης γαστροπλαστικής

-
- κάθετη γαστροπλαστική με πλήρη διαχωρισμό των δύο διαμερισμάτων
 - κάθετη γαστροπλαστική με δακτύλιο σιλικόνης
 - κάθετη γαστροπλαστική δίκην K
 - επιμηκυσμένη κάθετη γαστροπλαστική
 - κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό ψευδοπυλωρό
-

την αποφυγή της κατασκευής του και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της τυπικής κάθετης γαστροπλαστικής.

Από τις τεχνικές αυτές κρίνουμε σκόπιμο να περιγράψουμε την κάθετη γαστροπλαστική με πλήρη διαχωρισμό των δύο διαμερισμάτων (τεχνική Mac Lean)²⁴ η οποία εφαρμόζεται κυρίως λαπαροσκοπικά, την κάθετη γαστροπλαστική με δακτύλιο σιλικόνης (τεχνική Eckhout-Willbanks)²² καθώς επίσης και τη δική μας κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό ψευδοπλωρό²¹.

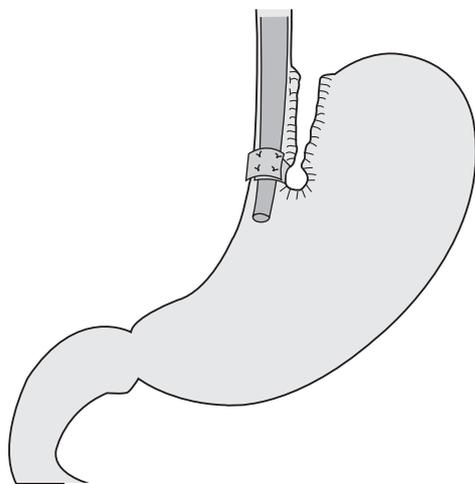
Κάθετη γαστροπλαστική με πλήρη διαχωρισμό των δύο διαμερισμάτων (τεχνική Mac Lean)

Οι Mac Lean και συν²⁴ ερεύνησαν ενδοσκοπικά τους ασθενείς τους που είχαν υποβληθεί σε εγχείρηση Mason και διαπίστωσαν ότι το 48% αυτών παρουσίαζε ρήξη της γραμμής συρραφής των δύο διαμερισμάτων και μικρή ή μεγάλη ενδοεπικοινωνία αυτών (γαστρογαστρικό συρίγγιο), μέσα σε τέσσερα χρόνια από την εγχείρηση. Το ποσοστό επανεγχείρησης των ασθενών της σειράς τους μέσα σε 4 χρόνια, ανήλθε σε 43% και ως βασικές αιτίες θεωρήθηκαν το στενό στόμιο επικοινωνίας και η διάταση του κάθετου διαμερισματος, ενώ επιτυχής αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας (απώλεια επιπλέον βάρους >50%) υπήρξε σε ποσοστό μόνο 40%. Παρατήρησαν επίσης ότι εφόσον οι γραμμές συρραφής ήταν ακέραιες και το στόμιο επικοινωνίας είχε διάμετρο 1,1 cm, το αποτέλεσμα ήταν πολύ καλό (57% των ασθενών είχαν απώλεια πλεονάζοντος βάρους

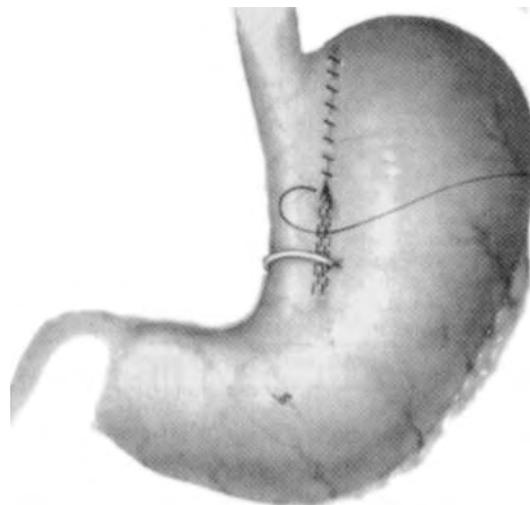
>75% και 32% είχαν 50-75%). Μετά τις παρατηρήσεις αυτές τροποποίησαν την τεχνική Mason, διαχωρίζοντας πλήρως τα δύο διαμερίσματα σε μήκους 6-7 cm, κατασκευάζοντας στόμιο επικοινωνίας με περίμετρο 4,5-4,7 cm και κάθετο διαμέρισμα χωρητικότητας 15 ml (Εικ. 2). Με την πάροδο του χρόνου η τεχνική βελτιώθηκε και μαζί με αυτήν βελτιώθηκαν κατά πολύ και τα αποτελέσματά της και σήμερα εφαρμόζεται ευρέως λαπαροσκοπικά^{11,24}.

Κάθετη γαστροπλαστική με δακτύλιο σιλικόνης (τεχνική Eckhout-Willbanks)

Με την τεχνική αυτή (Εικ. 3) αποφεύγεται η κατασκευή του κυκλικού παραθύρου, το πλέγμα marlex αντικαθίσταται από δακτύλιο σιλικόνης και η κάθετη διαμερισματοποίηση γίνεται με δύο σειρές διπλών clips με τη βοήθεια ειδικού συρραπτικού μηχανήματος TA90 BN (Autosuture Co). Το στόμιο επικοινωνίας περιβάλλεται από δακτύλιο σιλικόνης και έχει περίμετρο 5cm, ενώ το κάθετο διαμέρισμα έχει χωρητικότητα 15-20 ml²² Η απώλεια βάρους των ασθενών δύο χρόνια από την εγχείρηση είναι 60-65%, ποσοστό χαμηλότερο από εκείνο της τεχνικής Mason στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα^{1,22,23}. Ως πλεονεκτήματα της μεθόδου μπορεί να θεωρηθούν η απλότητά της και η αποφυγή των επιπλοκών από το κυκλικό παράθυρο. Σοβαρό μειονέκτημα είναι το υψηλό ποσοστό απόρριψης του δακτυλίου σιλικόνης μέσα στον αυλό του στομάχου (15% μόνο στα πρώτα δύο έτη από την εγχείρηση), το οποίο συνεπάγεται και την αποτυχία της μεθόδου^{1,23}.



Εικ. 2. Κάθετη γαστροπλαστική MacLean.



Εικ. 3. Κάθετη γαστροπλαστική με δακτύλιο σιλικόνης (τεχνική Eckhout-Willbanks).

Κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό ψευδοπυλωρό

Η τεχνική αυτή (Εικ. 4) επινοήθηκε από εμάς²¹ με σκοπό την αποφυγή των επιπλοκών από το κυκλικό παράθυρο της τυπικής κάθετης γαστροπλαστικής μετά από δύο κακές εμπειρίες από τη ρήξη του κυκλικού παράθυρου της τυπικής κάθετης γαστροπλαστικής, την οποία εφαρμόσαμε από το 1987 έως και το 1990. Η τεχνική εφαρμόζεται σήμερα από γνωστούς χειρουργούς της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας. Η περίμετρος του ψευδοπυλωρού είναι 4,8 cm, το μήκος του 2 cm, η εσωτερική διάμετρος του 1,1 cm-1, 2 cm, ενώ το κάθετο διαμέρισμα έχει χωρητικότητα 15 ml.

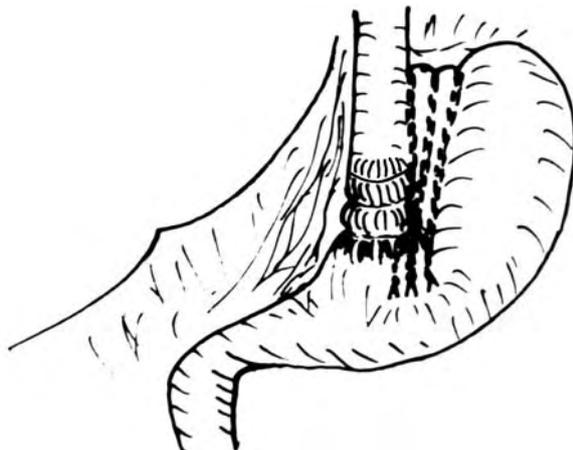
Ως πλεονεκτήματα της μεθόδου έναντι της τυπικής κάθετης γαστροπλαστικής δύνανται να θεωρηθούν τα εξής¹:

Η διαμερισματοποίηση του στομάχου με τρεις σειρές διπλών clips επιτυγχάνει καλύτερη συρραφή και μειώνει τις πιθανότητες σχηματισμού γαστρογαστρικού συριγγίου.

Η κατασκευή του ψευδοπυλωρού με τρία ράμματα έχει το πλεονέκτημα της μόνιμης παραμονής τους, αφού και όταν ακόμα αποβληθεί ένα από αυτά υπάρχουν άλλα δύο που μπορεί να τον διατηρούν.

Η αποφυγή του κυκλικού παράθυρου μηδενίζει τις πιθανότητες ρήξης της κυκλικής γραμμής συρραφής, αφού η τεχνική δεν έχει κυκλικό παράθυρο (nonwindow τεχνική).

Η μη χρησιμοποίηση πλέγματος marlex για την κατασκευή του ψευδοπυλωρού μηδενίζει τις πιθανότητες επιμόλυνσης, διάβρωσης του τοιχώματος του στομάχου, αποβολής του και αποτυχίας της γαστροπλαστικής.



Εικ. 4. Κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό ψευδοπυλωρό.

Ως μειονεκτήματα της τεχνικής δύνανται να θεωρηθούν¹:

Τα ράμματα μετάξης αποτελούν ξένα σώματα και, ως τέτοια, μπορεί να αποβληθούν και να αποτελέσουν αιτία αποτυχίας της μεθόδου.

Η διαμερισματοποίηση του στομάχου με τρεις σειρές διπλών clips, μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του τοιχώματος του στομάχου και να αυξήσει τις πιθανότητες νέκρωσης και διάτρησης της γραμμής συρραφής.

Η απώλεια βάρους των ασθενών μετά από κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό ψευδοπυλωρό είναι πολύ ικανοποιητική. Δύο χρόνια μετά την εγχείρηση οι ασθενείς έχουν σταθερά απωλέσει περίπου το 70% του πλεονάζοντος βάρους, το οποίο και διατηρούν τουλάχιστον 5-10 έτη από την εγχείρηση^{1,25}. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα (1990-2002 που εφαρμόζεται η μέθοδος), πέντε με δέκα έτη από την εγχείρηση οι ασθενείς σε ποσοστό πάνω από 70% του συνόλου εξακολουθούν να έχουν σταθερά χαμένο το μεγαλύτερο ποσοστό του πλεονάζοντος βάρους τους. Ο πίνακας 6²⁵ δείχνει τα αποτελέσματα της μεθόδου 5-10 έτη από την εγχείρηση.

Οι άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές που έχουν σχέση με την εγχείρηση (ρήξη γραμμής συρραφής, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, επιπλοκές από το τραύμα) ανήλθαν σε ποσοστό 3,84%, ενώ οι γενικές (πνευμονική εμβολή, πνευμονία, οξώδες ερύθημα κ.λπ.) σε ποσοστό 2,56%²⁷. Οι αψότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές (προπυλωρικό έλκος, έλκος ψευδοπυλωρού, στένωση ψευδοπυλωρού, απόρριψη ραμμάτων, διάταση ψευδοπυλωρού, γαστροοδεσματικό συρίγγιο, μετεγχειρητική κοιλιοκήλη) ανήλθαν σε 12,16%, ποσοστό σημαντικά χαμηλότερο των άλλων τεχνικών²⁷. Η απόρριψη των ραμμάτων του ψευδοπυλωρού (2,56%) και η ανάπτυξη γαστρογαστρικού συριγγίου (3,20%) που συμβαίνουν συνήθως μετά πάροδο δύο και πλέον ετών από την εγχείρηση, αποτέλεσαν τις σπουδαιότερες αιτίες αποτυχίας της γαστροπλαστικής αυτής²⁷.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα κάθετης γαστροπλαστικής με τεχνητό ψευδοπυλωρό 5-10 έτη από την εγχείρηση

Αποτέλεσμα	Αριθμ ασθενών	(%)
Πολύ καλό (απώλεια > 75%)	34	32
Καλό (απώλεια 50-75%)	45	42,4
Μέτριο (απώλεια 25-50%)	19	17,9
Κακό (απώλεια < 25%)	8	7,8
Σύνολο	106	100

* Σε 10 ασθενείς έγινε επανεπέμβαση

ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΥΠΙΚΗ ΚΑΘΕΤΗ ΓΑΣΤΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ (ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ MASON)

Η λαπαροσκοπική χειρουργική της παχυσαρκίας αποτελεί μοντέρνο, ελκυστικό και πολύ ενδιαφέρον πεδίο της χειρουργικής του πεπτικού, αλλά και το άμμεσο και ορατό μέλλον της χειρουργικής της παχυσαρκίας. Από τις διάφορες μορφές γαστροπλαστικής σήμερα εφαρμόζονται λαπαροσκοπικά η τυπική κάθετη γαστροπλαστική (εγχείρηση Mason)^{4,28} και η κάθετη γαστροπλαστική με πλήρη διαχωρισμό των διαμερισμάτων (τεχνική Mac Lean)¹¹ Οι ενδείξεις εφαρμογής λαπαροσκοπικής κάθετης γαστροπλαστικής είναι ακριβώς οι ίδιες με εκείνες των ασθενών που αντιμετωπίζονται με ανοιχτή τεχνική²⁹. Στα πλεονεκτήματα των λαπαροσκοπικών τεχνικών καταγράφονται η μικρότερη, σε σχέση με την ανοιχτή χειρουργική της παχυσαρκίας, μεταβολική αντίδραση στο εγχειρητικό stress, οι μικρές εγχειρητικές τομές, ο λιγότερος πόνος, η εξάλειψη των επιπλοκών του χειρουργικού τραύματος, η μικρότερη νοσηρότητα, ο μικρότερος χρόνος νοσηλείας και η δυνατότητα μετατροπής τους ανά πάσα στιγμή σε ανοιχτές^{30,31}. Ως μειονεκτήματα των λαπαροσκοπικών τεχνικών της παχυσαρκίας μπορεί να θεωρηθούν η αδυναμία εφαρμογής της σε άτομα βάρους πάνω από 140 kg (BMI ≥ 45), η μικρή εμπειρία των περισσότερων χειρουργών και αναισθησιολόγων στη λαπαροσκοπική χειρουργική της παχυσαρκίας, η ανάγκη ειδικών λαπαροσκοπικών εργαλείων (π.χ. trocars μεγαλύτερα από τα συνήθη, κατάλληλα λαπαροσκόπια, ειδικά λαπαροσκοπικά εργαλεία κ.λπ) και το υψηλό κόστος της επέμβασης που δύσκολα αντισταθμίζεται^{30,31}. Στην πράξη, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική κάθετη γαστροπλαστική, τεχνική που απαιτεί λογικό χρόνο, ανέχονται αρκετά καλά το πνευμοπεριτόναιο και την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης χωρίς να προκληθεί σημαντική μείωση του όγκου πάλμου²⁸.

Οι πρώτες εγχειρήσεις λαπαροσκοπικής κάθετης γαστροπλαστικής έγιναν το 1993 από Αμερικανούς, Σουηδούς και Ιταλούς χειρουργούς και ακολούθησαν χειρουργοί από άλλες χώρες του κόσμου^{28,30,31}. Έγινε αμέσως αντιληπτό ότι οι ασθενείς έχουν μικρή μετεγχειρητική περίοδο και τα αποτελέσματα, όσον αφορά την απώλεια βάρους, ελάχιστα διαφέρουν από εκείνα της ανοιχτής τεχνικής (εγχείρηση Mason).

Η απώλεια βάρους των ασθενών που υποβάλ-

ονται σε λαπαροσκοπική τυπική κάθετη γαστροπλαστική υπολογίζεται σε 60%-75% του πλεονάζοντος ένα με τρία χρόνια μετά την εγχείρηση²⁸. Η απώλεια αυτή φαίνεται ότι είναι, για άγνωστους μέχρι στιγμής λόγους, μεγαλύτερη από εκείνη που επιτυγχάνεται στο ίδιο χρονικό διάστημα με την ανοιχτή τεχνική. Τα μακροχρόνια (πέραν των 5 ετών) αποτελέσματα που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα είναι απολύτως συγκρίσιμα με εκείνα της ανοιχτής τεχνικής^{30,31}.

Οι πλέον συχνές άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι η ρήξη της γραμμής συρραφής του κυκλικού παραθύρου καθώς επίσης και η ρήξη της κάθετης γραμμής συρραφής, τα ποσοστά των οποίων είναι πολύ χαμηλά (0-2%)²⁸. Από τις άλλες επιπλοκές, μετεγχειρητική αιμορραγία παρατηρείται σε ποσοστό 0-1,5%, πτώση (<30 ημερών) στένωση του στομίου επικοινωνίας σε 0-2%, θρομβοφλεβίτιδα σε 0-2%, υποδιαφραγματικό απόστημα σε 0-2% και διάφορες πνευμονικές επίπλοκές σε 0-3%^{28,30,31}.

Από τις αργότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές, μικρή μετεγχειρητική κοιλιοκήλη στις θέσεις εισαγωγής των Trocars παρατηρείται σε ποσοστό 0-0,5%, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση σε 0,5-12%, γαστρογαστρικό συρίγγιο σε 0-3%, στένωση του στομίου επικοινωνίας σε 0-2%, διάταση του κάθετου διαμερίσματος σε 0-2%, ενώ η θνητότητα κυμαίνεται μέχρι στιγμής σε ποσοστό 0-1,5%^{30,31}.

ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΘΕΤΗ ΓΑΣΤΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΜΕ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΩΝ (ΤΕΧΝΙΚΗ MACLEAN)

Η λαπαροσκοπική κάθετη γαστροπλαστική με διαχωρισμό των δύο διαμερισμάτων του στομάχου βασίζεται στην ανοιχτή τεχνική Mac Lean¹¹ και έχει την ίδια με εκείνη φιλοσοφία, ως προς την ανάπτυξη γαστρογαστρικού συριγγίου. Ως μειονέκτημα της τεχνικής αυτής δύναται να θεωρηθεί η μεγάλη σε μήκος γραμμή διατομής-συρραφής του στομάχου, που αυξάνει τις πιθανότητες ρήξης της¹.

Πιστεύεται ότι η τεχνική αυτή, όπως και η ανοιχτή εγχείρηση MacLean, αποδίδει καλά αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους, αφού μηδενίζονται οι πιθανότητες ανάπτυξης γαστρογαστρικού συριγγίου^{1,30,31}. Η ρήξη της γραμμής συρραφής αποτελεί βαρεια και ενίοτε θανατηφόρα επιπλοκή, αφού δύναται να επεκταθεί σε όλο το μήκος του διαχωρισμένου στομάχου. Οι

υπάρχουσες, μέχρι στιγμής, δημοσιεύσεις υπολογίζουν τη ρήξη της γραμμής συρραφής σε ποσοστό 2% του συνόλου. Είναι σχεδόν βέβαιο ότι, εφόσον ο ασθενής ξεπεράσει την άμμεση μεταχειρητική περίοδο ανώδυνα, η απώλεια βάρους θα είναι σημαντική, όπως και με την ανοιχτή τεχνική MacLean¹.

ABSTRACT

Papavramidis ST. Vertical gastroplasty and its modifications in the treatment of morbid obesity. *Hell Iatr* 2002, 68: 68 - 77.

Vertical gastroplasty (banded or modified) represents a very popular method of treatment of morbid obesity the last 20 years. It is a gastric restrictive procedure and the loss of weight is mainly due to the inability of excess food intake. The technique implies the construction of a vertical pouch just after the esophagus with a capacity of 15-20 ml, which communicates with the other part of stomach with a stoma reinforced by marlex 5 cm in perimeter. Popular modifications of this technique are the MacLean vertical gastroplasty, the silicone elastometer vertical gastroplasty (Echout-Will banks technique), and our vertical gastroplasty with artificial pseudopylorus. All modifications have the aim to avoid the complications of vertical banded gastroplasty, and to improve the results as well. The loss of weight after vertical gastroplasty is satisfactory and the complications are less than in other bariatric procedures.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Παπαβραμίδης ΣΘ. «Παχυσαρκία θεωρία και πράξη». Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός οίκος «Α. ΣΙΩΚΗΣ». 2002, 1: 392.
2. Capella RF, Capella JF. Ethnicity, type of obesity surgery and weight loss. *Obes Surg* 1993, 3: 375-80.
3. Deitel M. Overview of operations for morbid obesity. *World J Surg* 1998, 22: 913-8.
4. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 1982, 117: 701-06.
5. Doherty C. Vertical Banded Gastroplasty. *Surg Clin North Am* 2001, 81: 1097-112.
6. Papavramidis S, Georgiadis D, Pavlidis L, et al. Weight loss after vertical gastroplasty in morbidly obese patients. A 7-year experience. *Eur J Int Med* 1997, 8: 33-7.
7. Byrne TK. Complications of surgery for obesity. *Surg Clin North Am* 2001, 81: 1181-94.
8. Macgregor AMC. Metabolic implications of obesity, weight loss and energy expenditure following gastric restrictive surgery. *Obes Surg* 1994, 4: 129-43.
9. Mason EE, Doherty JJ, Cullen D, et al. Vertical gastroplasty: Evolution of vertical banded gastroplasty. *World J Surg* 1998, 22: 919- 24.
10. Kellum JM, DeMaria EJ, Sugerman HJ. The surgical treatment of morbid obesity. *Curr Probl surg* 1998, 35: 829-58.
11. MacLean LD. Progress in the treatment of obesity. *Obes Surg* 1996, 6: 398-405.
12. Van Gemert WG, Greve JWM, Soeters PB. Long term results of vertical banded gastroplasty: Marlex versus Dacron banding. *Obes Surg* 1997, 7: 128-35.
13. Hunder RA, McKWatts RE, Dunstan RE, et al. Revisional surgery for failed gastric restrictive procedures for morbid obesity. *Obes Surg* 1992, 2: 245-52.
14. Toppino M, Morino M, Capuzzi P, et al. Outcome of vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 1999, 9: 51-54.
15. Papavramidis S, Kessisoglou I, Apostolidis D, Gamvros O. Vertical banded gastroplasty: Results 10 years after surgery. *Obes Surg* 2001, 11: 390-91.
16. Owen RTC, Abraham R, Kark AE. Gastroplasty for morbid obesity. Technique, complications and results in 60 cases. *Br J Surg* 1982, 117: 701-06.
17. Papavramidis S, Eleftheriadis E, Apostolidis D, Kotsambasi KE. Endoscopic fibrin sealing of high output non-healing gastrocutaneous fistulas after vertical gastroplasty in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2001, 11: 766-9.
18. Svenheden KE, Akesson LA, Holmdahl C, Naslund I. Staple disruption in vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 1997, 7: 136-8.
19. Toppino M, Nigra I, Olivieri F, et al. Staple -line disruptions in vertical banded gastroplasty related to different stapling techniques. *Obes Surg* 1994, 4: 256-61.
20. Papavramidis S, Theocharidis A, Zaraboukas T, et al. Upper gastrointestinal endoscopic and histologic findings before and after vertical banded gastroplasty. *Surg Endosc* 1996, 10: 825-30.
21. Aidonopoulos AP, Papavramidis ST. Vertical gastroplasty with artificial pseudopylorus: A modification in the treatment of morbid obesity. Early results. *Obes Surg* 1994, 4: 349-52.
22. Eckhout GV, Willbanks OL. Silastic ring vertical gastroplasty. In: Deitel M, ed. *Surgery for the morbidly obese patient*. Toronto: FD-Communications Inc, 1998: 217-24.
23. Willbanks OL. Silicone elastomere ring vertical gastroplasty: extended follow-up. *Obes Surg* 1991, 1: 369-72.
24. MacLean LD, Rhode BM, Force RA. Late results of vertical banded gastroplasty for morbid and super obesity. *Surgery* 1990, 107: 20-7.
25. MacLean LD, Rhode BM, Sampalis J, Forse RA. Results of the surgical treatment of obesity. *Am J Surg* 1993, 165: 155-62.
26. Papavramidis S, Aidonopoulos A. Vertical gastroplasty with artificial pseudopylorus: Analysis of 106 cases. *Obes Surg* 1995, 5: 395-8.

27. *Papavramidis S, Miliadis C.* Complications after vertical gastropasty with artificial pseudopylorus in the treatment of morbid obesity: A 7-year experience. *Obes Surg* 1999, 9: 535-9.
28. *Alle JL, Poortman M, Chelala E.* Five years experience with laparoscopic vertical banded gastropasty. *Obes Surg* 1998, 8: 373-4.
29. American Society for Bariatric Surgery and The Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. *Obes Surg* 2000, 10: 378-79.
30. *Schirmer BD.* Laparoscopic bariatric surgery. *Surg Clin North Am* 2000, 80: 1253-67.
31. *Schauer PR, Ikramuddin S.* Laparoscopic surgery for morbid obesity. *Surg Clin North Am* 2001, 81 1145-80.

Αλληλογραφία:

Σ. Παπαβραμίδης
Κορυτσάς 30, Πανόραμα
552 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

S. Papavramidis
30, Koritsas Str, Panorama
552 36 Thessaloniki
Greece

Απώτερα αποτελέσματα χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας

Σπύρος Παπαβραμίδης

Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η απώλεια βάρους των ασθενών με βαρειά παχυσαρκία και η σταθεροποίησή του σε χαμηλότερα από πριν επίπεδα αποτελεί, όπως είναι φυσικό, το σκοπό κάθε συντηρητικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου. Μετά από εγχείρηση κάθετης γαστροπλαστικής η μέση απώλεια του πλεονάζοντος βάρους 3 έτη από την εγχείρηση κυμαίνεται από 55% έως 75%, ενώ 5 έτη από αυτήν είναι περίπου 65%. Δέκα και πλέον έτη από την εγχείρηση, ποσοστό 70% περίπου των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθετη γαστροπλαστική έχουν καλά ή πολύ καλά αποτελέσματα (απώλεια βάρους >50%). Η κυκλική περιδεδση του στομάχου με ρυθμιζόμενο δακτύλιο σιλικόνης δύο χρόνια από την εγχείρηση επιφέρει απώλεια βάρους, όπως υποστηρίζεται από ορισμένους χειρουργούς που εφαρμόζουν τη μέθοδο, ίδια με εκείνη της κάθετης γαστροπλαστικής, δηλαδή 65% περίπου του πλεο-

νάζοντος βάρους. Μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών (5-10 έτη από την εγχείρηση) δείχνει ότι η μέθοδος είναι σχεδόν απογοητευτική, όχι μόνο για τα φτωχά αποτελέσματά της, αλλά και για τις ποικίλες επιπλοκές της. Η γαστρική παράκαμψη κυρίως περιφερικού τύπου επιφέρει μεγάλη και σταθερή απώλεια πλεονάζοντος βάρους (75-80% στα 5 πρώτα έτη από την εγχείρηση), έχει όμως αρκετές και σοβαρές επιπλοκές. Οι τεχνικές χολοπαγκρεατικής εκτροπής (Scorinano ή Marceau) προκαλούν γενικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους από ό,τι οι γαστροπλαστικές και οι γαστρικές παράκαμψεις έχουν όμως περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Τέλος, τα αποτελέσματα των λαπαροσκοπικών τεχνικών της παχυσαρκίας είναι απολύτως συγκρίσιμα με εκείνα των τεχνικών ανοιχτής χειρουργικής.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 78 - 87

Η απώλεια βάρους των παχύσαρκων ασθενών αποτελεί μέχρι σήμερα το σπουδαιότερο κριτήριο επιτυχίας μιάς συντηρητικής ή χειρουργικής μεθόδου αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Πολλοί χειρουργοί θεωρούν ως κατώτερο όριο επιτυχίας μιάς χειρουργικής μεθόδου αντιμετώπισης της παχυσαρκίας την απώλεια πλεονάζοντος βάρους σε ποσοστό >25%, όριο που για πρώτη φορά προτάθηκε από τον Reinhold¹ και υιοθετήθηκε από την American Society for Bariatric Surgery². Ωστόσο, οι περισσότεροι χειρουργοί³⁻⁶ θεωρούν ως κατώτερο όριο επιτυχίας μιάς μεθόδου τη σταθερή και μακροχρόνια απώλεια τουλάχιστον του 50% του πλεονάζοντος βάρους. Με βάση την απώλεια αλλά και τη σταθεροποίηση του βάρους το αποτέλεσμα

μιας χειρουργικής τεχνικής δύναται να χαρακτηριστεί (Πίν. 1) ως «κακό», «φτωχό», «καλό», «πολύ καλό» και «άριστο»^{1,2}.

Το πλεονάζον βάρος όμως ως μόνος δείκτης δεν είναι απόλυτα αξιόπιστος, αφού οι ασθενείς με βαρειά παχυσαρκία έχουν και πλήθος άλλων σοβαρών παθήσεων αλλά και κοινωνικά, οικονομικά, σεξουαλικά και άλλα προβλήματα, η έκβαση των οποίων πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη μετά μία επέμβαση. Οι Oria και Moorhead⁷ επινόησαν και επρότειναν σύστημα αξιολόγησης των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων των διαφόρων μεθόδων χειρουργικής αντιμετώπισης που βασίστηκε στην εκτίμηση συγκεκριμένων παραμέτρων και ονομάστηκε BAROS από τα αρχικά Bariatric

Πίνακας 1. Εκτίμηση αποτελεσμάτων χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας

Αποτέλεσμα	Απώλεια πλεονάζοντος βάρους (%)
Κακό	<25% ή >100%
Φτωχό	0-25%
Καλό	25-50%
Πολύ καλό	50-75%
Άριστο	>75%

Analysis and Report Outcome System. Το σύστημα αυτό αναλύει την επιτυχή ή μη προσπάθεια απώλειας βάρους με αντικειμενικότερο τρόπο, αποφεύγοντας τη χρήση των όρων «επιτυχία» ή «αποτυχία» της τεχνικής και μπορεί να συγκρίνει τις διάφορες μεθόδους μεταξύ τους. Η βαθμολογία, σύμφωνα με το σύστημα αυτό, είναι ανάλογη της εκατοστιαίας απώλειας βάρους, της έκβασης των συνοδών της παχυσαρκίας νόσων (βελτίωση ή ίαση), των τυχόν επιπλοκών καθώς επίσης και των επανεγχειρήσεων, σε περίπτωση αποτυχίας της εγχείρησης και της ποιότητας ζωής. Το αποτέλεσμα, σύμφωνα με το σύστημα BAROS, εκτιμάται ως «κακό», «μέτριο», «καλό», «πολύ καλό» και «άριστο» (Πίν. 2).

Οι τεχνικές που εφαρμόζονται για την αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας, ανάλογα με το μηχανισμό απώλειας βάρους, μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες³:

Στις εγχειρήσεις που βασίζονται αποκλειστικά και μόνο στη μείωση της χωρητικότητας του στομάχου, στις οποίες ανήκουν οι γαστροπλαστικές και η κυκλική περιδεση του στομάχου με ρυθμιζόμενο δακτύλιο σιλικόνης.

Στις εγχειρήσεις που βασίζονται αποκλειστικά και μόνο στη μείωση της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου και στη δυσαπορρόφηση των διατροφικών στοιχείων, στις οποίες ανήκουν οι διάφορες τεχνικές νηστιδοειλεϊκής παράκαμψης.

Στις εγχειρήσεις που αποτελούν συνδυασμό μείωσης της χωρητικότητας του στομάχου και μείωσης της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου

Πίνακας 2. Εκτίμηση αποτελεσμάτων απώλειας βάρους με το σύστημα BAROS

Αποτέλεσμα	Σημεία
Κακό	≤0
Φτωχό	0-1,5
Καλό	1,5-3
Πολύ καλό	3-4,5
Άριστο	4,5-6

και δυσαπορρόφησης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι γαστρικές παρακάμψεις και οι χολοπαγκρεατικές εκτροπές.

ΤΥΠΙΚΗ ΚΑΘΕΤΗ ΓΑΣΤΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ (VERTICAL BANDED GASTROPLASTY, ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ MASON)

Με τον όρο «κάθετη γαστροπλαστική» περιγράφεται η κατασκευή ενός γαστρικού θυλάκου αμέσως μετά τον οισοφάγο, ο οποίος επικοινωνεί με τον υπόλοιπο στόμαχο με ένα στόμιο. Η τεχνική επινοήθηκε και εφαρμόστηκε από τον Mason το 1980⁸ και αποτέλεσε σταθμό στην αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας. Η μέση απώλεια του πλεονάζοντος βάρους, 3 έτη από την εγχείρηση, κυμαίνεται από 55% έως 75%, ενώ 5 έτη από αυτήν περίπου 65%. Αυτό σημαίνει ότι το 80% των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθετη γαστροπλαστική δεν ανακτά το 50% και πλέον του βάρους που έχασε. Μετά παρέλευση 5 ετών, παρατηρείται μία τάση ανάκτησης του βάρους. Στην πράξη ποσοστό 1% των ασθενών ανακτά το βάρος που έχασε κάθε χρόνο που περνάει μετά την πενταετία από την εγχείρηση^{3,9,10}. Είναι σημαντικό να τονιστεί το γεγονός ότι η ποικιλία των αποτελεσμάτων που δημοσιεύονται οφείλεται και στο γεγονός ότι οι χειρουργοί χρησιμοποιούν, για τη διαμερισματοποίηση του στομάχου, από μία έως τέσσερις σειρές διπλών clips, η περίμετρος του στομίου επικοινωνίας κυμαίνεται από 4,5 cm έως 6 cm, ενώ και η χωρητικότητα του κάθετου διαμερίσματος ποικίλει από 15 ml έως 60 ml, παράμετροι που δικαιολογούν την ποικιλία των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις διάφορες δημοσιεύσεις^{9,10-12}.

Ο Mason⁹ δημοσίευσε τα αποτελέσματα απώλειας βάρους σε μία σειρά 63 ασθενών 10 έτη από την εγχείρηση, οι 40 από τους οποίους είχαν περίμετρο στομίου 5cm και οι υπόλοιποι 4,5 cm (Πίν. 3).

Σε δική μας σειρά 48 ασθενών⁶ (Πίν. 4), που αντιμετωπίστηκαν τα έτη 1987-1990 με την τεχνική αυτή (χωρητικότητα κάθετου διαμερίσματος 15 ml και περίμετρος στομίου 4,8 cm) και συμπλήρωσαν 10 και πλέον έτη από την εγχείρηση, ποσοστό 70% περίπου είχαν καλά ή πολύ καλά αποτελέσματα (απώλεια βάρους >50%). Τα καλύτερα αποτελέσματα της δικής μας σειράς επιβεβαιώνουν την άποψη ότι η μέθοδος έχει καλύτερα αποτελέσματα στους Ευρωπαίους από ό,τι στους Αμερικανούς.

Η θνητότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθετη γαστροπλαστική είναι κάτω από 0,5%, ποσοστό σημαντικά χαμηλότερο των άλλων εγχει-

Πίνακας 3. Απώλεια υπέρβαρου (%) ασθενών, που υποβλήθηκαν σε VBG 10 έτη από την εγχείρηση

Απώλεια υπέρβαρου (%)	Αριθμός ασθενών (n=63)	VBG (στόμιο 5 cm) (n=40)	VBG (στόμιο 4,5 cm) (n=23)
>75%	6 (9,52)	5 (12,50)	1 (4,35)
50-75%	13 (20,63)	7 (17,50)	6 (26,09)
25-50%	31 (49,21)	20 (50,00)	11 (47,83)
Σύνολο	50 (79,37)	32 (80,00)	18 (78,26)
Αποτυχία			
<25%	10 (15,87)	6 (15,00)	4 (17,39)
Επανεγχείρηση	3 (4,76)	2 (5,00)	1 (4,35)
Σύνολο	13 (20,63)	8 (20,00)	5 (21,74)

Πίνακας 4. Απώλεια υπερβαρου (%) ασθενών που υποβλήθηκαν σε τυπική κάθετη γαστροπλαστική (εγχείρηση Mason) 10 έτη μετά την εγχείρηση (n=48)

Απώλεια υπέρβαρου	Αριθμ ασθενών	(%)
>75%	14	29
50-75%	15	31
25-50%	7	14
<25%	4	8
Απεβίωσαν στην περίοδο του follow up	4	8
Απώλεια από follow up	4	8
Σύνολο	48	100
Επανεγχείρηση	11	

ρήσεων για την παχυσαρκία^{3,6,10-12}.

Οι απώτερες επιπλοκές της κάθετης γαστροπλαστικής είναι αρκετές και συμβάλλουν στην αποτυχία της μεθόδου.^{6,10-12} Η στένωση και η απόφραξη του στομίου επικοινωνίας, συνοδεύεται συχνά από αντισταθμιστική διάταση του κάθετου διαμερίσματος του στομάχου. Η επιπλοκή συμβαίνει σε ποσοστό 3% - 25%, συνήθως τα δύο πρώτα χρόνια από την εγχείρηση και οφείλεται στη μικρή διάμετρο του στομίου επικοινωνίας, στη ρίκνωση του πλέγματος με την πάροδο του χρόνου και στο σχηματισμό φυτοπιλλήματος^{5,10,13,14}. Η στένωση του στομίου αντιμετωπίζεται κατά κανόνα ενδοσκοπικά και η απλή είσοδος του ενδοσκοπίου μέσα από το στόμιο αποτελεί συνήθως και τη θεραπεία, ενώ σπανιότερα απαιτούνται διαστολές με κηρία ή μπαλόνι^{15,16}. Σε περίπτωση απόφραξης ή αποτυχίας της ενδοσκοπικής αντιμετώπισης, η εγχειρητική αποκατάσταση είναι εύκολη αφού ο ασθενής είναι, λόγω της στένωσης, πολύ αδύνατος πλέον.

Η μικρού βαθμού διάταση του κάθετου διαμερίσματος αποτελεί φυσιολογική κατάσταση μερικά χρόνια μετά την εγχείρηση. Η μεγάλη διάταση όμως είναι δευτεροπαθής και αποτέλεσμα προσπάθειας

του στομάχου να υπερνικήσει τη στένωση του στομίου. Η διάταση του κάθετου διαμερίσματος αποτελεί αιτία αποτυχίας της εγχείρησης, σε ποσοστό 5-10% του συνόλου των ασθενών στους οποίους αποτυγχάνει η γαστροπλαστική^{3,14,16}.

Η διάταση του στομίου επικοινωνίας οφείλεται σε κακή τεχνική (περίμετρος πλέγματος >5cm) καθώς επίσης και σε διάβρωση του τοιχώματος και απόρριψη του πλέγματος μέσα στον αυλό του στομάχου. Με την πάροδο των ετών η επιπλοκή αυτή αποδεικνύεται ότι είναι περισσότερο συχνή από όσο αρχικά υπολογίζονταν και αποτελεί μία από τις σοβαρότερες αιτίες αποτυχίας της εγχείρησης^{3,14,16}. Το ποσοστό της επιπλοκής (1-3%) που αναφερόταν παλαιότερα, υπολείπεται κατά πολύ εκείνου που σήμερα από πολλούς πιστεύεται ότι είναι (5-25%)^{3,16,17}.

Η ανεπάρκεια της γραμμής συρραφής και η ανάπτυξη γαστρογαστρικού συριγγίου περιγράφεται σε ποσοστά που κυμαίνονται από 3% έως και 50% του συνόλου των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθετη γαστροπλαστική και αποτελεί την πρώτη σε συχνότητα αιτία αποτυχίας της μεθόδου^{11,13,14,17,18}. Η μεγάλη διαφορά των ποσοστών της διεθνούς βιβλιογραφίας οφείλεται κυρίως στον διαφορετικό αριθμό γραμμών συρραφής που εφαρμόζουν οι χειρουργοί. Έτσι, διαμερισματοποίηση με μία σειρά διπλών clips συνοδεύεται από ρήξη και ανεπάρκεια της γραμμής συρραφής σε ποσοστό 50%. Εάν η διαμερισματοποίηση γίνει με δύο σειρές διπλών clips το ποσοστό είναι 20% περίπου, ενώ όταν η διαμερισματοποίηση γίνει με τρεις σειρές το ποσοστό πέφτει στο 3%^{11,13,15}.

Η κάθετη γαστροπλαστική αποτυγχάνει να εκπληρώσει το σκοπό της σε ποσοστό που κυμαίνεται από 5% έως 15% στα δύο πρώτα χρόνια από την εγχείρηση. Πέντε χρόνια μετά την εγχείρηση τα ποσοστά αποτυχίας της μεθόδου είναι περίπου

Πίνακας 5. Αίτια αποτυχίας κάθετης γαστροπλαστικής

Κακή τεχνική
στενό ή ευρύ στόμιο επικοινωνίας
χωρητικότητα κάθετου διαμερίσματος > 20ml
διαμερισματοποίηση με μία σειρά διπλών clips
Ανάπτυξη γαστρογαστρικού συριγγίου
Διάταση κάθετου διαμερίσματος
Διάταση στομίου επικοινωνίας
Στένωση στομίου επικοινωνίας
Διάβρωση τοιχώματος στομίου και απόρριψη πλέγματος
Διατροφικές συνήθειες ατόμου (γλυκά, λίπη, σπώρια, coca cola κ.λ.π)

20% και 10 χρόνια από 20% έως 45%. με αυξητικές τάσεις για τα επόμενα χρόνια. Τέλος, τα ποσοστά των ασθενών που υποβάλλονται σε επανεγχείριση είναι 1% περίπου το χρόνο^{3,16-18}. Ο **πίνακας 5** περιγράφει τα αίτια αποτυχίας της κάθετης γαστροπλαστικής.

Η κάθετη γαστροπλαστική, απλή σχετικά επέμβαση, προσφέρει μεγάλα οφέλη στον ασθενή με βαρεία παχυσαρκία. Σε περίπτωση ανάκτησης του βάρους, η επανεγχείριση και ανακατασκευή της ή η εφαρμογή κάποιας άλλης τεχνικής είναι αρκετά εύκολες για το χειρουργό και τον ασθενή^{3,19}.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΥΠΙΚΗΣ ΚΑΘΕΤΗΣ ΓΑΣΤΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ

Τα ευένδοτα σημεία της τεχνικής Mason, τα οποία μπορούν να ευθύνονται για τις επιπλοκές και την αποτυχία της εγχείρισης, είναι το κυκλικό παράθυρο, το στόμιο επικοινωνίας των δύο διαμερισμάτων και οι γραμμές συρραφής των τοιχωμάτων του στομάχου. Πολλοί χειρουργοί²⁰⁻²², με δραματικές εμπειρίες από τη ρήξη της γραμμής συρραφής του κυκλικού παράθυρου, επινόησαν διάφορες τροποποιήσεις με σκοπό την αποφυγή της κατασκευής του και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της τυπικής κάθετης γαστροπλαστικής. Οι περισσότεροι γνωστές τροποποιήσεις είναι η κάθετη γαστροπλαστική με πλήρη διαχωρισμό των δύο διαμερισμάτων (τεχνική MacLean), η κάθετη γαστροπλαστική με δακτύλιο σιλικόνης (τεχνική *Eckhout-Willbanks*) και η επινοηθείσα από εμάς κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό ψευδοπυλωρό.

Από τις τεχνικές αυτές η **κάθετη γαστροπλαστική με πλήρη διαχωρισμό των δύο διαμερισμάτων (τεχνική Mac Lean)**²⁰ στοχεύει στην αποφυγή γαστρογαστρικού συριγγίου, το οποίο αποτελεί σοβαρή αιτία αποτυχίας της κάθετης γαστροπλαστικής.

Οι Mac Lean και συν¹³ ερεύνησαν ενδοσκοπικά τους ασθενείς τους που είχαν υποβληθεί σε εγχείριση Mason και διαπίστωσαν ότι το 48% αυτών παρουσίαζε ρήξη της γραμμής συρραφής των δύο διαμερισμάτων και μικρή ή μεγάλη ενδοεπικοινωνία αυτών (γαστρογαστρικό συρίγγιο), μέσα σε τέσσερα χρόνια από την εγχείριση. Το ποσοστό επανεγχείρισης των ασθενών της σειρά τους μέσα σε 4 χρόνια, ανήλθε σε 43%, ενώ επιτυχής αντιμετώπιση της βαρείας παχυσαρκίας (απώλεια επιπλέον βάρους >50%) υπήρξε σε ποσοστό μόνο 40%. Μετά τις παρατηρήσεις αυτές τροποποίησαν την τεχνική Mason, διαχωρίζοντας πλήρως τα δύο διαμερίσματα σε μήκους 6-7cm, κατασκευάζοντας στόμιο επικοινωνίας με περίμετρο 4,5-4,7 cm και κάθετο διαμέρισμα χωρητικότητας 15 ml²⁰. Με την πάροδο του χρόνου η τεχνική βελτιώθηκε και μαζί με αυτήν βελτιώθηκαν κατά πολύ και τα αποτελέσματα της και σήμερα εφαρμόζεται ευρέως λαπαροσκοπικά.

Η **κάθετη γαστροπλαστική με δακτύλιο σιλικόνης (τεχνική Eckhout-Willbanks)**²¹ έχει ως σκοπό την αποφυγή του κυκλικού παράθυρου, ενώ το πλέγμα marlex αντικαθίσταται από δακτύλιο σιλικόνης και η κάθετη διαμερισματοποίηση γίνεται με δύο σειρές διπλών clips με τη βοήθεια ειδικού συρραπτικού μηχανήματος TA90 BN (Autosuture Co). Η απώλεια βάρους των ασθενών δύο χρόνια από την εγχείριση είναι 60-65%, ποσοστό χαμηλότερο από εκείνο της τεχνικής Mason στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Με την πάροδο των ετών η ανάκτηση του βάρους επισυμβαίνει στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών^{3,21}.

Η **κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό ψευδοπυλωρό** που επινοήθηκε από εμάς²² στοχεύει κυρίως στη μείωση των επιπλοκών της τυπικής κάθετης γαστροπλαστικής. Η διαμερισματοποίηση του στομάχου που γίνεται με τρεις σειρές διπλών clips επιτυγχάνει καλύτερη συρραφή και μειώνει τις πιθανότητες σχηματισμού γαστρογαστρικού συριγγίου, ενώ η κατασκευή του ψευδοπυλωρού με τρία ράμματα έχει το πλεονέκτημα της μόνιμης παραμονής τους, αφού και όταν ακόμα αποβληθεί ένα από αυτά υπάρχουν άλλα δύο που μπορεί να τον διατηρούν. Τέλος, η αποφυγή του κυκλικού παράθυρου μηδενίζει τις πιθανότητες ρήξης της κυκλικής γραμμής συρραφής, αφού η τεχνική δεν έχει κυκλικό παράθυρο (nonwindow τεχνική)²²⁻²⁴.

Η απώλεια βάρους των ασθενών μετά από κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό ψευδοπυλωρό είναι πολύ ικανοποιητική. Οι ασθενείς έχουν σταθε-

ρά απωλέσει περίπου το 70% του πλεονάζοντος βάρους, το οποίο και διατηρούν μέχρι στιγμής σε ποσοστό 70% για πάνω από 5-10 έτη από την εγχείρηση^{23,24}.

ΚΥΚΛΙΚΗ ΠΕΡΙΔΕΣΗ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (GASTRIC BANDING)

Η κυκλική περιδεση του στομάχου με δακτύλιο σιλικόνης εφαρμόστηκε το 1983 από τον Kuzmak²⁵, ο οποίος χρησιμοποίησε δακτύλιο σιλικόνης, με τον οποίο περιέβαλλε κυκλοτερώς το θόλο του στομάχου, αρχικά σε περιπτώσεις αποτυχίας άλλων χειρουργικών τεχνικών και αργότερα ως μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας. Η απλή αυτή τεχνική δεν απέδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, αφού η απώλεια του πλεονάζοντος βάρους δύο χρόνια μετά την εγχείρηση ήταν κάτω από 50%, ενώ οι περιπτώσεις πλήρους αποτυχίας της μεθόδου, λόγω διάτασης ή στένωσης του στομίου επικοινωνίας αλλά και άλλων επιπλοκών, ανέρχονταν σε ποσοστό πάνω από 20%. Για το λόγο αυτόν, ο ίδιος ο Kuzmak την εφάρμοσε μόνο για 4 χρόνια (1983-1986) και στη συνέχεια την εγκατέλειψε^{3,25}.

Η κυκλική περιδεση του στομάχου με ρυθμιζόμενο δακτύλιο σιλικόνης εφαρμόστηκε με το σκεπτικό ότι: «Εφόσον η κύρια αιτία αποτυχίας της εγχείρησης είναι η διάταση του στομίου επικοινωνίας των δύο διαμερισμάτων το μέγεθος του οποίου αυξάνει με την πάροδο του χρόνου, εάν υπάρξει τρόπος ρύθμισής του χωρίς επανεγχείρηση θα αποφέρει μεγαλύτερη απώλεια βάρους και θα μειώσει τις πιθανότητες αποτυχίας». Ο νέος ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος σιλικόνης αποτελείται από τον παλαιό, στον οποίο προστέθηκε ένα μπαλόνι μήκους 4 cm, το οποίο είχε τη δυνατότητα να φουσκώνει με αέρα, φυσιολογικό ορρό ή άλλο υγρό που εισάγεται από ειδική βαλβίδα (port)²⁵⁻²⁷. Οι περισσότεροι χρησιμοποιούμενοι σήμερα δακτύλιοι είναι ο ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος της εταιρείας Bioenteric Co και ο, λεγόμενος, σουηδικός δακτύλιος της εταιρείας Obtech Co. Η απώλεια βάρους δύο χρόνια από την εγχείρηση, όπως υποστηρίζεται από ορισμένους χειρουργούς που εφαρμόζουν τη μέθοδο, είναι ίδια με εκείνη της κάθετης γαστροπλαστικής, δηλαδή 65% περίπου του πλεονάζοντος βάρους^{27,28}. Μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών (5-10 έτη από την εγχείρηση) δείχνει ότι η μέθοδος είναι σχεδόν απογοητευτική, όχι μόνο για τα φτωχά αποτελέσματά

της, αλλά και για τις ποικίλες επιπλοκές της²⁹⁻³¹. Στις ΗΠΑ, η τεχνική αυτή η οποία στην Ευρώπη και κυρίως στην Ιταλία, Βέλγιο και Σουηδία, αλλά και στη χώρα μας εφαρμόζεται σχεδόν πάντα λαπαροσκοπικά, δεν εφαρμόζεται. Μόλις πρόσφατα ο ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος έλαβε άδεια εφαρμογής από την FDA. Παλαιότερα, δύο κέντρα των ΗΠΑ, τα οποία εφάρμοσαν δοκιμαστικά τη μέθοδο την εγκατέλειψαν.

Η τεχνική αυτή προκάλεσε και προκαλεί πολλές συζητήσεις, όχι μόνο για τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματά της, αλλά και για τις παρεκτροπές που γίνονται από χειρουργούς και ασθενείς, οι οποίες αφορούν την καταστρατήγηση των ενδείξεων χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, με αποτέλεσμα τη δυσφήμιση ακόμα και ολόκληρου του κλάδου της χειρουργικής αυτής^{3,26}.

Οι απότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι η διάταση του κεντρικού διαμερίσματος, η στένωση και η διάταση του στομίου επικοινωνίας, η ολίσθηση του περιφερικού διαμερίσματος δια μέσου του δακτυλίου, η διάβρωση του τοιχώματος του στομάχου και η απόρριψη του δακτυλίου, η γαστρορραγία, η βλάβη του βαλβιδικού μηχανισμού του συστήματος αλλά και η οισοφαγίτιδα, η οποία συχνά είναι βαρεία^{10,28,29}. Τα ποσοστά των απότερων επιπλοκών κυμαίνονται, σύμφωνα με τους διάφορους συγγραφείς^{3,10,28,29}, από 5% έως και πάνω από 50% του συνόλου των ασθενών. Τέλος, ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό ασθενών (3-30%) που υποβάλλονται σ' αυτήν, χρειάζονται επανεγχείρηση λόγω ολίσθησης του περιφερικού διαμερίσματος μέσα από το δακτύλιο, απόρριψης του δακτυλίου, βαρειάς οισοφαγίτιδας και βλάβης του βαλβιδικού συστήματος^{3,10,26-29}. Για τους παραπάνω λόγους, πολλοί χειρουργοί δεν αποδέχτηκαν μέχρι στιγμής τη μέθοδο, την οποία θεωρούν ότι «τελικά και παρά τη διαφήμιση που της γίνεται από τις εταιρείες, δεν αποτελεί μέθοδο αντιμετώπισης της βαρειάς παχυσαρκίας».

ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ

Οι γαστρικές παρακάμψεις προκαλούν γενικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους από τις γαστροπλαστικές, έχουν όμως περισσότερες και σοβαρότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές³²⁻³⁴. Σήμερα διακρίνονται δύο βασικοί τύποι γαστρικής παράκαμψης, η γαστρική παράκαμψη κεντρικού τύπου και η γαστρική παράκαμψη περιφερικού τύπου³. Η γαστρική παράκαμψη κεντρικού τύπου, η οποία αποτε-

λεσε «gold standard» εγχείρηση στη χειρουργική της παχυσαρκίας για πολλά χρόνια, δεν απέδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Πέντε χρόνια από την εγχείρηση, μόνο το 60% των ασθενών που υποβάλλονται σ' αυτήν διατηρούν απώλεια πλεονάζοντος βάρους $\geq 50\%$ ^{33,34}. Η *γαστρική παράκαμψη περιφερικού τύπου* με χωρητικότητα κεντρικού διαμερίσματος 15-30 ml και διάμετρο γαστροεντεροαναστόμωσης 1,2 cm, επιφέρει απώλεια πλεονάζοντος βάρους 75-80% στα 5 πρώτα έτη από την εγχείρηση. Η συχνότητα αποτυχίας των εγχειρήσεων γαστρικής παράκαμψης σε χρονικό διάστημα 5 ετών κυμαίνεται από 5% έως 40% (μέσος όρος 15%)^{3,33,34}.

Οι *απώτερες μετεγχειρητικές επιπλοκές* που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, μπορεί να γεμίσουν έναν μακρύ κατάλογο, η συχνότητα όμως των περισσότερων είναι χαμηλή. Οι πιό συνηθισμένες από αυτές είναι το γαστρογαστρικό συρίγγιο, η δυσλειτουργία της γαστροεντεροαναστόμωσης, το έλκος του στομάχου, το έλκος της γραμμής συρραφής, η υποθρεψία, η μετεγχειρητική κοιλιοκήλη, η σιδηροπενική αναιμία, διάφορες ψυχικές διαταραχές καθώς επίσης και η ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ και των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D και E^{3,33-37}.

Η *ενδοεπικοινωνία των δύο διαμερισμάτων (γαστρογαστρικό συρίγγιο)* λόγω ρήξης και ανεπάρκειας της γραμμής συρραφής, αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες αποτυχίας των επεμβάσεων που βασίζονται στη μείωση της χωρητικότητας του στομάχου και η συχνότητά της κυμαίνεται, ανάλογα με τις σειρές των clips, από 3% έως και 48% (μέσος όρος 20%)^{36,37}.

Η *λειτουργική στένωση / απόφραξη της γαστροεντεροαναστόμωσης* αποτελεί την πιό συνηθισμένη επιπλοκή της γαστρικής παράκαμψης. Χαρακτηρίζεται από φυσιολογική ακτινολογική απεικόνιση και ενδοσκοπική εμφάνιση, ενώ ο ασθενής παρουσιάζει κλινικά σημεία στένωσης ή απόφραξης (έμμετοι, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υποπρωτεϊναιμία, μεγάλη απώλεια βάρους). Η επιπλοκή αυτή αναφέρεται σε ποσοστό 10% περίπου του συνόλου των ασθενών και αντιμετωπίζεται, κατά κανόνα, συντηρητικά^{3,33,34}. Η *απόφραξη από φυτοπίλλημα* συμβαίνει σε ποσοστό 1-2% των ασθενών και αντιμετωπίζεται με απομάκρυνση του πιλλήματος ενδοσκοπικά. Η *ανατομική απόφραξη της γαστροεντεροαναστόμωσης* οφείλεται συνήθως σε συμφύσεις ή και σε ουλώδη στένωση του στομίου της. Η συχνότητα της επι-

πλοκής είναι 3-4% και η αντιμετώπισή της μπορεί να είναι ενδοσκοπική (διαστολή με κηρία ή με μπαλόνι) ή, περισσότερο συχνά, χειρουργική. Το *πεπτικό έλκος* εντοπίζεται στα όρια της γαστροεντεροαναστόμωσης ή της γραμμής συρραφής των δύο διαμερισμάτων και σπανιότερα προπυλωρικά ή στο δωδεκαδάκτυλο. Η συχνότητά του είναι 1-3%, συνυπάρχει με διάταση του κεντρικού διαμερίσματος του στομάχου και συνήθως υπάρχει clip ή άλλο ξένο σώμα στην ελκωτική εξεργασία^{3,33,34}. Το *έλκος της γραμμής συρραφής* είναι συχνό (10-30%) και αποτελεί αιτία γαστρογαστρικού συρίγγιου³⁷. Η *απόφραξη του λεπτού εντέρου* συμβαίνει σε ποσοστό 5% περίπου μέσα σε 5 έτη από την εγχείρηση και μπορεί να προκαλέσει ατελή ή πλήρη συμφυτικό ειλεό. Ο ειλεός οφείλεται σε συμφύσεις και λιγότερο συχνά σε συστολή του εντέρου, εσωτερική κήλη ή εγκολεασμό^{3,33,34}. Η συχνότητα *μετεγχειρητικής κοιλιοκήλης* είναι 5-10% και εξαρτάται, όπως είναι φυσικό, από παράγοντες που έχουν σχέση με τη σύγκλιση του χειρουργικού τραύματος και την ανατομική κατασκευή του κοιλιακού τοιχώματος των ασθενών με βαρεία παχυσαρκία^{3,4,33}. Τέλος, παρατηρήθηκε *γαστρίτιδα του ενεργού στομάχου*, ενώ το *αποκλεισμένο τμήμα του στομάχου*, όπως είναι φυσικό, είναι αδύνατο να ελεγχθεί^{3,33}.

Οι συνηθέστερες επιπλοκές που έχουν σχέση με την *υποθρεψία* είναι η *πτώση των τριχών της κεφαλής*, η *αναιμία*, η *περιφερική νευροπάθεια* και η *εγκεφαλοπάθεια τύπου Wernicke*, που οφείλονται σε έλλειψη κυρίως βιταμινών και σιδήρου^{3,33,34}. Περισσότεροι από 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε γαστρική παράκαμψη παρουσιάζουν *σιδηροπενία* και από αυτούς 10-30% *σιδηροπενική αναιμία*. Λόγω της παράκαμψης του δωδεκαδακτύλου, η *υποασβεστιαμία* αποτελεί συχνή επιπλοκή και, σε αρκετούς ασθενείς, η χορήγηση ασβεστίου είναι απαραίτητη. Τα διατροφικά ελλείμματα (πρωτεΐνες, σίδηρος, βιταμίνη B₁₂, φυλικό οξύ, λιποδιαλυτές βιταμίνες A, D και E κ.λ.π) πρέπει να καλύπτονται, εάν είναι δυνατόν, προληπτικά. Η υποπρωτεϊναιμία αντιμετωπίζεται με αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνών και, σε λίγες περιπτώσεις, με ολική παρεντερική διατροφή. Οι *ψυχικές διαταραχές* μετά από εγχειρήσεις γαστρικής παράκαμψης είναι σπάνιες και συνίστανται σε άγχος, κατάθλιψη και δυσχέρεια αποδοχής της νέας κατάστασης^{33,34}. Άλλες επιπλοκές είναι η ναυτία, οι έμμετοι πριν ή μετά το φαγητό, το σύνδρομο Dumping, οι διάρροιες και η υπογλυκαιμία. Ο

αριθμός των επιπλοκών αυτών, η συχνότητα και η βαρύτητά τους διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα προβλήματα μαθαίνουν να τα αντιμετωπίζουν μόνοι, ενώ σπάνια χρειάζονται νοσοκομειακή περίθαλψη^{33,34}.

Η αποτυχία απώλειας βάρους σημαίνει και αποτυχία της εγχείρησης και ως τέτοια υπολογίζεται όταν ο ασθενής έχει χάσει λιγότερο από το 50% του πλεονάζοντος βάρους ή μετά από κάποιο χρονικό διάστημα ανακτήσει το 50% και πλέον του βάρους που απώλεσε μετά την εγχείρηση. Η συχνότητα αποτυχίας των εγχειρήσεων γαστρικής παράκαμψης σε χρονικό διάστημα 5 ετών κυμαίνεται από 5% έως 40% (μέσος όρος 15%) και με την πάροδο των ετών αυξάνεται. Οι περιπτώσεις αποτυχίας αφορούν κυρίως τη γαστρική παράκαμψη κεντρικού τύπου και πολύ λιγότερο εκείνη του περιφερικού τύπου^{3,4,34}. Ο **πίνακας 6** καταγράφει τα συχνότερα αίτια αποτυχίας των εγχειρήσεων αυτών.

Πίνακας 6. Αίτια αποτυχίας γαστρικής παράκαμψης

- Χωρητικότητα κεντρικού κάθετου διαμερίσματος πάνω από 30 ml.
- Διάμετρος στομίου γαστροεντεροαναστόμωσης μεγαλύτερη από 1.4 cm.
- Διάταση κεντρικού διαμερίσματος στομάχου.
- Διάταση στομίου γαστροεντεροαναστόμωσης.
- Ανεπάρκεια κάθετης γραμμής συρραφής και ανάπτυξη γαστρογαστρικού συριγγίου.
- Υπερνοσογόνος παχυσαρκία.
- Υπερκατανάλωση γλυκών, οινοπνεύματος και λίπους

ΧΟΛΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΕΣ ΕΚΤΡΟΠΕΣ

Με τον όρο «χολοπαγκρεατική εκτροπή» περιγράφεται η μέθοδος που βασίζεται στην παράκαμψη από την τροφή του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας και στη μείωση της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου, χωρίς την παραμονή κλειστής εντερικής έλικας. Η τροφή πηγαίνει κατευθείαν από το στόμαχο στον ειλέο, όπου και αναμειγνύεται με τη χολή και το παγκρεατικό υγρό^{3,38}. Οι τεχνικές χολοπαγκρεατικής εκτροπής προκαλούν γενικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους από ό,τι οι γαστροπλαστικές και οι γαστρικές παρακάμψεις έχουν όμως περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Μεγάλο μειονέκτημα αποτελεί επίσης η «ριζική και διά βίου» αλλαγή του status του γαστροεντερικού συστήματος³. Σήμερα εφαρμόζονται δύο τύποι χολοπαγκρεατικής εκτροπής η χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Scopinaro³⁸ και η χολοπαγκρεατική εκτροπή με διατήρηση του πυλωρού (τεχνική Marceau)³⁹.

Η τεχνική Scopinaro (υφολική γαστρεκτομή και χολοπαγκρεατική εκτροπή) εφαρμόζεται σήμερα από αρκετούς χειρουργούς στον κόσμο^{38,40,42} με πολύ καλά, ίσως τα καλύτερα, αποτελέσματα. Η τεχνική αυτή επιφέρει μεγάλη και σταθερή, ίσως και δια βίου, απώλεια βάρους και αποτελεί την «τελική λύση» του προβλήματος που ονομάζεται βαρεία παχυσαρκία. Η απώλεια βάρους δύο χρόνια από την εγχείρηση, κυμαίνεται σε ποσοστό 70%-80% του πλεονάζοντος βάρους^{38,42}. Η απώλεια βάρους, που διαρκεί ίσως και δια βίου, εξαρτάται από το μέγεθος του στομάχου, το μήκος της γαστρικής έλικας και το μήκος της κοινής εντερικής έλικας. Μικρότερο μέγεθος στομάχου σημαίνει μικρότερη ποσότητα τροφής, ταχύτερη διέλευση και μικρότερη απορρόφηση, ενώ και μεγαλύτερη γαστρική έλικα σημαίνει μικρότερη απορρόφηση διατροφικών ουσιών. Το μήκος της κοινής εντερικής έλικας πρέπει να είναι αυστηρά 50cm, αφού μεγαλύτερο μήκος σημαίνει μεγαλύτερη απορρόφηση θρεπτικών στοιχείων και μικρότερη απώλεια βάρους^{38,40,42}. Τα ποσοστά επανεγχείρησης μετά από αποτυχία της μεθόδου δεν υπερβαίνουν το 3% του συνόλου των ασθενών που υποβάλλονται σε χολοπαγκρεατική εκτροπή^{40,42}.

Η χολοπαγκρεατική εκτροπή με κάθετη/πλάγια γαστρεκτομή, και διατήρηση του πυλωρού (τεχνική Marceau) δίνει καλά αποτελέσματα, όσον αφορά την απώλεια βάρους, δεν έχει τα μειονεκτήματα της υφολικής γαστρεκτομής και προσφέρει, λόγω της διατήρησης του πυλωρού, καλύτερη ποιότητα ζωής από την τεχνική Scopinaro³. Ως μειονέκτημα της μεθόδου δύναται να θεωρηθεί το μεγάλο μήκος της γραμμής διατομής-συρραφής του στομάχου που αυξάνει τις πιθανότητες ρήξης της. Στην τυπική εγχείρηση Marceau (μήκος κοινής εντερικής έλικας 100 cm) οι περισσότεροι ασθενείς (87%) χάνουν περισσότερο από το 50% του πλεονάζοντος βάρους 50 μήνες από την εγχείρηση και το 80% αυτών έχουν BMI<35. Εάν δε η κοινή εντερική έλικα κατασκευαστεί να έχει μήκος 50 cm, η απώλεια βάρους είναι ακριβώς ίδια με εκείνη της τεχνικής Scopinaro^{39,40,43}.

Η απώλεια βάρους μετά από χολοπαγκρεατική εκτροπή (τεχνική Scopinaro ή Marceau) δέκα και πλέον χρόνια από την εγχείρηση, κυμαίνεται σε ποσοστό 70%-80% του πλεονάζοντος βάρους³⁸⁻⁴⁰. Εξαρτάται από το μέγεθος του στομάχου, από το μήκος της γαστρικής έλικας και από το μήκος

της κοινής εντερικής έλικας. Μικρότερο μέγεθος στομάχου σημαίνει μικρότερη ποσότητα τροφής, ταχύτερη διέλευση και μικρότερη απορρόφηση, ενώ και μεγαλύτερη γαστρική έλικα σημαίνει μικρότερη απορρόφηση διατροφικών ουσιών. Τέλος, το μήκος της κοινής εντερικής έλικας πρέπει να είναι αυστηρά 50 cm, αφού μεγαλύτερο μήκος σημαίνει μεγαλύτερη απορρόφηση θρεπτικών στοιχείων και μικρότερη απώλεια βάρους^{38,40,41}.

Η άμεση μετεγχειρητική θνητότητα είναι χαμηλή και κυμαίνεται σε 0,5-1%, ενώ η απώτερη είναι ακόμη χαμηλότερη και οφείλεται σε πρωτεϊνική υποθρεψία ή σε εγκεφαλοπάθεια^{3,38,42}.

Από τις απώτερες μετεγχειρητικές επιπλοκές, το αναστοματικό έλκος, περισσότερο συχνό στους άνδρες, ανευρίσκεται σε ποσοστό 5,5%, ενώ ενδοσκοπικές μελέτες του χειρουργημένου στομάχου έδειξαν αύξηση των ποσοστών ατροφικής γαστρίτιδας και εντερικής μεταπλασίας με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που σημαίνει, ίσως, αυξημένη εμφάνιση καρκινώματος τις προσεχείς δεκαετίες^{3,42,43}.

Οι διάρροιες, 4-5 περίπου ημερησίως, είναι συχνότερες τον πρώτο χρόνο από την επέμβαση και ταλαιπωρούν το 30%-40% των ασθενών και αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων³⁸. Αρκετοί ασθενείς (περίπου 30% του συνόλου), παραπονούνται για *αίσθημα τάσεως της κοιλιάς (φούσκωμα)*, το οποίο με την πάροδο του χρόνου παρέρχεται^{38,40,42}. Η οστεοπάθεια μπορεί να αποτελέσει επίπλοκή της τεχνικής Scopinaro³⁸, αφού η πτώση της τιμής του Ca παρατηρείται συχνά και προκαλεί αύξηση των νοσημάτων των οστών, γι' αυτό και η μέθοδος δέχτηκε στο παρελθόν πολλές κριτικές. Ο Scopinaro, σε μακροχρόνιες μελέτες του^{38,41}, έδειξε ότι οι μεταβολικές νόσοι των οστών που οφείλονται στην υπασβεστιαιμία, παύουν να υπάρχουν μετά παρέλευση τετραετίας από την εγχείρηση, προφανώς λόγω ανάπτυξης αντιρροπιστικών μηχανισμών απορρόφησης ασβεστίου. Αφαλάτωση των οστών, ιστολογικά αποδειγμένη, παρατηρείται στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών που υποβάλλονται στην εγχείρηση αυτή και τα προβλήματά της αυξάνονται μέχρι και τον τέταρτο χρόνο. Μακροπρόθεσμα (6-10 έτη από την εγχείρηση), η αφαλάτωση δεν είναι μεγαλύτερη από εκείνη που υπάρχει στους ασθενείς πριν υποβληθούν στην εγχείρηση. Οσταλγίες που δύναται να αποδοθούν σε αφαλάτωση παρατηρούνται σε ποσοστό μόνο 6% του συνόλου και πολύ λιγότερο μετά παρέλευση 6-10 ετών από την εγχείρη-

ση^{38,41,43}. Η απορρόφηση των λιπιδίων από το έντερο μειώνεται σημαντικά μετά την εγχείρηση, με αποτέλεσμα τη μείωση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του αίματος καθώς επίσης και τη μείωση της εναπόθεσης χοληστερόλης στα αγγεία με αποτέλεσμα την πρόληψη και των αγγειακών νοσημάτων³⁸⁻⁴⁰. Η υποθρεψία (malnutrition) εκδηλώνεται κλινικά με τη μορφή υποπρωτεϊναιμίας, αναιμίας, οιδήματος, αδυναμίας και αλωπεκίας και αποτελεί την περισσότερο σοβαρή απώτερη επιπλοκή της μεθόδου, που μερικές φορές απαιτεί τη χορήγηση παρεντερικής διατροφής για 2-3 εβδομάδες. Η πρωτεϊνική υποθρεψία, ως όψιμη κυρίως επιπλοκή, παρατηρείται σε ποσοστό 30% του συνόλου των ασθενών στους οποίους εφαρμόζεται η μέθοδος, ενώ σε ποσοστό 10% η επιπλοκή είναι υποτροπιάζουσα^{38,39,41,42}. Η περιφερική νευροπάθεια και η εγκεφαλοπάθεια τύπου *Wernicke* μπορεί σπανίως να αποτελέσουν όψιμες επιπλοκές. Σήμερα, η χορήγηση θειαμίνης σε ασθενείς που θεωρούνται «υψηλού κινδύνου» έχει σχεδόν εξαφανίσει την επιπλοκή^{39,41,42}. Σοβαρές ηπατικές διαταραχές δεν παρατηρούνται μετά την εγχείρηση, αφού δεν υπάρχει κλειστή εντερική έλικα. Ιστοπαθολογικές μελέτες του ήπατος με βιοψία με βελόνη έδειξαν βελτίωση της αρχιτεκτονικής του ήπατος μετά την εγχείρηση, σε σχέση με εκείνη που υπήρχε προεγχειρητικά⁴⁰⁻⁴². Νεφρολιθίαση μετά από χολοπαγκρεατική εκτροπή παρατηρείται 2-3 φορές συχνότερα από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Απλή εξήγηση αποτελεί η μείωση του ελεύθερου ασβεστίου που φθάνει στο παχύ έντερο και ο ανταγωνισμός των μη απορροφήσιμων λιπαρών οξέων και των οξαλικών για σύνδεση με το ασβέστιο, που επιτρέπει ελεύθερα στα μη απορροφήσιμα οξαλικά την αποβολή τους από τα ούρα^{38,39,41,43}. Αναιμία παρατηρείται σε ποσοστό 40% των ασθενών και οφείλεται στην έλλειψη σιδήρου, φυλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂. Η προληπτική χορήγηση σιδήρου και βιταμινών περιορίζει τα ποσοστά αναιμίας στο 5% περίπου. Η υποπρωτεϊναιμία και οι χαμηλές τιμές σιδήρου ορού αποτελούν τους κύριους λόγους για συμπληρωματική θεραπεία^{38,39,41,43}. Εγκνυμοσύνη που συμβαίνει σε χρόνο μεγαλύτερο των δύο ετών από την εγχείρηση, είναι συνήθως χωρίς προβλήματα, πλην ίσως της αναιμίας που εύκολα αποκαθίσταται³⁸⁻⁴⁰.

Τα ποσοστά επανεγχείρησης μετά από αποτυχία της μεθόδου δεν υπερβαίνουν το 3% του συνόλου των ασθενών που υποβάλλονται σε χολοπαγκρεατική εκτροπή^{38,41,43}.

ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Τα τελευταία 10 χρόνια εφαρμόζονται λαπαροσκοπικά η τεχνική του ρυθμιζόμενου γαστρικού δακτυλίου, η κάθετη γαστροπλαστική (τεχνική Mason και τεχνική MacLean) καθώς επίσης και οι γαστρικές παρακάμψεις και οι χολοπαγκρεατικές εκτροπές^{3,44,45}. Τα αποτελέσματα 5-10 χρόνια από την εγχείρηση του ρυθμιζόμενου γαστρικού δακτυλίου σιλικόνης και της κάθετης γαστροπλαστικής είναι απόλυτα συγκρίσιμα με εκείνα των αντίστοιχων ανοιχτών μεθόδων^{10,26-28,44,45}. Τα αποτελέσματα των γαστρικών παρακάμψεων (έγιναν πάνω από 5000 επεμβάσεις στον κόσμο μέχρι σήμερα) είναι επίσης εξίσου καλά με εκείνα της ανοιχτής τεχνικής⁴⁴⁻⁴⁶. Για τις χολοπαγκρεατικές εκτροπές δεν υπάρχουν ακόμα μακροχρόνια αποτελέσματα, αφού οι τεχνικές άρχισαν να εφαρμόζονται λαπαροσκοπικά τα τελευταία δύο χρόνια⁴⁷.

ABSTRACT

Papavramidis ST. Long-term results of surgical treatment of morbid obesity. *Hell Iatr* 2002, 68: 78 - 87.

Weight loss is the main target of any method of treatment (surgical or conservative) of morbidly obese patients. Vertical gastroplasty (banded or modified) induce weight loss of 55-70% 3 years after surgery. Ten years after surgery the results in 70% of the patients remain good (loss of weight > 50%). The technique of adjustable silicone gastric banding induce the same results as vertical banded gastroplasty 2 years after surgery. Unfortunately, long-term results of this method are disappointing. Gastric bypass operations, especially Roux en Y gastric bypass, gives good results. Loss of excess body weight of the patients is 75-80%, and this result is stabilized for many years. The disadvantages are the serious complications accompanying this method. The biliopancreatic diversion (Scopinaro or Marceau techniques) give the best results concerning the weight loss but they are accompanied by a large number of complications. Finally, laparoscopic bariatric procedures give nearly the same results as open bariatric procedures.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reinhold RB. Critical analysis of long term weight loss following gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet* 1982, 155: 385-94.
2. American Society for Bariatric Surgery and the Society of

- American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. *Obes Surg* 2000, 10: 378-9.
3. Παπαβραμίδης Σ. Παχυσαρκία: Θεωρία και πράξη. Θεσσαλονίκη. Εκδόσεις «Α. ΣΙΩΚΗΣ», 2002: 391.
4. Brolin RE, Kenler HA, Gorman JH, Cody RP. Long-limb gastric bypass in the superobese: a prospective randomized study. *Ann Surg* 1992, 215: 387-92.
5. Capella RF, Capella GF. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? *Am J Surg* 1996, 171: 74-9.
6. Παπαβραμίδης Σ, Σαπαλίδης Κ, Δεληγιαννίδης Ν, Παπαβασιλείου Η, Γαμβρός Ο. Η χειρουργική αντιμετώπιση της βαρείας παχυσαρκίας με κάθετη γαστροπλαστική. Αποτελέσματα 10 έτη μετά την εγχείρηση. *Ελλην Ιατρ* 2000, 66: 376-80.
7. Oria HE, Moorehead MK. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS) *Obes Surg* 1998, 8: 487-99.
8. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 1982, 117: 701-6.
9. Mason EE, Doherty JJ, Cullen D, et al. Vertical gastroplasty: Evolution of vertical banded gastroplasty. *World J Surg* 1998, 22: 919-24.
10. Deitel M. Overview of operations for morbid obesity. *World J Surg* 1998, 22: 913-8.
11. Toppino M, Nigra I, Olivieri F, et al. Staple-line disruptions in vertical banded gastroplasty related to different stapling techniques. *Obes Surg* 1994, 4: 256-61.
12. Papavramidis S, Georgiadis D, Pavlidis L, et al. Weight loss after vertical gastroplasty in morbidly obese patients. A 7-year experience. *Eur J Int Med* 1997, 8: 33-7.
13. MacLean LD, Rhode BM, Force RA. Late results of vertical banded gastroplasty for morbid and super obesity. *Surgery* 1990, 107: 20-7.
14. Owen ERTC, Abraham R, Kark AE. Gastroplasty for morbid obesity. Technique, complications, and results in 60 cases. *Br J Surg* 1989, 76: 131-5.
15. Papavramidis S, Theocharidis A, Zaraboukas T, et al. Upper gastrointestinal endoscopic and histologic findings before and after vertical banded gastroplasty. *Surg Endosc* 1996, 10: 825-30.
16. Brolin RE. Complications of surgery for severe obesity. *Probl Gen Surg* 2000, 17: 55-61.
17. Byrne TK. Complications of surgery for obesity. *Surg Clin North Am* 2001, 81: 1181-94.
18. Doherty C. Vertical Banded Gastroplasty. *Surg Clin North Am* 2001, 81: 1097-112.
19. Hunder RA, McKWatts RE, Dunstan RE, et al. Revisional surgery for failed gastric restrictive procedures for morbid obesity. *Obes Surg* 1992, 2: 245-52.
20. MacLean LD. Progress in the treatment of obesity. *Obes Surg* 1996, 6: 398-405.
21. Eckhout GV, Willbanks OL. Silastic ring vertical gastroplasty. In; Deitel M, ed. *Surgery for the morbidly obese patient*. Toronto:FD-Communications Inc; 1998: 217-24.
22. Aidonopoulos AP, Papavramidis ST. Vertical gastroplasty with artificial pseudopylorus: A modification in

- the treatment of morbid obesity. Early results. *Obes Surg* 1994, 4: 349-52.
23. *Papavramidis S, Aidonopoulos A.* Vertical gastroplasty with artificial pseudopylorus: Analysis of 106 cases. *Obes Surg* 1995, 5: 395-8.
 24. *Papavramidis S, Miliatis C.* Complications after vertical gastroplasty with artificial pseudopylorus in the treatment of morbid obesity: A 7-year experience. *Obes Surg* 1999, 9: 535-9.
 25. *Kusmak LI.* A review of seven years experience with silicone gastric banding. *Obes Surg* 1991, 1:403-8.
 26. *DeMaria EJ.* Laparoscopic adjustable silicone gastric banding. *Surg Clin North Am* 2001, 81: 1129-44.
 27. *Forsell P, Hellers G.* The Swedish adjustable gastric banding (SAGB) for morbid obesity: 9 year experience and a 4-year follow up of patients operated with a new adjustable band. *Obes Surg* 1997, 7: 345-51.
 28. *Angrisani L, Alkilani M, Basso N, et al.* Laparoscopic Italian experience with the Lap-Band. *Obes Surg* 2001, 11: 307-10.
 29. *Forsell P, Hallerback B, Glise H.* Hellers. Complications following Swedish adjustable gastric banding. *Obes Surg* 1999, 9: 11-6.
 30. *Greenstein RJ, Martin L, MacDonald K, et al.* The Lap-Band® system at surgical therapy for morbid obesity: Intermediate results of the USA, multicenter, prospective study. *Surg Endosc* 1999, 13: S1-S18.
 31. *Westling A, Bjurling K, Ohvall M, Gustavsson S.* Silicone adjustable gastric banded: Disappointing results. *Obes Surg* 1998, 8: 467-74.
 32. *Kalfarentzos F, Dimakopoulos A, Kehagias A, et al.* Vertical banded gastroplasty versus standard or distal Roux-en-Y gastric bypass based on specific selection criteria in the morbidly obese: Preliminary results. *Obes Surg* 1999, 9: 433-42.
 33. *Brolin ER.* Gastric Bypass. *Surg Clin North Am* 2001, 81: 1077-96.
 34. *Smith SC, Goodman GN, Edwards CB.* Roux-en-Y gastric bypass: A 7-year retrospective review of 3855 patients. *Obes Surg* 1995, 5: 314-8.
 35. *MacLean LD, Rhode BM, Nohr C, et al.* Stomal ulcer after gastric bypass. *J Am C Surg* 1997, 185: 1-7.
 36. *Capella JF, Capella RF.* Gastro-gastric fistulas and marginal ulcers in gastric bypass procedures for weight reduction. *Obes Surg* 1999, 9: 22-7.
 37. *Sapala JA, Wood MH, Sapala MA, Flake TM Jr.* Marginal ulcers after gastric bypass: A prospective 3-year study of 173 patients. *Obes Surg* 1998, 8: 505-16.
 38. *Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, et al.* Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery* 1996, 119: 261-8.
 39. *Marceau S, Biron S, Lagace M, et al.* Biliopancreatic diversion, with distal gastrectomy, 250 cm and 50 cm limbs: Long-term results. *Obes Surg* 1995, 5: 302-7.
 40. *Παπαβραμίδης Σ.* Χολοπαγκρεατική εκτροπή. Θέματα χειρουργικής παχυσαρκίας. Εκδόσεις «ΖΑΝΔΕΣ» 2000, 1: 35-44.
 41. *Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al.* Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 1998, 22: 936-46.
 42. *Lemmens L.* Biliopancreatic diversion: 170 patients in a 7-year follow-up. *Obes Surg* 1993, 3: 179-80
 43. *Marceau P, Hould FS, Lebel S, et al.* Malabsorptive obesity surgery. *Surg Clin North Am* 2001, 81: 1113-28.
 44. *Schirmer BD.* Laparoscopic bariatric surgery. *Surg Clin N Amer* 2000, 80: 1253-67.
 45. *Schauer PR, Ikramuddin S.* Laparoscopic surgery for morbid obesity. *Surg Clin North Am* 2001, 81: 1145-80.
 46. *Wittgrove AC, Clark W.* Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y, 500 patients: Technique and results, with 3-60 months follow-up. *Obes Surg* 2000, 10: 233-9.
 47. *Scopinaro N, Marinari GM, Camerini C.* Laparoscopic standard biliopancreatic diversion: Technique and preliminary reports. *Obes Surg* 2002, 12: 362-65.
- Αλληλογραφία:*
 Σ. Παπαβραμίδης
 Κορυτσάς 30, Πανόραμα
 552 36 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 S. Papavramidis
 30, Koritsas Str., Panorama
 552 36 Thessaloniki
 Greece

Η σύγχρονη αντιμετώπιση της κώφωσης – Κοχλιακό εμφύτευμα

Ι. Δανιηλίδης, Γ. Κυριαφίνης

ΩΡΛ Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη.

Περίληψη. Η κοχλιακή εμφύτευση είναι μια από τις πιο σημαντικές ανακαλύψεις της ιατρικής και της βιοτεχνολογίας κατά την τελευταία 20ετία, γιατί δίνει την αίσθηση της ακοής στα άτομα τα οποία ουδέποτε άκουσαν ή άκουσαν αλλά έχασαν την ακοή τους στη μετέπειτα ζωή. Πρόκειται για μία ηλεκτρονική συσκευή η οποία αντικαθιστά τα αισθητικά τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti στον κοχλία. Τοποθετείται εκεί κατόπιν λεπτής χειρουργικής επέμβασης και μεταδίδει τα ακουστικά μηνύματα υπό μορφή ηλεκτρικής ενέργειας κατευθείαν στις ίνες του ακουστικού νεύρου. Η μέθοδος ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της αμφοτερόπλευρης κώφωσης και της μεγάλου βαθμού νευροαισθητήριας βαρηκοΐας σε παιδιά και ενήλικες που παρά τη χρήση ισχυρών ακουστικών βαρηκοΐας και την εντατική λογοθεραπεία δε σημειώνεται πρόοδος στην ομιλία. Η προσφορότερη ηλικία εμφύτευσης αποδείχθηκε ότι είναι η προσχολική από 1,5 ή 2 ετών, γιατί απ' αυτές τις ηλικίες, με την επίδραση των ακουστικών πληροφοριών, εξελίσσεται ευνοϊκά το κεντρικό νευρικό ακουστικό σύστημα ως προς τη διάκριση των ήχων και την ακουστική

μνήμη. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών είναι αυστηρά και καθορίζονται από υπεύθυνη επιστημονική ομάδα που αποτελείται από τον χειρουργό – ΩΡΛ, τον ακουολόγο, τον παιδοψυχίατρο και τον λογοθεραπευτή. Στην ΩΡΛ Πανεπιστημιακή Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ η μέθοδος εφαρμόζεται από το 1995 και μέχρι σήμερα χειρουργήθηκαν 47 άτομα. Απ' αυτά τα 26 είναι παιδιά και 21 ενήλικες και η ηλικία τους κυμαίνεται από 2 έως 65 ετών. Αναπτύσσεται ο τρόπος αξιολόγησης των υποψηφίων, η χειρουργική επέμβαση και οι κίνδυνοι αυτής, η μετεγχειρητική παρακολούθηση και τα αποτελέσματά μας. Στους 47 ασθενείς μας δεν είχαμε καμιά επιπλοκή. Η ενεργοποίηση και η ρύθμιση, δηλαδή ο προγραμματισμός του κοχλιακού εμφυτεύματος, αρχίζει κατά μέσο όρο μετά 3 εβδομάδες από την εγχείρηση και ακολουθούν περιοδικοί έλεγχοι και ρυθμίσεις που είναι συχνότερες στα παιδιά, ως και ειδική λογοθεραπεία. Όλοι οι ασθενείς μας, παιδιά και ενήλικες, είναι πλήρως ικανοποιημένοι από την απόδοση.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 88 - 96

Η επικοινωνία του ανθρώπου στο περιβάλλον είναι αποτέλεσμα της λειτουργίας των αισθησών του. Πλήρης και οριστική απώλεια της ακοής δημιουργεί σοβαρά ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα, ενώ συγγενής έλλειψη ακοής οδηγεί στην κωφλαλία. Η πρόοδος της επιστήμης κατόρθωσε είτε με την εφαρμογή νέων χειρουργικών επεμβάσεων (τυμπανοπλαστικές) είτε με ακουστικά βαρηκοΐας σε πλήθος περιπτώσεων να επαναφέρει την ακοή ικανοποιητικά¹.

Παρέμειναν όμως εκείνες οι περιπτώσεις, οι οποίες λόγω μεγάλης βλάβης ή πλήρους καταστροφής του οργάνου της ακοής, του κοχλία, ήταν αδύνατον να αναταχθούν καταδικάζοντας τους ανθρώπους αυτούς να ζουν στο κόσμο της «πλήρους σιωπής» μέχρις ότου η πρόοδος της τεχνολογίας και ιδιαίτερα της βιοηλεκτρονικής το 1960 επέτρεψε στον αμερικανό επιστήμονα William House την πρακτική εφαρμογή του κοχλιακού εμφυτεύματος με χειρουργική επέμβαση². Το κοχλιακό εμφύτευ-

μα είναι ένα τεχνητό όργανο-συσσκευή η οποία αντικαθιστά τον κοχλία με ένα ηλεκτρονικό σύστημα που διεγείρει ηλεκτρικά τις εναπομείνουσες απολήξεις του ακουστικού νεύρου. Η ιδέα του ερεθισμού του ακουστικού νεύρου με ηλεκτρικό ρεύμα δεν είναι καινούργια. Αναφέρεται ότι πρώτος το 1790 ο Alessandro Volta επιχείρησε να ερεθίσει ηλεκτρικά το σύστημα ακοής. Όμως τα μεγάλα βήματα έγιναν περί το 1930 με δύο σημαντικές ανακαλύψεις: πρώτον ότι η διοχέτευση διαμορφωμένου εναλλασσόμενου ρεύματος κοντά στο αυτί δημιουργεί αίσθημα ακοής και δεύτερον ότι ο κοχλίας δηλ. το όργανο του Corti λειτουργεί ως μετατροπέας της μηχανικής ακουστικής ενέργειας σε βιοηλεκτρική³⁻⁵.

Το 1953 οι Djourno και Eyrie⁶ ήταν οι πρώτοι που ερέθισαν το ακουστικό νεύρο σε κωφό άτομο, το οποίο προς στιγμή ήταν σε θέση να αναγνωρίζει τις διάφορες ηχητικές συχνότητες. Επίσης η ερευνητική ομάδα του Harvard κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ακουστικό σύστημα είναι ικανό να συνθέσει το σύνολο των ηχητικών ερεθισμάτων σε 24 κανάλια (ηλεκτροδία). Το 1960 ο William House^{7,8} ξεκίνησε τη μελέτη σε πειραματόζωα και το 1961 εμφύτευσε σε 3 ασθενείς κοχλιακό εμφύτευμα με ένα μόνο ηλεκτρόδιο (μονοκάναλο), οι οποίοι ανέπτυξαν ικανοποιητική και ευχάριστη νέα ακοή. Έκτοτε η μέθοδος άρχισε να διαδίδεται βελτιούμενη συνεχώς ιδίως ως προς το τεχνολογικό μέρος αυτής.

Πολλές ανακαλύψεις οφείλονται σε εργαστήρια που ασχολιόταν με την τηλεφωνία, όπως αυτά της Bell Laboratories και της AT&T που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι με 6-7 κανάλια κωδικοποίησης των συχνοτήτων, μέσω τηλεφωνικής γραμμής, δημιουργείται κατανοητή ομιλία. Το 1969 ο

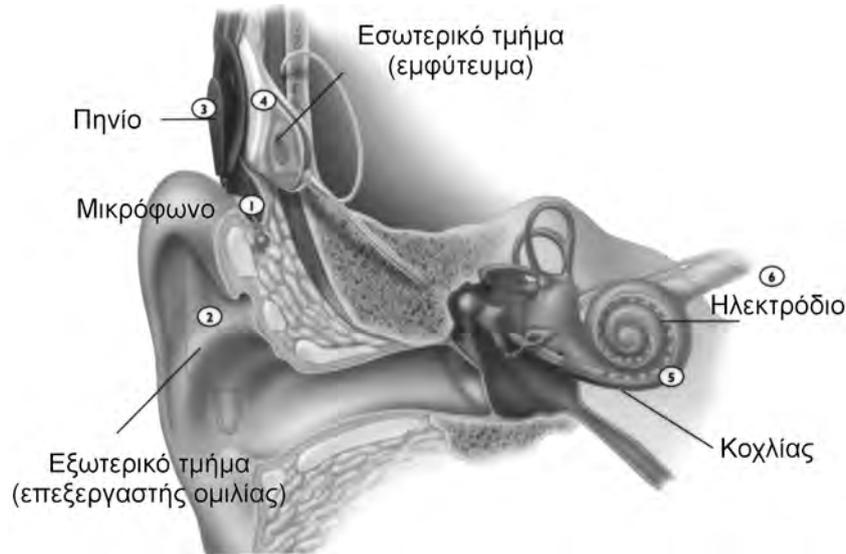
Graeme Clark⁹ στη Μελβούρνη της Αυστραλίας ξεκίνησε τη μελέτη του πρώτου πολυκάναλου (με πολλά ηλεκτροδία) ενδοκοχλιακού εμφυτεύματος και συνέχισε τις έρευνές του με την Nucleus Limited. Παράλληλα παρόμοιες μελέτες άρχισαν και στην Ευρώπη και έτσι από το 1980 περίπου η μέθοδος της κοχλιακής εμφύτευσης καθιερώθηκε παγκοσμίως¹⁰⁻¹⁶.

Τι είναι κοχλιακό εμφύτευμα

Ως ελέχθη το κοχλιακό εμφύτευμα είναι μια ηλεκτρονική συσκευή, η οποία αντικαθιστά τα αισθητικά τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti στον κοχλία και η οποία τοποθετείται εκεί κατόπιν λεπτής χειρουργικής επέμβασης. Η σημερινή μορφή του κοχλιακού εμφυτεύματος αποτελείται από δύο μέρη: το εξωτερικό και το εσωτερικό τμήμα (Εικ. 1 & 2). Το εξωτερικό τμήμα (speech processor) τοποθετείται οπισθοωτιαία, έχει μέγεθος κοινού ακουστικού βαρηκοΐας και η αποστολή του είναι να δέχεται τους ήχους, τους οποίους αφού τους φιλτράρει και τους κωδικοποιήσει τους εκπέμπει υπό μορφή ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων με τη βοήθεια ενός πηνίου στο εσωτερικό τμήμα του κοχλιακού εμφυτεύματος, το οποίο με χειρουργική επέμβαση εμφυτεύεται μέσα στο αυτί. Το τελικό κομμάτι του εσωτερικού τμήματος αποτελείται από ένα λεπτότατο καλώδιο που φέρει σειρά ηλεκτροδίων (12-22). Τούτο εισάγεται με τέτοιο τρόπο στην τυμπανική κλίμακα του κοχλία ώστε το κάθε ηλεκτρόδιο να ερεθίζει τις αντίστοιχες νευρικές ίνες του ακουστικού νεύρου και έτσι να προκαλείται η αίσθηση της ακοής. Απ' αυτά γίνεται κατανοητό ότι το κοχλιακό εμφύτευμα αντικαθιστά ουσιαστικά το όργανο του Corti του κοχλία και μεταδίδει τα ακουστι-



Εικ. 1. Η σημερινή μορφή του κοχλιακού εμφυτεύματος (εσωτερικό και εξωτερικό τμήμα).



Εικ. 2. Η διάταξη του κοχλιακού εμφυτεύματος μέσα στο αυτί.

κά μηνύματα υπό μορφή ηλεκτρικής ενέργειας κατ' ευθείαν στις ίνες του ακουστικού νεύρου. Σημειωτέον στην εκφύλιση και καταστροφή των αισθητικών τριχωτών κυττάρων του οργάνου του Corti οφείλεται η πλειοψηφία των συγγενών και επίκτητων κωφώσεων ή σοβαρών βαρηκοιών.

Ενδείξεις – Αντενδείξεις

Η μέθοδος ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της αμφοτερόπλευρης παιδικής κώφωσης και της μεγάλου βαθμού νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, που παρά τη χρήση ισχυρών ακουστικών βαρηκοΐας και την εντατική λογοθεραπεία δε σημειώνεται πρόοδος στην ομιλία του παιδιού. Η προσφορότερη ηλικία εμφύτευσης αποδείχθηκε ότι είναι οι μικρές ηλικίες από 1,5 ή 2 ετών, γιατί από αυτές τις ηλικίες από την επίδραση των ακουστικών πληροφοριών εξελίσσεται και το κεντρικό νευρικό τμήμα του ακουστικού συστήματος¹⁷⁻¹⁸. Επίσης παιδιά τα οποία γεννήθηκαν με φυσιολογική ακοή και κατόπιν έχασαν την ακοή τους πρέπει έγκαιρα να χειρουργούνται, γιατί προοδευτικά ξεχνούν τις

ακουστικές πληροφορίες και χάνουν την αποκτηθείσα ομιλία. Ο **πίνακας 1** δείχνει τις αιτίες της παιδικής κώφωσης.

Όσον αφορά τους ενήλικες κατάλληλοι υποψήφιοι είναι οι λεγόμενοι μεταλεκτικοί ασθενείς δηλαδή τα άτομα τα οποία έχασαν την ακοή τους αφού όμως απέκτησαν ομιλία και ομιλούν πλέον στηριζόμενοι στην χειλοανάγνωση. Ο **πίνακας 2** δείχνει τα αίτια της κώφωσης στους ενήλικες. Η μέθοδος της κοχλιακής εμφύτευσης ουσιαστικά αντενδείκνυται στους ενήλικες με συγγενή κώφωση και σε αυτούς που απώλεσαν την ακοή τους προτού μάθουν να ομιλούν - προλεκτικοί ασθενείς. Τα πενιχρά αποτελέσματα της μεθόδου στα άτομα αυτά αποδίδονται στο ότι το κεντρικό νευρικό τμήμα του συστήματος της ακοής έχει χάσει πλέον την πλαστικότητά του να εξελίσσεται ως προς την ακουστική μνήμη και τη διακριτικότητα των ήχων υπό την επίδραση των ακουστικών πληροφοριών. Τα άτομα αυτά επικοινωνούν μεταξύ τους με την νοηματική γλώσσα και ψυχολογικά αρνούνται στην πλειοψηφία τους κάθε προσπάθεια επαναφοράς των στον «κόσμο των ακουόντων».

Πίνακας 1. Αίτια της παιδικής κώφωσης

Κώφωση στην παιδική ηλικία
Συγγενής - κληρονομική
Ενδομήτρια (ερυθρά, μεταβολικά νοσήματα, φάρμακα, κ.ά.)
Περιγενετική (προωρότητα, τραυματισμός, ασφυξία, πυρηνικός ίκτερος κ.ά.)
Επίκτητη (μηνιγγίτιδα, επιδημική παρωτίτιδα, ιλαρά κ.ά.)
Ωτοτοξική

Πίνακας 2. Αίτια της κώφωσης στους ενήλικες

Κώφωση στους ενήλικες
Τραύμα
Ωτοσκλήρυνση
Φλεγμονή
Meniere
Οξεία κώφωση



Εικ. 3. Απεικόνιση του κοχλίου σε CT και MRI.

Κριτήρια επιλογής

Αυτά είναι αυστηρά και καθορίζονται από την υπεύθυνη επιστημονική ομάδα, η οποία αποτελείται από τον χειρουργό-ΩΡΛ, τον ακουολόγο, τον ψυχολόγο και τον λογοθεραπευτή.

Ελέγχεται ο υποψήφιος ακουολογικά για να διαπιστωθεί ο βαθμός και η εντόπιση της ακουστικής βλάβης και ο βαθμός λειτουργίας του ακουστικού νεύρου (ακουογράφημα, τυμπανογράφημα, προκλητά ακουστικά δυναμικά, ωτοακουστικές εκπομπές, δοκιμασία ακρωτηρίου), ακτινολογικά (CT, MRI) για να ελεγχθεί η ανατομική ακεραιότητα και η διαβατότητα των ελίκων του κοχλίου (Εικ. 3). Αυτό είναι αναγκαίο γιατί πλην της πιθανής συγγενούς ανωμαλίας του κοχλίου είναι δυνατόν να υπάρχει απόφραξη και οστεοποίηση του αυλού των ελίκων, όπως τούτο αναφέρεται στις περιπτώσεις κώφωσης από μηνιγγίτιδα¹⁹⁻²⁰ οπότε καθίσταται αδύνατος η εισαγωγή του ηλεκτροδίου.

Επίσης η ψυχολογική διερεύνηση, η εκτίμηση της νοητικής κατάστασης και η ενημέρωση του υποψηφίου και του άμεσου περιβάλλοντός του είναι σημαντικές παράμετροι που πρέπει να εξεταστούν, γιατί μετά την εμφύτευση ουσιαστικά αλλάζει η ζωή του ανθρώπου αφού μεταπηδά από ένα κόσμο σιωπής και απομόνωσης στο φυσιολογικό κόσμο. Στα παιδιά σημαντικό ρόλο παίζουν η ενημέρωση και η ψυχολογική υποστήριξη των γονέων.

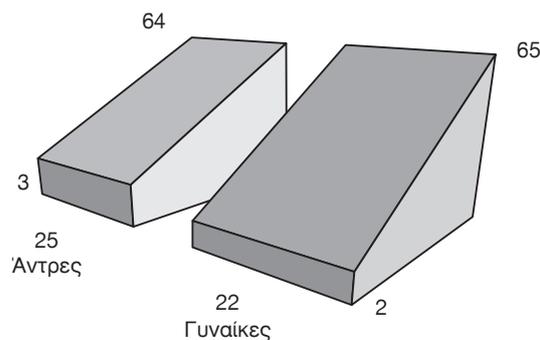
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην ωτορινολαρυγγολογική κλινική του Α.Π.Θ. - Νοσ. ΑΧΕΠΑ η εφαρμογή της μεθόδου άρχισε από το 1995. Μετά από κατάλληλη προετοιμασία και εκπαίδευση δημιουργήθηκε η υπεύθυνη ομάδα και δόθηκε από το Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας η ειδική άδεια που ορίζει την ΩΡΛ κλινική του Νοσ. ΑΧΕΠΑ «Κέντρο κοχλιακών εμφυτεύσεων». Σημειωτέον ότι η άδεια αυτή είναι απαραίτητη λό-

γω του υψηλού κόστους του κοχλιακού εμφυτεύματος και της σοβαρής οικονομικής επιβάρυνσης των ασφαλιστικών ταμείων.

Από το 1995 εξετάστηκαν 92 υποψήφιοι για κοχλιακή εμφύτευση και από αυτούς μέχρι σήμερα χειρουργήθηκαν οι 47. Η εικόνα 4 δείχνει το φύλο και την ηλικία και η εικόνα 5 την αιτία κωφώσεως. Η ηλικία των ασθενών μας κυμαίνεται από 2-65 ετών και από αυτούς οι 25 ήταν άνδρες και οι 22 γυναίκες. Η αιτία των κώφωσης ανάλογα με τη συχνότητα και την ηλικία στους 26 που ήταν παιδιά οφείλονταν στα 21 από αυτά σε συγγενή κώφωση άγνωστης αιτιολογίας και στα 5 σε μηνιγγίτιδα κατά τα πρώτα έτη της ζωής. Στους υπόλοιπους ασθενείς που ήταν ενήλικες, μεταλεκτικοί ασθενείς, στους 10 επρόκειτο περί προοδευτικής κώφωσης, στους 5 περί οξείας κώφωσης άγνωστης αιτιολογίας, σε 4 οφείλονταν σε χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων και σε 2 σε κάταγμα της βάσεως του κρανίου και των λαβύρινθων.

Για την αξιολόγηση των υποψηφίων δημιουργήθηκε στην κλινική μας ένα πρωτόκολλο που περιλαμβάνει ιστορικό, έλεγχο της γενικής υγείας, ΩΡΛ εξέταση, ακουολογικό έλεγχο, αξονική και μαγνητική τομογραφία, ψυχολογικό προφίλ υποψηφίου και λογοθεραπευτική εκτίμηση. Εάν τα



Εικ. 4. Φύλο και ηλικίες εμφυτευμένων



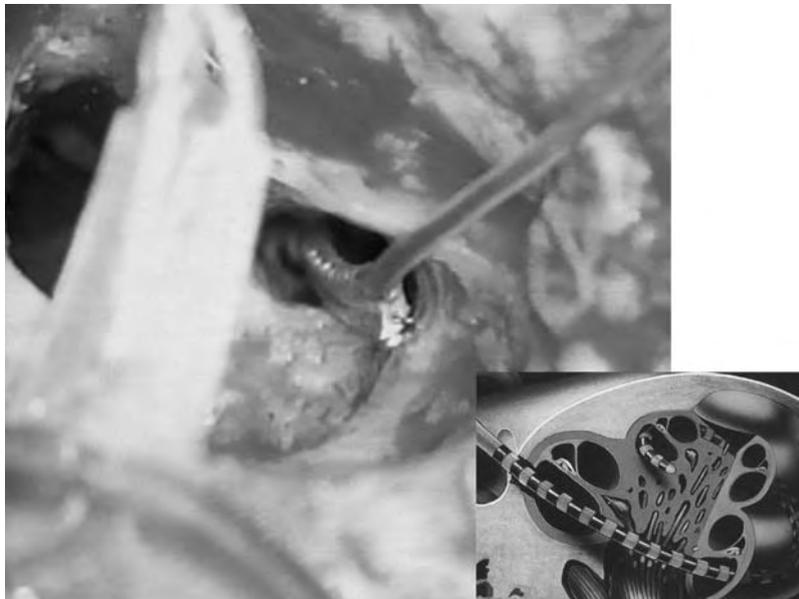
Εικ. 5. Αίτια κώφωσης σε 47 εμφυτευμένους.

αποτελέσματα είναι ευνοϊκά, όσον αφορά την ακριβή εντόπιση της βλάβης, την καλή διεγερσιμότητα του ακουστικού νεύρου, τη νοητική δυνατότητα του υποψηφίου και τη δυνατότητα χειρουργικής επέμβασης, ο ασθενής οδηγείται στο χειρουργείο. Επίσης απαραίτητες προϋποθέσεις είναι η διάθεση του ίδιου και του περιβάλλοντός του να υποστεί εκπαίδευση μετεγχειρητικά και να υπάρχουν λογικές προσδοκίες για το αποτέλεσμα.

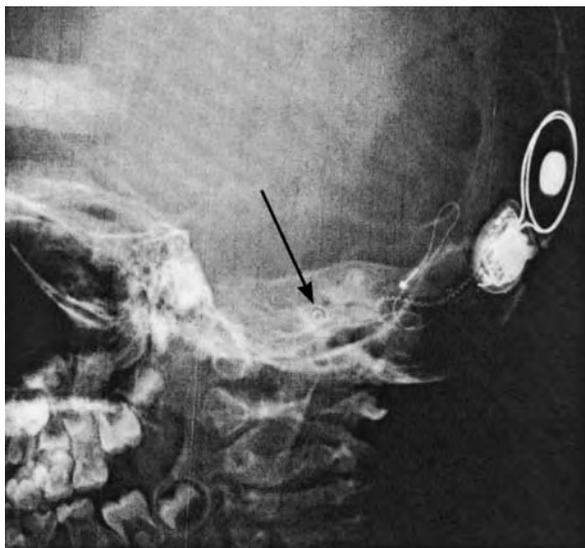
Η χειρουργική επέμβαση της κοχλιακής εμφύτευσης η οποία φυσικά γίνεται υπό γενική αναισθησία, είναι μια λεπτή ωτοχειρουργική επέμβαση παρόμοια μιας τυμπανοπλαστικής. Η τομή του

δέρματος γίνεται οπισθοωτιαία. Αποκαλύπτουμε και παρασκευάζουμε το κροταφικό οστό με τη μαστοειδή απόφυση. Γίνεται μαστοειδεκτομή, ελέγχεται η θέση του προσωπικού νεύρου με την ανεύρεση των δύο οδηγών σημείων του βραχέος σκέλους του άκμονα και του έξω ημικυκλικού σωλήνα και τέλος λαμβάνει χώρα οπίσθια τυμπανοτομή. Μέσω αυτής εισερχόμαστε στο κοίλο του τυμπάνου και με λεπτότατη διαμαντένια φρέζα λίγο άνωθεν της στρογγυλής θυρίδας διανοίγουμε τον κοχλία-κοχλιοστομία. Μέσω της κοχλιοστομίας εισάγουμε με προσοχή στην τυμπανική κλίμακα του κοχλία το ηλεκτρόδιο σε βάθος τέτοιο ώστε και τα 22 επιμέρους ηλεκτρόδιά του να βρίσκονται μέσα στον κοχλία (Εικ. 6 & 7). Στη συνέχεια σε κατάλληλη θήκη κάτω από την επικράνια απονεύρωση τοποθετούμε και το υπόλοιπο εσωτερικό τμήμα του κοχλιακού εμφυτεύματος. Κίνδυνος στην επέμβαση είναι η τρώση του προσωπικού νεύρου στη μαστοειδική μοίρα αυτού κυρίως σε ύπαρξη συγγενών ανατομικών ανωμαλιών. Προς αποφυγή του σοβαρού αυτού συμβάντος ακολουθούμε την τακτική της κλινικής Varese της Ιταλίας, η οποία συνίσταται στην παρακολούθηση της λειτουργίας του προσωπικού νεύρου (Monitoring) καθ' όλη τη διάρκεια της εγχείρησης²¹.

Μετά την εισαγωγή του ηλεκτροδίου και προ της συρραφής του χειρουργικού τραύματος ελέγχουμε με τη μέθοδο της τηλεμετρίας εάν τοποθετήθηκαν σωστά όλα τα επιμέρους ηλεκτρόδια, την αντίστασή τους και τον μέσο όρο των ηλεκτροδια-



Εικ. 6. Τοποθέτηση του ηλεκτροδίου στην τυμπανική κλίμακα του κοχλία μέσω της κοχλιοστομίας.



Εικ. 7. Ακτινογραφία όπου φαίνεται το κοχλιακό εμφύτευμα και τα 22 επιμέρους ηλεκτροδία στην τυμπανική κλίμακα του κοχλία.

κών φορτίων (AEV, Average Electrode Voltages). Στη συνέχεια εκτιμούμε τη λειτουργία της ακουστικής οδού λαμβάνοντας το ηλεκτρικό αντανακλαστικό του μυός του αναβολέα, τα ηλεκτρικά ακουστικά προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (E.A.B.R.: Electrical Auditory Brainstem Response) και την τηλεμετρία των νευρικών αποκρίσεων (N.R.T.: Neural Response Telemetry). Έτσι βγαίνοντας ο ασθενής από το χειρουργείο γνωρίζουμε ότι το κοχλιακό εμφύτευμα λειτουργεί σωστά, ότι ο ασθενής «ακούει» και αποκτούμε πολύτιμες πληροφορίες για τον ουδό της E.A.B.R. και της N.R.T. που θα μας βοηθήσουν μετέπειτα στη ρύθμιση και στην προσαρμογή του κοχλιακού εμφυτεύματος, κυρίως στα παιδιά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετεγχειρητική πορεία – Εκπαίδευση

Το στάδιο αυτό είναι το πλέον σοβαρό όσον αφορά τη λειτουργία και την απόδοση του κοχλιακού εμφυτεύματος. Απαιτεί υπομονή και επιμονή πρώτον από μέρους του ιατρού ο οποίος κάνει κατά διαστήματα τις ρυθμίσεις του μηχανήματος προσπαθώντας να βρει για κάθε ασθενή την άριστη ένταση και διαμόρφωση με την οποία πρέπει να διοχετεύονται τα ακουστικά μηνύματα ούτως ώστε αυτός να έχει μια ευχάριστη και φυσιολογική ακοή. Δεύτερον όταν πρόκειται για παιδιά από μέρους του λογοθεραπευτή, ο οποίος θα μάθει στο παιδί, που ουδέποτε άκουσε στη ζωή του, να μετα-

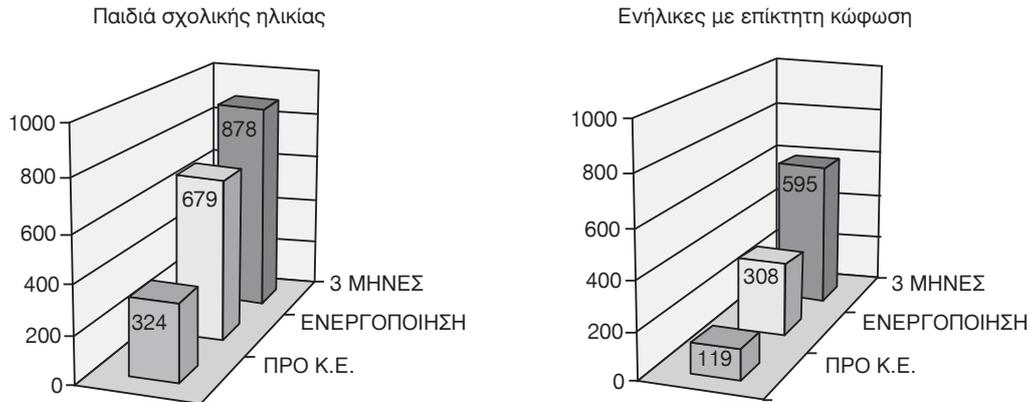
φράζει τα ακουστικά σήματα σε ομιλία με τη βοήθεια της παιγνιοακουομετρίας και της ακουομετρίας ακουστικής συμπεριφοράς και τρίτον από μέρους του ίδιου του ασθενή και του περιβάλλοντός του.

Η ενεργοποίηση και η ρύθμιση δηλ. ο προγραμματισμός του κοχλιακού εμφυτεύματος (Κ.Ε.) αρχίζει κατά μέσον όρο μετά 3 εβδομάδες από την εγχείρηση και ακολουθούν περιοδικοί έλεγχοι και ρυθμίσεις, που είναι συχνότερες στα παιδιά. Ο κάθε νέος προγραμματισμός αξιολογείται από την επίδοση του ασθενή όσον αφορά την ακουστική αντίληψη των ήχων και της ομιλίας και τη διάκριση των επιμέρους στοιχείων της φώνησης βάσει ενός πρωτοκόλλου που έχουμε δημιουργήσει για τις ανάγκες της ελληνικής γλώσσας.

Σε κανένα από τους 47 ασθενείς μας που υποβλήθηκαν σε κοχλιακή εμφύτευση δεν είχαμε επιπλοκή κατά την εγχείρηση. Οι ενήλικες επανέκτησαν πλήρως και άμεσα την ακοή τους, επανήλθαν στην κοινωνία και έλαμψε πάλι στο πρόσωπό τους η χαρά και το χαμόγελο. Στα παιδιά τα αποτελέσματα ήταν θεαματικότερα γιατί η απόκτηση της ακοής οδήγησε μετά από την εξειδικευμένη λογοθεραπευτική εκπαίδευση στην κατάκτηση της ομιλίας. Ήδη από τους πρώτους μήνες παρατηρήθηκε μια ραγδαία αύξηση του παθητικού και κατόπιν του ενεργητικού λεξιλογίου, γεγονός που επαληθεύεται από τους ελέγχους της ομιλητικής ακουομετρίας και από τον ενθουσιασμό των γονέων (Εικ. 8).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κοχλιακή εμφύτευση είναι μια από τις αξιολογότερες προόδους της ιατρικής και της βιοτεχνολογίας κατά την τελευταία 20ετία γιατί δίδει την αίσθηση της ακοής στα άτομα τα οποία ουδέποτε άκουσαν ή άκουσαν αλλά έχασαν την ακοή στη μετέπειτα ζωή. Μέχρι σήμερα αναφέρεται ότι αντιμετώπιστηκαν επιτυχώς με τη μέθοδο αυτή 45.000 άτομα²². Για την απόδοση της μεθόδου μεγάλη σημασία παίζει η προεγχειρητική εκτίμηση του ασθενούς από ακουολογικής, ψυχολογικής και λογοθεραπευτικής πλευράς, η εγχειρητική εμπειρία και ικανότητα του χειρουργού και τέλος ο σωστός μετεγχειρητικός προγραμματισμός της συσκευής. Κλινικές και πειραματικές έρευνες απέδειξαν ότι όσο νωρίτερα γίνεται η εμφύτευση τόσο καλύτερα αποτελέσματα έχουμε. Τούτο στηρίζεται στο γεγονός ότι η μακροχρόνια στέρση του εγκεφάλου από ακουστικά μηνύματα προκαλεί εκφυλιστικές



Εικ. 8. Αποτελέσματα ομιλητικής ακουομετρίας (πρωτόκολλο ΑΧΕΠΑ). Φαίνεται ο μέσος όρος της επίδοσης των δύο κατηγοριών (παιδιά σχολικής ηλικίας και ενήλικες με επίκτητη κώφωση), σε χίλιες δοκιμασίες διάκρισης, πριν από την κοχλιακή εμφύτευση, κατά την ενεργοποίηση του κοχλιακού εμφυτεύματος και μετά από 3 μήνες παρακολούθησης.

αλλοιώσεις της νευρικής ακουστικής οδού υπό μορφή ατροφίας των δενδριτών²³⁻²⁴, ρίκνωσης του κυτταρικού σώματος²⁵⁻²⁷ και μεταβολή των συνδέσεων μεταξύ των ακουστικών πυρήνων²⁸⁻³¹. Με την έγκαιρη εμφύτευση και τον συνεχή ερεθισμό των κεντρικών ακουστικών τροχιών με ακουστικές πληροφορίες οι εκφυλίσεις αυτές σταματούν ή αναστρέφονται³²⁻³⁵.

Επιβεβαίωση των παρατηρήσεων αυτών είναι η διαπίστωση στους ασθενείς μας ότι είχαμε καλύτερα και ταχύτερα αποτελέσματα στις παρακάτω κατηγορίες:

α) Στα παιδιά με συγγενή κώφωση που χειρουργήθηκαν πριν από το 5ο έτος της ηλικίας και τα οποία προεγχειρητικά ήταν προετοιμασμένα με ειδικά λογοθεραπευτικά προγράμματα

β) Στους μεταλεκτικούς ενήλικες με πρόσφατη κώφωση.

γ) Στους μεταλεκτικούς ενήλικες με από χρόνια κώφωση. Σ' αυτούς παρά την ανάπτυξη του λόγου η αντίληψη του ήχου μετά την εμφύτευση ήταν δύσκολη, ενώ αντίθετα σε αυτούς που διέθεταν έστω μικρή υπολειμματική ακοή ήταν ευκολότερη η αίσθηση και η αντίληψη του ήχου, ίσως λόγω της ύπαρξης ακόμη ακουστικής μνήμης.

Το πρόβλημα της όσο το δυνατόν σε πιο μικρή ηλικία εμφύτευσης π.χ. προ των 2 ετών συναντά δυσκολίες όχι από χειρουργικής πλευράς, γιατί ήδη με τη γέννηση οι ανατομικές σχέσεις του αυτιού είναι οι ίδιες με του ενήλικα, αλλά κυρίως από πλευράς διάγνωσης της κώφωσης ή του μεγάλου βαθμού νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας. Ακριβώς στο κρίσιμο αυτό σημείο η παρατηρητικότητα του

παιδιάτρου και των γονέων όσον αφορά την αντίδραση του νεογνού στα ακουστικά ερεθίσματα και ο προληπτικός ακουολογικός έλεγχος, ιδιαίτερα στα υψηλού κινδύνου νεογνά είναι μεγάλης σημασίας. Όσον αφορά το χειρουργικό μέρος της εμφύτευσης αναφέρεται η ύπαρξη χειρουργικών επιπλοκών σε ένα μικρό ποσοστό τις οποίες διαιρούν σε «μειζονες» όπως παράλυση του προσωπικού νεύρου ή αποβολή του εμφυτεύματος που απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση και «ελάσσονες» όπως μολύνσεις του τραύματος που απαιτούν κατά κανόνα συντηρητική αντιμετώπιση³⁶⁻³⁸. Εμείς στους ασθενείς μας δεν παρατηρήσαμε επιπλοκές. Τούτο το αποδίδουμε στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της εγχείρησης γίνεται συνεχής παρακολούθηση της λειτουργίας του προσωπικού νεύρου (Monitoring), ο ασθενής καλύπτεται προεγχειρητικά με ευρέως φάσματος αντιβιοτικό και τέλος το είδος της εμφυτευόμενης συσκευής αποκλείει την απόρριψή της. Στο μετεγχειρητικό στάδιο η αναφερόμενη σπανιότητα από μερικούς συγγραφείς ανάπτυξη μηνιγγίτιδας δεν παρατηρήθηκε στο δικό μας υλικό³⁹⁻⁴⁰. Πιστεύουμε ότι τέτοιος κίνδυνος είναι ανύπαρκτος εφόσον φυσικά ακολουθηθούν όλα τα μέτρα αποστείρωσης, αποφράξουμε την κοχλιοστομία με μικρό τεμάχιο ιστού και μετεγχειρητικά καλύψουμε τον ασθενή με αντιβιοτικά επί 10 μέρες.

Όπως αναφέραμε τα ευνοϊκά αποτελέσματα της μεθόδου εξαρτώνται κατά μεγάλο μέρος από τον σωστό προγραμματισμό του εμφυτεύματος (fitting και mapping) στο μετεγχειρητικό στάδιο. Η διαδικασία αυτή είναι πολύ εξειδικευμένη, πολυ-

πλοκή και κρίσιμη για την εξέλιξη των δυνατοτήτων της ακουστικής και ομιλητικής επικοινωνίας του ατόμου και βασίζεται στην εξατομικευμένη ρύθμιση των επιμέρους παραγόντων για κάθε ασθενή⁴¹. Στην κλινική μας μεταξύ των διαφόρων στρατηγικών (CIS: Continuous Interleaved Sampling, SPEAK: Spectral Peak Strategy, ACE: Advanced Combination Encoders) επιλέξαμε την στρατηγική της κωδικοποίησης του ήχου ACE. Ορίζουμε τον ουδό ακοής (T level) καθώς και τον ουδό δυσφορίας (C level) για κάθε ηλεκτρόδιο και ρυθμίζουμε τις παραμέτρους που επηρεάζουν τη διαμόρφωση του σήματος, το φίλτράρισμά του, τον τρόπο και την μορφή του τελικού ερεθίσματος.

Με τον τρόπο αυτό τα μέχρι τώρα αποτελέσματά μας ήταν άριστα.

ABSTRACT

Daniilidis I, Kyriafinis G. Current treatment of deafness-cochlear implant. *Hell Iatr*, 2002, 68: 88 - 96.

The cochlear implant is among the most important achievements of medicine and biotechnology in the last 20 years, because it allows individuals who have never heard or have lost their hearing to perceive sound. The cochlear implant is an electronic device that replaces the function of the damaged or absent hair cells in the organ of Corti in the cochlea. The electrode array is inserted in the cochlea during a delicate microsurgical procedure and it stimulates electrically the remaining auditory nerve fibres with the codified sound information. Cochlear Implants can be applied in adults and children with bilateral, severe to profound sensorineural hearing loss, who have not benefited by the use of powerful hearing aids and have not improved their oral communication skills by specific speech therapy. This is because early stimulation of the acoustic C.N.S., especially in pre-school ages, leads to improved acoustic memory and sound discrimination. Selection criteria for candidates are strict and are evaluated in each patient by a group of a specially trained scientific committee including an ENT surgeon, an audiologist, a psychiatrist and a speech therapist. In our department, cochlear implantations have been applied since 1995, and until now 47 patients have been operated. They comprised 26 children and 21 adults, aged between 2 and 65 years. The selection criteria, details regarding the surgical procedure and its hazards, post-operative follow-up and results after implantation are presented in this paper. No complications were reported in

any of our 47 patients. Activation and fitting/mapping of the cochlear implant is initiated three weeks post-operatively. Regular follow-up sessions and adjustments are held, more frequently in children, along with specialized speech therapy. Patient satisfaction was achieved in accordance to pre-operative expectations.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Tos M.* Manual of middle ear surgery, New York: Thieme Medical Publishers, Inc, 1995.
2. *House W.* Cochlear implants, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976, 85(suppl 27): 1.
3. *Simmons FB.* Auditory nerve: electrical stimulation in man. *Science* 1965, 148: 104.
4. *Simmons FB.* Electrical stimulation the auditory nerve in man. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1966, 84: 2.
5. *Luxford W, Brackmann D.* The history of cochlear implants. In Gray R, ed *Cochlear implants*, San Diego: College-Hill Press, 1985.
6. *Diourno A, Eyriew C.* Prosthèse auditive par excitation électrique du nerf sensorial à l' aide d' un bolinate incus à demeure (auditory prosthesis by means of a distant electrical stimulation of the sensory nerve with the use of an indwelling coil). *Presse Med* 1957, 65: 1417.
7. *House W.* Cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976, 85 (suppl 27)(3Pt2): 1-93.
8. *House W.* Cochlear implants: past, present and future. *Adv Otorhinolaryngol* 1993, 48: 1-3.
9. *Clark GM, Hallworth RJ.* A multiple-electrode array for a cochlear implant. *J Laryngol Otol* 1976, 90(7): 623-7.
10. *NIH Consensus Development Statement: Cochlear Implants*, Bethesda, MD US Dept Health Human Service, 1988, 7: 1.
11. *NIH Consensus Development Statement: Cochlear implants in adults and children.* *JAMA*, 1955, 274: 1955.
12. *Harris J, Anderson J, Novak N.* An outcomes study of cochlear implants in deaf patients: audiologic, economic and quality of life changes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1955, 121: 398.
13. *Summerfield A, Marshall D.* Cochlear implantation: demand, costs, and utility. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997.
14. *Summerfield Q, Marshall D.* Cochlear implantation in the U.K. 1990-1994, Nottingham, Medical Research Council Institute of Hearing Research, 1995.
15. *Wyatt JR and others:* Cost-effectiveness of the multi-channel cochlear implant. *Am J Otol* 1955, 16: 52.
16. *Lehnhardt E, Aschendorff A.* Prognostic factors in 187 adults provided with the Nucleus Cochlear Mini-System 22. In: Fraysse B, Deguine O, eds. *Cochlear Implants: New Perspectives, Advances in Otorhinolaryngology* Vol. 48, 1993. 146-52.
17. *Lenarz T.* Results and Perspective of Early Cochlear Implantation. 6th European Symposium on Paediatric

- Cochlear Implantation, Abstracts book, 2000: 98.
18. *Ponton CW, Don M, Eggermont JJ, Waring MD, Masuda A.* Maturation of human cortical auditory function: differences between normal-hearing children and children with cochlear implants. *Ear Hear* 1996, 17(5): 430-7.
 19. *Balkany T, Gantz B, Nadol J.* Multichannel cochlear implants in partially ossified cochleas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988, 97(suppl 135): 3.
 20. *Jacker R and others:* Cochlear patency problems in cochlear implantation. *Laryngoscope* 1987, 97: 801.
 21. *Burdo S., Laudadio P.* Monitoraggio intraoperatorio dei nervi cranici nella chirurgia di interesse ORL. 16° Giornate Italiane di Oto- Neurologia. Sorrento, 1999. Monitoraggio peroperatorio per gli impianti cocleari, pp 147-164.
 22. Nucleus Report of Cochlear corporation, 2002: 4.
 23. *Benes F, Parks T, Rubel E.* Rapid dendritic atrophy following deafferentation: an EM morphometric analysis.
 24. *Deitch JS, Rubel EW.* Afferent influences on brain stem auditory nuclei of the chicken: time course and specificity of dendritic atrophy following deafferentation. *J Comp Neurol* 1984, 229: 66.
 25. *Parks T.* Afferent influences on the development of the brain stem auditory nuclei of the chicken: otocyst ablation. *J Comp Neurol* 1979, 183: 665.
 26. *Powell TPS, Erulkar SD.* Transneuronal cell degeneration in the auditory relay nuclei of the cat. *J Anat* 1962, 96: 219.
 27. *Trune DR.* Influence of neonatal cochlear removal on the development of mouse cochlear nucleus. I. Number, size, and density of its neurons. *J Comp Neurol* 1982, 209: 409.
 28. *Moore DR, Kowalchuk NE.* Auditory brainstem of the ferret: effects of unilateral cochlear lesions on cochlear nucleus volume and projections to the inferior colliculus. *J Comp Neurol* 1988, 272: 503.
 29. *Nordeen K, Killackey H, Kitzes L.* Ascending projections to the inferior colliculus following unilateral cochlear ablation in the neonatal gerbil, *Meriones unguiculatus*. *J Comp Neurol* 1983, 214: 144.
 30. *Parks T, Taylor DA, Jackson H.* Adaptations of synaptic form in an aberrant projection to the avian cochlear nucleus. *J Neurosci* 1990, 10: 975.
 31. *Moore J, et al.* Effect of profound hearing loss on a central auditory nucleus. *Am J Otol* 1994, 15: 588.
 32. *Hartshorn D, Miller J, Altschuller R.* Protective effect of electrical stimulation in the deafened guinea pig cochlea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991, 104: 311.
 33. *Leake P, et al.* Chronic intracochlear electrical stimulation induces selective survival of spiral ganglion cells in neonatally deafened cats. *Hear Res* 1991, 54: 251.
 34. *Miller J, et al.* Deafness-induced changes in the CNS and their reversibility and prevention. In Marshall D, ed: Noise-induced hearing loss, St Louis: Mosby 1992.
 35. *Schreiner C, Raggio M.* Neuronal responses in cat primary auditory cortex to electrical cochlear stimulation. II. Repetition rate coding. *J Neurophysiol* 1966, 75: 1283.
 36. *Hoffman RA, Cohen NL.* Surgical pitfalls in cochlear implantation. *Laryngoscope* 1993, 103: 741.
 37. *Facer G, et al.* The Mayo Clinic experience with the cochlear implant. *Ear Nose Throat J* 1994, 73: 149.
 38. *Webb R, et al.* Surgical complications with the cochlear multiple-channel implant: experience at Hannover and Melbourne. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994, 100: 131.
 39. *Page EL, Eby TL.* Meningitis after cochlear implantation in Mondini malformation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 116(1): 104-6.
 40. *Josefson D.* Cochlear implants carry risk of meningitis, agencies warn. *BMJ* 2002, 10, 325(7359): 298.
 41. *Burdo S.* La sordità infantile (The deafness in childhood), Milano: Masson Editore 1998.

Αλληλογραφία:

Ι. Δανιηλίδης
ΩΡΛ Κλινική ΑΠΘ
Στ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ι. Daniilidis
ORL Department
AHEPA Hospital
Aristotle University
1, St. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Κακοήθη νεοπλάσματα του λάρυγγα αναφορά σε 894 περιπτώσεις

A. Νικολάου, Κ. Μάρκου, Γ. Κυριαφίνης, Ι. Δανιηλίδης

ΩΡΛ Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Παρουσιάζεται μία αναδρομική μελέτη επί 894 περιπτώσεων καρκίνου του λάρυγγα που αντιμετωπίστηκαν στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών είναι 7(1-11) χρόνια. Το σύνολο των ογκολογικών ασθενών κεφαλής και τραχήλου που καταγράφηκαν στο ίδιο διάστημα είναι 1307. Επομένως το ποσοστό των περιπτώσεων νεοπλασμάτων του λάρυγγα έφθασε το 68,4%. Η συντριπτική πλειοψηφία αφορούσε άρρενες ασθενείς, 869 (97,2%) έναντι 25 μόνο γυναικών (2,8%). Το 25,2% παρουσίαζε όγκο T1α, 5,4% T1β, 18,8% T2, 30,8% T3 και τέλος 19,8% T4 κατά TNM. Ύπαρξη θετικών κλινικά λεμφαδένων κατά τη διάγνωση διαπιστώθηκε σε 113 (12,6%) από τους 894 ασθενείς. Κατά το χρονικό διάστημα που παρακολουθούνται οι ασθενείς, εμφανίστηκαν υποτροπές σε 307 (34,3%) περιπτώσεις. Σε 299 από τους ασθενείς της μελέτης μας είχε εφαρμοστεί ως πρώτη θεραπεία η ακτινοθεραπεία. Εκατόν τριάντα οκτώ από τους ασθενείς αυτούς, ποσοστό 46,1%, παρουσίασε υποτροπή. Οι υποτροπές μετά τη χειρουργική θεραπεία ανεξαρτήτως σταδίου του αρχικού όγκου, κατά είδος χειρουργικής θεραπείας εμφανίζουν την εξής κατανομή: Ενδολάρυγγική αφαίρεση: 8 υποτροπές στους 37 ασθενείς (21,6%), χρο-

δεκτομή: 23 στους 119 (19,3%), κάθετη ημιλάρυγγεκτημή: 16 στους 54 (29,6%), οριζόντια λάρυγγεκτημή: 10 στους 33 (30,3%) και τέλος ολική λάρυγγεκτημή: 139 στους 445 (31,2%). Εξετάζοντας τις υποτροπές σε σχέση με τη διαφοροποίηση του αρχικού όγκου παρατηρήθηκε ότι το 21,6% των καλής διαφοροποίησης καρκινωμάτων υποτροπίασε, το 27,8% των μέτριας και το 61% των χαμηλής διαφοροποίησης. Από το σύνολο των υποτροπών το 41% αφορούσε το λάρυγγα, το 34% τον τράχηλο, το 18% το λάρυγγα και τον τράχηλο, ενώ στο 7% των ασθενών που υποτροπίασε εμφανίστηκε αιματογενής μετάσταση. Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι 64 (7,1%) από τους ασθενείς της μελέτης μας παρουσίασαν δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα. Με βάση τα παραπάνω, εκτίμησή μας είναι ότι η χειρουργική θεραπεία στον πρώιμο γλωττιδικό καρκίνο αποτελεί ασφαλέστερη επιλογή όσο αφορά στον έλεγχο της νόσου. Παράγοντες που φάνηκε ότι έχουν σαφή δυσμενή προγνωστική αξία είναι η χαμηλή διαφοροποίηση του όγκου, η ύπαρξη τραχηλικών μεταστάσεων, η υπογλωττιδική επέκταση του όγκου, η διήθηση της βάσης γλώσσας και της αρυταινοεπιγλωττιδικής πτυχής και η προηγηθείσα τραχειοστομία. *Ελλην Ιατρ 2002, 68: 97 - 104*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο του λάρυγγα αποτελεί το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα της περιοχής κεφαλής και τραχήλου που αντιμετωπίζει η ειδικότητα της Ωτορινολαρυγγολογίας στη χώρα μας. Σύμφωνα με τα διεθνή στατιστικά στοιχεία το καρκίνωμα του λάρυγγα καταλαμβάνει το

2-5% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων του ανθρώπου¹. Ενώ στη Βόρεια Ευρώπη και Αμερική² οι όγκοι του λάρυγγα αποτελούν το 25-40% του συνόλου των όγκων της περιοχής κεφαλής και τραχήλου, στη χώρα μας το ποσοστό αυτό φαίνεται ότι φθάνει μέχρι το 68,4% σύμφωνα με τα στοιχεία των Ωτορινολαρυγγολογικών κλινι-

κών της Θεσσαλονίκης^{3,4}.

Παρά τη βελτίωση των μεθόδων και τεχνικών της χειρουργικής θεραπείας και την πολύτιμη βοήθεια που προσφέρουν στις μέρες μας η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία, αποτελεί κοινή διαπίστωση η ανάγκη περαιτέρω βελτίωσης των ποσοστών επιβίωσης, ιδιαίτερα στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Οι υποτροπές του καρκίνου του λάρυγγα, συνήθως τοπικές ή περιοχικές, καθώς και η ανάπτυξη δεύτερων πρωτοπαθών νεοπλασμάτων είναι οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

Σημαντικό ρόλο για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας που σε κάθε περίπτωση ακολουθείται, όσο και για την έγκαιρη διάγνωση των υποτροπών, παίζει η ορθή καταγραφή των ασθενών και η συνεχής, μακροχρόνια και τακτική παρακολούθησή τους. Στην Πανεπιστημιακή ΩΡΛ κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ τα τελευταία έντεκα χρόνια λειτουργεί ένα τακτικό Ογκολογικό Ιατρείο πλήρως μηχανοργανωμένο. Οι ογκολογικοί ασθενείς καταγράφονται σε ειδικό πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή και παρακολουθούνται αδιαλείπτως. Στην εργασία μας αυτή παρουσιάζουμε μία αναδρομική μελέτη των 894 περιπτώσεων καρκίνου του λάρυγγα που καταγράψαμε στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην ανάλυση των υποτροπών ανάλογα με το στάδιο, την ιστολογική διαφοροποίηση και τη μέθοδο θεραπείας που επιλέχτηκε.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό μας αποτέλεσαν 894 ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμα του λάρυγγα που παρακολουθούνται στην κλινική μας κατά το διάστημα της δεκαετίας 1991-2001. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών είναι 71-11 χρόνια. Το σύνολο των ογκολογικών ασθενών κεφαλής και τραχήλου που καταγράφηκαν στο ίδιο διάστημα είναι 1307. Επομένως το ποσοστό των περιπτώσεων νεοπλασμάτων του λάρυγγα έφθασε το 68,4%.

Συνήθειες- κληρονομικό: Το 93% των ασθενών της μελέτης ήταν καπνιστές για διάστημα μεγαλύτερο των 20 χρόνων. Από το σύνολο των ασθενών το 60% ήταν καπνιστές άνω των 40 τσιγάρων την ημέρα, το 12,3% άνω των 30, το 15,7% άνω των 20 και το 5% άνω των 10 τσιγάρων. Εξήντα τρεις ασθενείς (7%) δεν ήταν καπνιστές, είτε διέκοψαν το κάπνισμα για διάστημα μεγαλύτερο των τελευταίων 10 χρόνων. Το 54% ήταν χρήστες αλκοόλ σε καθημερινή βάση. Το 39% ήταν αγρότες, 28,4% εργάτες, το 9,7% υπάλληλοι γραφείου, το 6,8% οδηγοί, το 3% ψήστες και οι υπόλοιποι διάφορων επαγγελματιών. Διακόσιοι οκτώ ασθενείς (23,2%) ανέφεραν από το κληρονομικό τους ιστορικό εμφάνιση κακοήθους νεοπλασματος σε ένα ή περισσότερα μέλη του στενού

οικογενειακού τους περιβάλλοντος.

Φύλο-Ηλικία: Η συντριπτική πλειοψηφία αφορούσε άρρενες ασθενείς, 869 (97,2%) έναντι 25 μόνο γυναικών (2,8%). Ο καρκίνος του λάρυγγα είναι ο μόνος όγκος της περιοχής κεφαλής και τραχήλου στον οποίο η επικράτηση του ανδρικού φύλου είναι σχεδόν καθολική. Από πλευράς ηλικίας υπήρξε μόνο μία περίπτωση ασθενούς κάτω των 30 ετών και αφορούσε ένα αγόρι ηλικίας 12 ετών με ραβδομυοσάρκωμα στην υπογλωττιδική περιοχή. Συχνότερη ηλικία εμφάνισης του καρκινώματος του λάρυγγα είναι η 6η και 7η δεκαετία. Συγκεκριμένα η κατανομή κατά ομάδες ηλικιών είχε ως εξής: 1-40 ετών: 14 ασθενείς, 41-50: 112, 51-60: 250, 61-70: 361 και 71-90: 157 (Πίν. 1).

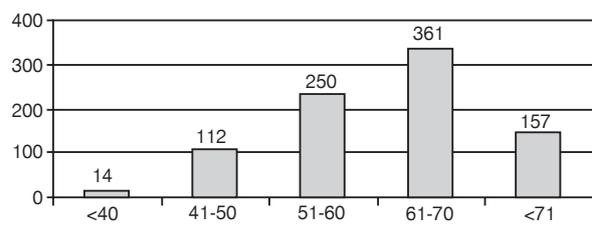
Ιστολογικά χαρακτηριστικά: Μεταξύ των 894 περιπτώσεων κακοήθων όγκων του λάρυγγα υπήρχαν 4 περιπτώσεις μεσεγγυματογενών όγκων (3 ραβδομυοσάρκωμα και ένα κακόηθες μεσεγγύωμα), μία περίπτωση κακοήθους παραγαγγλιώματος, 6 ακροχορδονώδη καρκινώματα, ένα ψευδοσάρκωμα, ένα αδενοκαρκίνωμα και όλα τα υπόλοιπα ήταν καρκινώματα από πλακώδες επιθήλιο. Όσον αφορά στη διαφοροποίηση είχαμε 46% περιπτώσεις καλής διαφοροποίησης, 43,5% μέτριας και 10,5% χαμηλής.

Εντόπιση-Σταδιοποίηση κατά TNM: Η εντόπιση του νεοπλασματος στις επιμέρους περιοχές του λάρυγγα, είχε ως εξής: 548 ασθενείς (61,4%) εμφάνιζαν γλωττιδική εντόπιση, 285 (31,8%) υπεργλωττιδική, 51 (5,7%) διαγλωττιδική και 10 (1,1%) ασθενείς υπογλωττιδική (Πίν. 2).

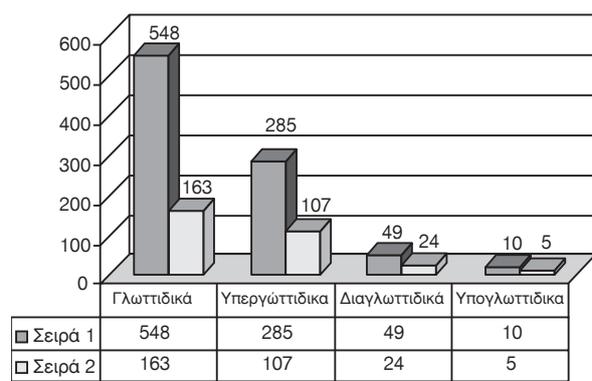
Διακόσιοι είκοσι έξι (25,2%) παρουσιάστηκαν με όγκο T1a, 48 (5,4%) T1β, 168 (18,8%) T2, 275 (30,8%) T3 και τέλος 177 (19,8%) T4 κατά TNM (Πίν. 3).

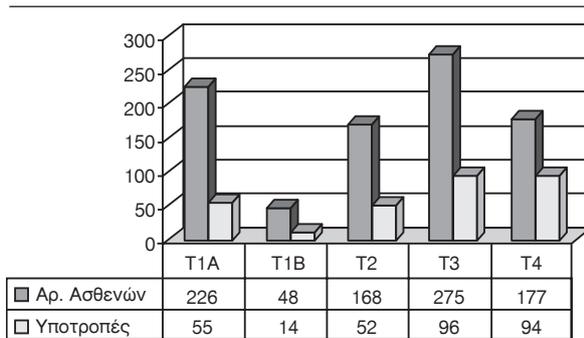
Υπαρξη θετικών κλινικά λεμφαδένων κατά τη διάγνωση διαπιστώθηκε σε 113 (12,6%) από τους 894 ασθενείς που

Πίνακας 1. Κατανομή κατά ηλικιακή ομάδα



Πίνακας 2. Υποτροπές ανά εντόπιση



Πίνακας 3. Υποτροπές ανά στάδιο

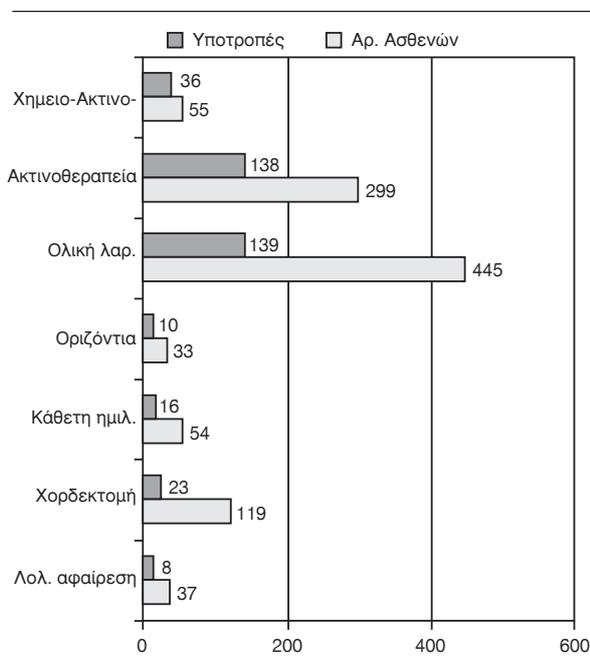
αναλύθηκαν. Από τους 113 αυτούς ασθενείς μόνο ένας ήταν T1 και 8 T2, ενώ οι υπόλοιποι ήταν T3 και T4.

Μέθοδοι Θεραπείας

Οι 540 από τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ως πρώτη θεραπευτική επιλογή. Συγκεκριμένα οι 37 υποβλήθηκαν σε ενδολαρυγγική αφαίρεση του όγκου, οι 119 σε χορδεκτομή, οι 54 σε κάθετη ημιλαρυγγεκτομή, οι 33 σε οριζόντια λαρυγγεκτομή και οι 297 σε ολική λαρυγγεκτομή. Άλλοι 148 τέλος υποβλήθηκαν σε ολική λαρυγγεκτομή λόγω υποτροπής μετά από την πρώτη θεραπεία, που ήταν συνήθως ακτινοθεραπεία και σπανιότερα τμηματική λαρυγγεκτομή (Πίν. 4).

Σε 63 ασθενείς παράλληλα με τη χειρουργική θεραπεία στην πρωτοπαθή εστία, έγινε και ριζικός ή λειτουργικός καθαρισμός τραχήλου, λόγω τραχηλικών μεταστάσεων. Επίσης σε 89 ασθενείς μετά τη χειρουργική θεραπεία ακολούθησε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Οι 299 υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μόνο, ως πρώ-

Πίνακας 4. Υποτροπές ανά μέθοδο θεραπείας

τη θεραπευτική επιλογή και άλλοι 55 σε συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Υποτροπές

Κατά το χρονικό διάστημα που παρακολουθούνται οι ασθενείς της μελέτης, που είναι κατά μέσο όρο 7¹⁻¹¹ χρόνια, εμφανίστηκαν υποτροπές σε 307 περιπτώσεις, οι οποίες αντιστοιχούν στο 34,3% του συνόλου των 894 ασθενών.

Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί ότι 64 (7,1%) από τους ασθενείς της μελέτης μας παρουσίασαν δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα.

Τα ποσοστά υποτροπής είχαν ως εξής:

A. Ανάλογα με την εντόπιση και ανεξαρτήτως θεραπευτικής μεθόδου αντιμετώπισης ή σταδίου.

Γλωττιδικά	163/548 (29,8%)
Υπεργλωττιδικά	107/285 (37,6%)
Υπογλωττιδικά	5/10 (50%)
Διαγλωττιδικά	25/51 (49%) (Πίν. 2)

B. Ανάλογα με την έκταση της πρωτοπαθούς εστίας.

T1α	55/226 (24,3%)
T1β	14/48 (29,7%)
T2	52/168 (30,9%)
T3	96/275 (34,8%)
T4	94/177 (52,8%) (Πίν. 3)

Γ. Ανάλογα με τη μέθοδο χειρουργικής θεραπείας.

Ενδολαρυγγική αφαίρεση	8/37 (21,6%)
Χορδεκτομή	23/119 (19,3%)
Κάθετη ημιλαρυγγεκτομή	16/54 (29,6%)
Οριζόντια λαρυγγεκτομή	10/33 (30,3%)
Ολική λαρυγγεκτομή	139/445 (31,2%) (Πίν. 4)

Κατά το διάστημα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, υποτροπές είχαν εμφανισθεί συνολικά σε 139 από τους 445 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ολική λαρυγγεκτομή, δηλαδή σε ποσοστό 31,2%. Το ποσοστό υποτροπών για τους ασθενείς που εξ' αρχής αντιμετωπίστηκαν με ολική λαρυγγεκτομή ήταν 27,3% (81 από 297 ασθενείς), ενώ για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική λαρυγγεκτομή λόγω υποτροπής από προηγούμενη θεραπεία ήταν 44,3% (66 από 148 ασθενείς). Η παραπάνω διαφορά αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$).

Δ. Ανάλογα με τη μέθοδο μη χειρουργικής θεραπείας

Από τους 299 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μόνο, σαν πρώτη θεραπευτική επιλογή και ήταν σταδίου T1-3, οι 138 (46,1%) υποτροπίασαν.

Τέλος από τους 55 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας και ήταν κυρίως IV σταδίου, οι 36 (65%) παρουσίασαν υποτροπή.

Ε. Σύγκριση υποτροπών στα T1a γλωττιδικά καρκινώματα μετά από ακτινοθεραπεία ή χορδοκτομή.

Ιδιαίτερα για τα νεοπλάσματα σταδίου T1 με γλωττιδική εντόπιση, η ακτινοθεραπεία ως πρώτη θεραπεία εμφάνισε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά υποτροπής συγκριτικά με τη χειρουργική θεραπεία. Συγκεκριμένα από τους ασθενείς της ομάδας αυτής οι 85 αντιμετώπιστηκαν χειρουργικά και οι 59 με ακτινοθεραπεία. Το ποσοστό υποτροπής για την ομάδα της χειρουργικής αντιμετώπισης ήταν 19%, ενώ για την ομάδα της ακτινοθεραπείας ήταν 42%. Τα ποσοστά των ασθενών για τους οποίους απαιτήθηκε ολική λαρυγγεκτομή εξ αιτίας της υποτροπής ήταν 9 και 23% αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά των θανάτων λόγω νόσου στις παραπάνω ομάδες ήταν 3,5 και 13% αντίστοιχα.

ΣΤ. Προηγούμενα τραχειοστομία:

Από τους 894 ασθενείς, οι 103 είχαν υποβληθεί σε τραχειοστομία λόγω δύσπνοιας εξ αιτίας του όγκου προ της οριστικής θεραπείας. Στην ομάδα αυτή το ποσοστό υποτροπής ήταν ιδιαίτερα υψηλό φθάνοντας το 55,3% (57 ασθενείς).

Ζ. Ανάλογα με τη διαφοροποίηση του όγκου.

Εξετάζοντας τις υποτροπές σε σχέση με τη διαφοροποίηση του αρχικού όγκου παρατηρήσαμε ότι το 21,6% των καλής διαφοροποίησης καρκινωμάτων υποτροπίασε, το 27,8% των μέτριας και το 61% των χαμηλής διαφοροποίησης.

Η. Ανάλογα με τη διήθηση συγκεκριμένων υποπεριοχών του λάρυγγα ή των γειτονικών ιστών.

Διήθηση του θυρεοειδούς χόνδρου διαπιστώθηκε ιστολογικά στα χειρουργικά παρασκευάσματα 102 ασθενών. Οι 48 (47%) από τους ασθενείς αυτούς εμφάνισαν υποτροπή. Διήθηση της αρυταινοεπιγλωττιδικής πτυχής παρουσίαζαν 110 ασθενείς και οι 52 (44%) υποτροπίασαν. Υπογλωττιδική επέκταση παρουσίαζαν 85 ασθενείς και οι 42 (49%) υποτροπίασαν. Επέκταση στη βάση της γλώσσας παρουσίασαν 18 ασθενείς και οι 10 (55%) υποτροπίασαν.

Θ. Ανάλογα με την ύπαρξη τραχηλικών λεμφαδένων.

Από τους 113 ασθενείς που εμφάνισαν τραχηλικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση, οι 63 (56%) παρουσίασαν υποτροπή.

Εντόπιση των υποτροπών

Από το σύνολο των υποτροπών το 41% αφορούσε το λάρυγγα, το 34% τον τράχηλο, το 18% το λάρυγγα και τον τράχηλο, ενώ στο 7% των ασθενών που υποτροπίασε, εμφανίστηκε αιματογενής μετάσταση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρώτη αξιόλογη διαπίστωση, που σημειώνουμε από την ανάλυση των παραπάνω ασθενών είναι η σχεδόν καθολική επικράτηση του αντρικού φύλου. Πράγματι μόνο 2,8% των ασθενών στη δική μας σειρά ήταν γυναίκες, ποσοστό αισθητά χαμηλότερο από όσα έχουν μέχρι τώρα ανακοινωθεί σε διάφορες χώρες, αν και λίγο πιο αυξημένο σε σχέση με παρελθούσα μελέτη μας προ πενταετίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αναλογία ανδρών προς γυναίκες κυμαίνεται διεθνώς από 5:1 έως 20:1, με μία τάση διαρκούς ανόδου του ποσοστού των γυναικών με την πάροδο του χρόνου. Στις ΗΠΑ η αναλογία αυτή από 12:1 έφθασε στο 5:1 κατά τη διάρκεια της τελευταίας εικοσαετίας, ενώ στην Ευρώπη οι γυναίκες κατά μέσο όρο εμφανίζουν σε σχέση με τους άνδρες μία αναλογία της τάξης του 1:7, καταλαμβάνοντας το 15% του συνόλου των ασθενών⁵.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που προκύπτει από τη μελέτη μας είναι ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών προσέρχεται για αντιμετώπιση σε ήδη προχωρημένο στάδιο της νόσου, αν και υπάρχει μία μικρή μείωση του ποσοστού των προχωρημένων όγκων σε σχέση με το παρελθόν. Το 50% περίπου των ασθενών μας διαγνώστηκε όταν ήδη ο όγκος ήταν T3 και T4 κατά TNM, σε στάδιο δηλαδή που ως μόνη θεραπευτική επιλογή απομένει η ολική λαρυγγεκτομή ή ακόμη και με ανεγχείρητες τραχηλικές μεταστάσεις που επιδεινώνουν ακόμη περισσότερο την πρόγνωση. Η ανάγκη επομένως για πληρέστερη ενημέρωση των πολιτών όσο και για βελτίωση των υπηρεσιών υγείας με στόχο την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση κρίνεται επιβεβλημένη. Η διάγνωση του καρκίνου του λάρυγγα σε πρώιμα στάδια (T1 και T2) συνδυάζεται αναμφισβήτητα με ευνοϊκότερη πρόγνωση, γιατί αφενός μεν στην πλειονότητα των περιπτώσεων αυτών επιτυγχάνεται η διατήρηση του οργάνου της φωνής, αφετέρου δε συνοδεύεται από χαμηλότερα ποσοστά υποτροπών με επακόλουθο τα υψηλότερα ποσοστά πενταετούς και δεκαετούς επιβίωσης.

Από πλευράς ηλικίας η 6^η και 7^η δεκαετία κατέχουν την κορυφή στα ποσοστά εμφάνισης της

νόσου, αλλά παράλληλα παρατηρήθηκε μία ανησυχητική αύξηση των περιπτώσεων ασθενών ηλικίας κάτω των 40 ετών.

Η καταλληλότερη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του λάρυγγα και ειδικά του γλωττιδικού, αποτελεί ακόμα και σήμερα διεθνώς αντικείμενο διαφωνίας αλλά και έρευνας. Δύο είναι οι κύριοι άξονες της μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενης θεραπευτικής αγωγής, η ακτινοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση. Η τελευταία συνίσταται σε μερική εκτομή του λάρυγγα ανάλογα με την ακριβή εντόπιση και έκταση του νεοπλασματος. Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό που επικράτησε όσο αφορά στην αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας, τα τελευταία χρόνια σημειώνεται μια εμφανής τάση σκεπτικισμού απέναντί της. Το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η διατήρηση ακεραίου του λάρυγγα, με αποτέλεσμα την καλή ποιότητα ομιλίας, που όμως δυστυχώς υποσκελίζεται από την αδυναμία της σε μεγάλο ποσοστό ασθενών να ελέγξει μακροπρόθεσμα τη νόσο.

Πρόσφατες εργασίες από το εξωτερικό ανεβάζουν τα ποσοστά υποτροπής μετά από ακτινοθεραπεία για T1 γλωττιδικό καρκίνο από 20-26%⁶⁻¹², που είναι σαφώς υψηλότερα από αυτά μετά από χειρουργική επέμβαση. Η γενική αυτή παρατήρηση, όσον αφορά την υπεροχή της χειρουργικής θεραπείας έναντι της ακτινοθεραπείας για νεοπλασματα σταδίου T1 ισχύει και στη δική μας σειρά ασθενών, με τη διαφορά όμως ότι τα ποσοστά υποτροπής μετά από ακτινοθεραπεία είναι ιδιαίτερα αυξημένα, φθάνοντας το 46,1%. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 23% των ασθενών που υποτροπίασαν μετά την ακτινοθεραπεία, χρειάστηκε να υποβληθούν σε ολική λαρυγγεκτομή, ενώ το 13% κατέληξε εξ αιτίας της νόσου. Τα αυξημένα ποσοστά υποτροπής μετά από ακτινοθεραπεία είναι υπεύθυνα και για την εμφάνιση μεγάλου αριθμού ασθενών που υποτροπίασαν, ενώ είχαν αρχικά πρωτοπαθή όγκο σε πρώιμο στάδιο.

Η διαπίστωση των αυξημένων αυτών ποσοστών υποτροπής οδήγησε στην ανάγκη διερεύνησης τυχόν προδιαθετικών για την εμφάνιση υποτροπής παραγόντων. Πράγματι διαπιστώθηκε ότι η προσβολή της πρόσθιας εντομής αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της ακτινοθεραπείας σε T1 γλωττιδικό νεόπλασμα, σε βαθμό μάλιστα που η εντόπιση στη θέση αυτή να αποτελεί για αρκετούς ερευνητές αντένδειξη ακτινοθεραπείας^{13,14}. Ένας πρόσθετος δυσμενής προγνωστικός παράγοντας, που σχετίζεται με τη βιο-

λογία του όγκου προέκυψε από την αναζήτηση διπλοειδισμού στο DNA των κυττάρων του^{15,16}. Ο Toffoli και συν.⁶ σε ερευνητική τους εργασία το 1995, εκτελώντας κυτταρομετρικές μεθόδους ανακάλυψαν ότι το 85% των ασθενών στους οποίους διαπιστώθηκε διπλοειδισμός του DNA στα κύτταρα του νεοπλασματος, εμφάνισαν υποτροπή μετά την ακτινοθεραπεία. Κρίνουμε την παραπάνω παρατήρηση ιδιαίτερα σημαντική μια και ενισχύει την άποψη ότι η περαιτέρω βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων θα προκύψει από τη μελέτη της μοριακής βιολογίας του νεοπλασματος, που θα έχει ως συνέπεια την κατάταξη των ασθενών σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για την εκάστοτε εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Η επιμέρους μελέτη των υποτροπών μετά από κάθε είδος χειρουργικής επέμβασης στο λάρυγγα μας οδηγεί στα παρακάτω συμπεράσματα. Κατ' αρχήν η χορδεκτομή και η ενδολαρυγγική αφαίρεση στις περιπτώσεις T1 γλωττιδικού καρκινώματος αποδεικνύεται και στο δικό μας υλικό ασθενών ότι εμφανίζει χαμηλό ποσοστό υποτροπών. Η πενταετής πραγματική επιβίωση της ομάδας αυτής των ασθενών είναι της τάξεως του 93%, όπως δημοσιεύσαμε σε ανασκοπική μελέτη 94 περιπτώσεων με μακροχρόνια παρακολούθηση¹⁷. Τα ποσοστά υποτροπών μετά από κάθετη ημιλαρυγγεκτομή εμφανίζονται ψευδώς αυξημένα και αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι κατά το διάστημα της πενταετίας 1991-95 καταγράφηκαν μερικοί ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε κάθετη ημιλαρυγγεκτομή προ του 1990 και εμφάνισαν υποτροπή στο διάστημα της μελέτης. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το μικρό αριθμό ασθενών, μειώνει τη στατιστική αξιοπιστία του ποσοστού υποτροπής. Σε ανασκοπική μελέτη 81 περιπτώσεων κάθετης ημιλαρυγγεκτομής παρατηρήσαμε ότι τα ποσοστά υποτροπής ήταν 21% και η πενταετής επιβίωση 89%¹⁸. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε 66 περιπτώσεις οριζόντιας λαρυγγεκτομής ήταν 33% και 82%¹⁹.

Με βάση τα παραπάνω, εκτίμησή μας είναι ότι η χειρουργική θεραπεία στον πρώιμο γλωττιδικό καρκίνο αποτελεί ασφαλέστερη επιλογή όσο αφορά στον έλεγχο της νόσου. Δεν θα πρέπει δε να παραβλέπεται το γεγονός ότι συνεπάγεται σαφώς χαμηλότερο οικονομικό κόστος σε σχέση με την ακτινοθεραπεία. Η βέβαιη επιβάρυνση που συνεπάγεται η κλασσική χορδεκτομή στην ποιότητα της ομιλίας αντισταθμίζεται από τα υψηλά ποσοστά ελέγχου της νόσου μακροπρόθεσμα. Παρά το ότι δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία διεθνώς, οι

πρώτες ενδείξεις συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η ενδοσκοπική χορδεκτομή με τη χρήση λέιζερ παρέχει υψηλά ποσοστά αποτελεσματικής θεραπείας, με πολύ καλά αποτελέσματα όσο αφορά στην διατήρηση της φωνητικής λειτουργίας^{12,20,21}. Παράλληλα πλεονεκτεί της κλασσικής χορδεκτομής μετά από θυρεοτομή μια και εκτελείται μέσω αμειωμένης σκρόπησης.

Η παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης στον τράχηλο, τόσο κατά το χρόνο της πρώτης διάγνωσης όσο και η εμφανιζόμενη ως υποτροπή σε αργότερο χρόνο μετά την αρχική θεραπεία, αποτελεί κεφαλαιώδες πρόβλημα για όσους ασχολούνται με τη θεραπεία του καρκίνου του λάρυγγα. Η συχνότητα μεταστατικής τραχηλικής λεμφαδενίτιδας εξαρτάται αφενός μεν από το χρόνο στον οποίο τίθεται η διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας μια και η καθυστερημένη διάγνωση αυξάνει την πιθανότητα συνύπαρξης τραχηλικής μετάστασης, κυρίως όμως από παράγοντες του ίδιου του όγκου. Από το σύνολο των παραμέτρων του όγκου, οι οποίες έχουν διερευνηθεί ως προδιαθετικές για την εμφάνιση λεμφαδενικής μετάστασης, δύο μόνο φαίνεται ότι έχουν ιδιαίτερη προγνωστική αξία και είναι η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου. Η αυξημένη συχνότητα ύπαρξης διηθημένων λεμφαδένων σε υπεργλωττιδικά και διαγλωττιδικά νεοπλασμάτα σε σχέση με τα αμιγώς γλωττιδικά, έχει επαρκώς τεκμηριωθεί τόσο σε παλαιότερες όσο και σε πολύ πρόσφατες μελέτες. Η επιβάρυνση της πρόγνωσης όταν συνυπάρχουν τραχηλικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση, επιβεβαιώνεται από τη μελέτη μας καταγράφοντας ποσοστό υποτροπής 56% στους ασθενείς της κατηγορίας αυτής.

Η παρουσία υποκρυπτόμενης λεμφαδενικής μετάστασης, δηλαδή μικροσκοπικής διήθησης τραχηλικών λεμφαδένων, η οποία δεν γίνεται αντιληπτή κλινικά (ψευδώς αρνητική) ευθύνεται οπωσδήποτε σε μεγάλο βαθμό για το υψηλό ποσοστό υποτροπής του καρκίνου του λάρυγγα στον τράχηλο. Η συχνότητα των ψευδώς αρνητικών λεμφαδένων ανέρχεται, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, ως και το 35% των ασθενών, είναι δε ακόμη μεγαλύτερη σε περιπτώσεις υπερ- και διαγλωττιδικών νεοπλασμάτων. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει αρκετά ογκολογικά κέντρα στην απόφαση να εφαρμόζουν ως μέθοδο ρουτίνας την προφυλακτική τραχηλική εκσκαφή ή την προφυλακτική ακτινοθεραπεία σε περιπτώσεις υπεργλωττιδικών και χαμηλής διαφοροποίησης όγκων²²⁻²⁵.

Ο βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλασμάτος είναι ο δεύτερος σημαντικός προγνωστικός παράγοντας. Τα νεοπλασμάτα χαμηλής διαφοροποίησης (G3-4) εμφανίζουν σαφώς υψηλότερα ποσοστά τοποπεριοχικής υποτροπής σε σύγκριση με τα μέτριας ή υψηλής διαφοροποίησης (G1-2)²⁶. Τα ποσοστά υποτροπής 21,6%, 27,8% και 61% αντίστοιχα για τα καλής, μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα και η στατιστική ανάλυσή τους με τη μέθοδο του χ^2 , έδειξε ότι τα ποσοστά υποτροπής των χαμηλής διαφοροποίησης καρκινωμάτων ανεξαρτήτως σταδίου και θεραπείας είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα σε σχέση με τα αντίστοιχα των άλλων δύο ιστολογικών κατηγοριών.

Όπως προέκυψε από την ανάλυση του υλικού της μελέτης μας, η ιστολογικά επιβεβαιωμένη διήθηση του θυρεοειδούς χόνδρου, όπως και η εκτέλεση επείγουσας τραχειοστομίας αποτελούν δύο σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την πρόγνωση της νόσου. Πράγματι, από την ομάδα των ασθενών στους οποίους διαπιστώθηκε ιστολογικά διήθηση του θυρεοειδούς χόνδρου, το 47% εμφάνισε τοπικο-περιοχική υποτροπή σε δεύτερο χρόνο. Αντίστοιχα, από την ομάδα των ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επείγουσα τραχειοστομία λόγω δύσπνοιας εξαιτίας του μεγέθους του όγκου, υποτροπίασε το 55,3%. Πιστεύουμε ότι οι δύο αυτές παράμετροι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά το σχεδιασμό της θεραπείας των ασθενών με καρκίνο του λάρυγγα, η δε παρουσία τους καθιστά επιτακτική την ανάγκη προφυλακτικής χειρουργικής ή ακτινοθεραπευτικής αγωγής, τόσο για τον αρχικό έλεγχο της νόσου, όσο και για τον περιορισμό μελλοντικών υποτροπών^{27,28}. Ανάλογη δυσμενή προγνωστική αξία έχει και η επέκταση του όγκου προς την αρυταινοεπιγλωττιδική πτυχή, τη βάση της γλώσσας και τον υπογλωττιδικό χώρο, προκαλώντας ποσοστά υποτροπής που κυμαίνονται από 44-55%.

Αξίζει συμπερασματικά να σημειώσουμε ότι τα ποσοστά υποτροπών εμφανίζουν μία τάση μείωσης συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα παλαιότερων δημοσιεύσεων από την κλινική μας, με εξαίρεση μερικές υποκατηγορίες ασθενών που εμφανίζουν αύξηση των υποτροπών, αλλά αυτό οφείλεται στον μακρό χρόνο παρακολούθησης των ασθενών της παρούσας μελέτης^{17-19,29,30}. Αυτό ίσως οφείλεται στα ακριβέστερα διαγνωστικά μέσα που διαθέτουμε σήμερα (αξονική τομογραφία, εύκαμπτο ενδοσκόπιο και άλλα), στη μεγαλύτερη εμπειρία που αποκτήθηκε με την πάροδο του χρόνου και τέλος

στον αυστηρότερο καθορισμό των ενδείξεων για την επιλογή της μεθόδου θεραπείας σε κάθε περίπτωση. Τα παραπάνω στοιχεία σε συνδυασμό με την πιο οργανωμένη παρακολούθηση των ασθενών μετά το πέρας της θεραπείας, είμαστε βέβαιοι ότι θα οδηγήσουν μακροπρόθεσμα σε βελτίωση και των ποσοστών επιβίωσης των πασχόντων από καρκίνωμα του λάρυγγα.

Τέλος ένα σημείο που πρέπει ιδιαίτερα να τονιστεί μια και αποτελεί σημαντικό τομέα τόσο κλινικής όσο και εργαστηριακής έρευνας είναι η εμφάνιση δευτέρων πρωτοπαθών νεοπλασμάτων. Η χρονική τους εμφάνιση ποικίλλει ευρέως. Μπορεί να εμφανιστούν είτε ταυτόχρονα, είτε ακόμα και δεκαετίες μετά την εμφάνιση και θεραπεία του πρώτου πρωτοπαθούς νεοπλασματος. Η εντόπισή τους αφορά κυρίως την αναπνευστική οδό (πνεύμονες), την ανώτερη πεπτική, την ουροδόχο κύστη και σπανιότερα άλλες περιοχές του σώματος³¹. Πιστεύεται, ότι η μακροχρόνια επίδραση καρκινογόνων παραγόντων, όπως ο καπνός και το αλκοόλ, δυνατόν να οδηγήσει στη δημιουργία προκαρκινωματωδών αλλοιώσεων σε ολόκληρο το βλεννογόνο των παραπάνω οργάνων με αποτέλεσμα την εμφάνιση νεοπλασμάτων σε διαφορετική χρονική στιγμή. Από το σύνολο των ασθενών μας, το 9% εμφάνισε ταυτόχρονο ή μετάχρονο νεόπλασμα σε άλλη περιοχή, για το οποίο είχε αποκλειστεί η περίπτωση της μεταστάσεως. Η εμφάνιση δεύτερου πρωτοπαθούς νεοπλασματος, ακόμη και δεκαετίες μετά την πλήρη ύφεση της αρχικής νόσου, θέτει την ανάγκη συνεχούς επαγρύπνησης εκ μέρους του γιατρού και της μακροχρόνιας, συνεχούς ανά τακτά χρονικά διαστήματα παρακολούθησης των ασθενών με καρκίνο του λάρυγγα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από την ανάλυση των παραγόντων που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση του καρκίνου του λάρυγγα βρέθηκε ότι δυσμενή ρόλο έχουν η χαμηλή διαφοροποίηση, η T4 πρωτοπαθής εστία, οι τραχηλικές μεταστάσεις, η διήθηση των αρτυαίνοεπιγλωττιδικών πτυχών, της βάσης της γλώσσας, της υπογλωττιδικής περιοχής και τέλος η προηγηθείσα τραχειοτομή.

ABSTRACT

Nikolaou A., Markou K., Kyriafinis G., Daniilidis I. Retrospective analysis of 894 cases of laryngeal cancer. *Hell Iatr*, 2002, 68: 97 - 104.

We are presenting a retrospective study of 894

cases of laryngeal carcinoma which were treated in our department during the years 1991-2001. Median time of follow up was 7 (1-11) years. The total number of head and neck cases recorded during this ten year period was 1307. Consequently the percentage of laryngeal malignancies was 68.4%. The vast majority of patients were male (97.2%) and there were only 25 (2.8%) female patients. Twenty five per cent of the 894 cases presented with a T1a primary tumor, 5.4% with a T1b, 18.8% T2, 30.8% T3 and 19.8% T4. Positive cervical lymph nodes were detected at the time of diagnosis in 113 (12.6%) patients. During the follow up period 307 (34.3%) cases of recurrent disease were recorded. Three hundred but one patients had been treated primarily with radiotherapy, and 138 (46.1%) of them recurred. Relapses after surgical treatment were noted as follows: Endolaryngeal cordectomy 8 recurrences out of 37 patients (21.6%), cordectomy 23 out of 119 (19.3%), vertical hemilaryngectomy 16 out of 54 (29.6%), horizontal laryngectomy 10 out of 33 (30.3%) and finally total laryngectomy 139 out of 445 (31.2%) cases. Poor differentiation of tumor led to significantly high percentage of recurrence (61%), while good and moderate differentiation of carcinoma led to lower percentages of recurrence, 21.6% and 27.8% respectively. The site of recurrence was in 41% of cases at the primary site, in 34% at the cervical lymph nodes, in 18% both at the neck and larynx, while 7% developed distant metastases. Second primary tumors were observed in 64 (7.1%) patients. The above mentioned data leads us to the conclusion that surgical treatment seems to be more safe than radiotherapy. Factors leading to increased incidence of recurrence are poor tumor differentiation, neck nodes at diagnosis, extension to subglottic space, aryepiglottic fold, base of tongue and preceding tracheotomy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tucker HM. The larynx, 2nd edition. New York: Thieme Medical Publishers, Inc, 1993: 287-324.
2. Hussey DH, Latourette HB, Panje WR. Head and neck cancer: an analysis of the incidence, patterns of treatment, and survival at the University of Iowa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991, 100(suppl 152): 2-16.
3. Μάρκου Κ, Νικολάου Α, Λυμπεριδής Ι, Συμεωνίδης Β, Δανηλίδης Ι. Επιδημιολογικά στοιχεία του καρκίνου του λάρυγγος (Ανάλυση 305 περιπτώσεων) Περίληψεις 15ου Ιατρικού Συνεδρίου Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσ/νικη, 10-13 Νοεμβρίου 1994, σελ. 253 (488).
4. Νικολάου Α, Μάρκου Κ, Δανηλίδης Ι. Κακοήγη νεοπλα-

- σιματα του λάρυγγα. Αναφορά σε 420 περιπτώσεις. *Ελλην Ιατρ* 1996, 62(6): 526-34.
5. Spector GJ, Ogura JH. Tumors of the larynx and laryngopharynx. In: Ballanger JJ eds, Diseases of the nose, throat, ear, head and neck, 13th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1985: 549-602.
 6. Toffoli G, Franchin G, Barzan L, et al. Brief report: prognostic importance of cellular DNA content in T1-2 No laryngeal squamous cell carcinomas treated with radiotherapy. *Laryngoscope* 1995, 105: 649-52.
 7. Morris MR, Canonico D, Blank C. A critical review of radiotherapy in the management of T1 glottic carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1994, 15: 276-80.
 8. Basilico L, Taraborrelli M, Laudadio L, et al. Exclusive radical radiotherapy of laryngeal tumors: 10-yr experience. *Radiol Med (Torino)* 1997, 94: 90-3.
 9. Burke LS, Greven KM, McGuirt WT, Case D, Hoen HM, Raben M. Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 38: 1001-6.
 10. Tombolini V, Zurlo A, Cavaceppi P, et al. Radiotherapy for T1 carcinoma of the glottis. *Tumori* 1995, 81: 414-8.
 11. Yamamoto M, Joja I, Takemoto M, Kuroda M, Hiraki Y. The results of radiotherapy for T1 glottic cancers; influence of radiation beam energy. *Acta Med Okayama* 1999, 53: 91-4.
 12. Zietels SM. Phonomicrosurgical treatment of early glottic cancer and carcinoma in situ. *Am J Surg* 1996, 172: 704-9.
 13. Wenig BL, Berry BW Jr. Management of patients with positive surgical margins after vertical hemilaryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 121: 172-5.
 14. Myssiorek D, Vambutas A, Abramson AL. Carcinoma in situ of the glottic larynx. *Laryngoscope* 1994, 104: 463-7.
 15. Salam MA, Crocker J, Morris A. Over-expression of tumour suppressor gene p53 in laryngeal squamous cell carcinomas and its prognostic significance. *Clin Otolaryngol* 1995, 20: 49-52.
 16. Welkoborsky HJ, Hinni M, Dienes HP, Mann WJ. Predicting recurrence and survival in patients with laryngeal cancer by means of DNA cytometry, tumor grading, and proliferation markers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995, 104: 503-10.
 17. Daniilidis J, Nikolaou A, Symeonidis V. Our experience in the surgical treatment of T1 carcinoma of the vocal cords. *The Journal of Laryngology and Otology* 1990, 104: 222-4.
 18. Daniilidis J, Nikolaou A, Fountzilas G, Sombolos K. Vertical partial laryngectomy: Our results after treating 81 cases of T2 and T3 laryngeal carcinomas. *The Journal of Laryngology and Otology* 1992, 106: 349-52.
 19. Nikolaou A, Daniilidis J, Fountzilas G, Sombolos K, Kouloulas A, Velegrakis G. Supraglottic laryngectomy: Experience with 66 patients over 20 years. *The Journal of Laryngology and Otology* 1993, 107: 813-6.
 20. Outzen KE, Illum P. CO2 laser therapy for carcinoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 1995, 109: 111-3.
 21. Thomas JV, Olsen KD, Neel HB 3rd, DeSanto LW, Suman VJ. Recurrences after endoscopic management of early (T1) glottic carcinoma. *Laryngoscope* 1994, 104: 1099-104.
 22. Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho J. Factors influencing regional lymph node metastasis from laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995, 104: 442-7.
 23. Wolf GT, Fisher SG, Truelson JM, Beals TF. DNA content and regional metastases in patients with advanced laryngeal squamous carcinoma. Department of Veterans Affairs Laryngeal Study Group. *Laryngoscope* 1994, 104: 479-83.
 24. Gallo O, Boddi V, Bottai GV, Franchi A, Storchi OF. Prognostic significance of clinically false positive cervical lymph nodes in patients with laryngeal carcinoma. *Cancer* 1995, 75: 1077-83.
 25. Johnson JT. Carcinoma of the larynx: selective approach to the management of cervical lymphatics. *Ear Nose Throat J* 1994, 73: 303-5.
 26. Geelen CP, Hordijk GJ, Ravasz LA, Terhaard CH. Degree of the tumour differentiation as a prognostic factor in advanced laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995, 49: 1-4.
 27. Shvero J, Hadar T, Segal K, Yaniv E, Marshak G, Feinmesser R. T1 glottic carcinoma involving the anterior commissure. *Eur J Surg Oncol* 1994, 20: 557-60.
 28. Clayman GL, Weber RS, Guillaumondegui O, et al. Laryngeal preservation for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 121: 219-23.
 29. Δανηλίδης Ι, Κουλούλας Α, Συμεωνίδης Β, Φραντζής Χ, Μανωλίδης Α. Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών χειρουργηθέντων για καρκίνο λάρυγγος. Πρακτικά Συνεδρίας της Ιατρικής Εταιρείας Θεσ/νίκης 16/12/1977: 200-8.
 30. Δανηλίδης Ι. Καρκίνος λάρυγγα. Καρκινογένεση, διαγνωστικές και θεραπευτικές δυνατότητες σήμερα. *Ελλην Ιατρ* 1991, 57: 248-54.
 31. Nikolaou A, Markou C, Petridis D, Daniilidis I. Second primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma. *The Laryngoscope* 2000, 110: 58-64.
- Αλληλογραφία:*
 Α. Νικολάου
 ΩΡΛ Κλινική ΑΠΘ
 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
 Στ. Κυριακίδη 1
 546 36 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 Α. Nikolaou
 ORL Department
 AHEPA Hospital
 Aristotle University
 1, St. Kyriakidi Str.
 546 36 Thessaloniki
 Greece

Τί άλλαξε στη χειρουργική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Ανάλυση 100 περιπτώσεων)

Ο. Γαμβρός, Ι. Κεσίσογλου, Ι. Ντοκμετζίου, Σ. Παπαβραμίδης, Ν. Κουλούρης, Χ. Χριστόπουλος, Α. Αηδονόπουλος

Γ Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση της εμπειρίας μας και των αλλαγών που παρατηρούνται στην αντιμετώπιση των ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ΠΥΠ). Από τον Απρίλιο του 1966 μέχρι τον Αύγουστο του 2001 χειρουργήθηκαν για ΠΥΠ 100 ασθενείς. Οι 69 ήταν γυναίκες και οι 31 άνδρες (2,4/1). Η ηλικία τους κυμάνθηκε από 16 έως 78 χρόνια (μέση ηλικία 52 χρόνια). Οι ασθενείς μας διακρίνονται σε δύο ομάδες. Στην πρώτη με 38 ασθενείς που χειρουργήθηκαν κατά τη χρονική περίοδο 1966-88 και στη δεύτερη με 62 ασθενείς που χειρουργήθηκαν μετά το 1988. Η διάγνωση της νόσου στηρίχθηκε στο ιστορικό και την κλινική εικόνα και επιβεβαιώθηκε από τα ευρήματα του ακτινολογικού και βιοχημικού ελέγχου. Οι κλινικές εκδηλώσεις ήταν περισσότερο εμφανείς και εκτεταμένες στους ασθενείς της πρώτης ομάδας. Αντίθετα, στην πλειονότητα των ασθενών της δεύτερης ομάδας αυτές ήταν μάλλον αβληχρές, ενώ σε 21 περιπτώσεις η νόσος ήταν «ασυμπτωματική». Προεγχειρητικά, έγινε στους ασθενείς κυρίως της δεύτερης ομάδας, σπινθηρογραφικός έλεγχος, υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία τραχήλου και συνέβαλε στην εντόπιση του υπεύθυνου αδένου σε ποσοστό 74%, 60% και 64% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτές, αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν για υπερασβεσταιμία και έγι-

ναν 101 εγχειρήσεις. Σε 86 περιπτώσεις έγινε αμφοτερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου και σε 15 (15%) διερευνήθηκε μόνο η μια πλευρά. Η υποκείμενη παθολογοανατομική αλλοίωση, κατά την αρχική εγχείρηση, ήταν αδένωμα σε 87 ασθενείς (87%), υπερπλασία σε 12 (12%) και καρκίνωμα σε 1 (1%). Δεν σημειώθηκε μετεγχειρητικός θάνατος, κάκωση κάτω λαρυγγικού νεύρου, μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός ή άλλες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η τιμή του ασβεστίου επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα σε 53 ασθενείς, ενώ σε 46 απαιτήθηκε υποκατάσταση ασβεστίου από του στόματος, σε συνδυασμό με βιταμίνη D, για χρονικό διάστημα από 3 εβδομάδες έως 7 μήνες. Παρατηρήθηκε υποτροπή της υπερασβεσταιμίας στον ασθενή που χειρουργήθηκε για καρκίνωμα, καθώς και σε έναν άλλο με προοδευτικά επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία 2,5 και 5 χρόνια, αντίστοιχα. Συμπερασματικά, προκύπτει ότι η νόσος διαδράμει με ηπιότερες εκδηλώσεις, διαγιγνώσκεται εγκαίρως και με πιο αξιόπιστες διαγνωστικές μεθόδους και μπορεί, χάρις στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των εντοπιστικών μεθόδων, να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικότερα ακόμη με ετερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου, ώστε να περιορίζεται η έκταση του τραύματος και η διάρκεια της εγχείρησης.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 105 - 110

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥΠ) αποτελεί την πιο συχνή αιτία υπερασβεσταιμίας

στο γενικό πληθυσμό, σε αντίθεση προς την υπερασβεσταιμία της κακοήθειας η οποία είναι συχνότερη σε νοσηλεύομενους ασθενείς¹. Ο ΠΥΠ

είναι σήμερα μια σχετικά συχνή παθολογική κατάσταση η οποία διαδράμει συνήθως ως σποραδική νόσος, άγνωστης αιτιολογίας, και σπανιότερα ως οικογενής (σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας και οικογενής υπερπαραθυρεοειδισμός) γενετικής αιτιολογίας. Συνήθως οφείλεται σε 80-85% των περιπτώσεων σε αδένωμα ενός παραθυρεοειδούς αδένου, σε 15-20% των περιπτώσεων σε υπερπλασία όλων των αδένων και περίπου σε 0,5-1% σε παραθυρεοειδικό καρκίνωμα².

Η ευρεία εφαρμογή των αυτόματων πολυαναλυτών και ο προσδιορισμός του ασβεστίου αίματος σε όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας, συνέβαλαν στην αποκάλυψη της πραγματικής συχνότητας της νόσου, η διάγνωση της οποίας διευκολύνθηκε σημαντικά με τη μέτρηση του ακέραιου μορίου της παραθορμόνης^{3,4}. Με τον τρόπο αυτό επιτεύχθηκε η συχνότερη και ακριβέστερη διάγνωση του ΠΥΠ, συνήθως σε αρχικά στάδια, στη φάση της ήπιας υπερασβεστιαμίας με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις, σε αντίθεση με τις εκτεταμένες μεταβολικές αλλοιώσεις στα οστά και/ή τους νεφρούς που παρατηρούνταν παλαιότερα¹. Επιπλέον, η βελτίωση της δυνατότητας εντόπισης του υπεύθυνου αδένου, κυρίως με τις ραδιοϊσοτοπικές εντοπιστικές μεθόδους, και ο ταχύς προσδιορισμός της παραθορμόνης ορού κατά τη διάρκεια της εγχείρησης βελτίωσαν σημαντικά τα εγχειρητικά αποτελέσματα περιορίζοντας ταυτόχρονα τον εγχειρητικό χρόνο και την έκταση του τραύματος γενικότερα^{5,6}.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση της εμπειρίας μας και των αλλαγών που παρατηρούνται στην αντιμετώπιση των ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Από τον Απρίλιο του 1966 μέχρι τον Αύγουστο του 2001 αντιμετώπιστηκαν, από την ίδια περίπου ομάδα χειρουργών, 100 ασθενείς με ΠΥΠ. Οι 69 ήταν γυναίκες και οι 31 άνδρες (2,4/1). Η ηλικία τους κυμάνθηκε από 16 έως 78 χρόνια (μέση ηλικία 52 χρόνια). Οι 38 από τους ασθενείς (ομάδα Α) χειρουργήθηκαν κατά τη χρονική περίοδο 1966-1988 και αποτέλεσαν αντικείμενο δύο προηγούμενων δημοσιεύσεων^{7,8}, ενώ οι υπόλοιποι 62 (ομάδα Β) χειρουργήθηκαν μετά το Μάρτιο του 1988⁹.

Οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις προήλθαν από τους νεφρούς και το μυοσκελετικό σύστημα. Οι εκδηλώσεις από τους νεφρούς ήταν κυρίως κωλικοί, αιματουρία, διάταση καλύκων ή υδρονέφρωση, ουρολιθώξεις κ.α. και παρατηρήθηκαν σε 63 ασθενείς ή σε 63% των περιπτώσεων. Σε 10 από αυτούς διαπιστώθηκε κατά τη διάγνωση του ΠΥΠ επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Από το μυοσκελετικό σύστημα είχαν εκδηλώσεις 52 ασθενείς ή το 52% των περιπτώσεων. Κυριότερες από τις εκδηλώσεις αυτές ήταν οι οστικοί πόνοι, αρθραλγίες, αφαλάτωση, οστών και γενικά μείωση οστικής μάζας. Σε δύο ασθενείς προηγήθηκε αφαίρεση φαιού γιγαντοκυτταρικού όγκου από τα οστά της γνάθου και ωμοπλάτης, αντίστοιχα και σε έναν η νόσος αποκαλύφθηκε με παθολογικό κάταγμα του αυχένου του δεξιού μηριαίου. Άλλες εκδηλώσεις ήταν το έλκος 12/δακτύλου, η υπέρταση, η αναιμία, η ουρική αρθρίτιδα, η παγκρεατίτιδα και συμπτώματα υπερασβεστιαμίας (Πίν. 1). Αντικειμενικά διαπιστώθηκε η παρουσία ψηλαφητού μορφώματος στον τράχηλο που τελικά αποδείχθηκε ότι οφειλόταν σε αδένωμα παραθυρεοειδούς αδένου σε 4 περιπτώσεις. Σε 21 συνολικά ασθενείς η νόσος ήταν ασυμπτωματική. Δηλαδή, αποκαλύφθηκε η υπερασβεστιαμία είτε τελείως τυχαία (10/21), είτε κατά τη διερεύνηση τραχηλικής διόγκωσης (1/21), υπέρτασης (6/21), ή γαστροεργασίας (4/21). Σε 17 ασθενείς συνυπήρχαν οξώδεις αλλοιώσεις του θυρεοειδούς καλοήθους φύσεως.

Η διάγνωση της νόσου στηρίχθηκε στο ιστορικό και την κλινική εικόνα και επιβεβαιώθηκε από τα ευρήματα του ακτινολογικού και κυρίως του βιοχημικού ελέγχου. Σε όλους τους ασθενείς διαπιστώθηκε υπερασβεστιαμία. Οι τιμές του ασβεστίου ορού κυμάνθηκαν από 10-16,8 mgr%. Παραθορμόνη ορού προσδιορίστηκε σε 71 ασθενείς συνολικά, και

Πίνακας 1. Κλινικές εκδηλώσεις επι 100 ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό

Κλινικές Εκδηλώσεις	Αριθμός ασθενών 1η ομάδα (38)	Αριθμός ασθενών 2η ομάδα (62)	Σύνολο 100
Νεφροί	22	8	30
Οστά*	7	12	19
Μικτές	8	25	33
Αφαίρεση φαιού όγκου	2	-	2
Υπερασβεστιαμία	1	9	10
Υπέρταση	9	8	17
Έλκος 12/δακτύλου	6	3	9
Αναιμία	5	1	6
Ουρική αρθρίτιδα	2	-	2
Παγκρεατίτιδα	-	1	1
Ασυμπτωματική νόσος	-	21	21
Ψηλαφητή διόγκωση	-	4	4

* Κάθε μορφή αλλοίωσης συμβατή με ΠΥΠ ανεξάρτητα από το αν ήταν αντιληπτή από τον ασθενή ή όχι

βρέθηκε αυξημένη σε όλους. Επίσης η τιμή του φωσφόρου ορού ήταν κάτω των 2,5 mg% σε 53 ασθενείς, ενώ βρισκόταν στα κατώτερα φυσιολογικά όρια σε 31 άλλους. Σε 9 ασθενείς η τιμή του φωσφόρου ορού ήταν σε ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Η αλκαλική φωσφατάση προσδιορίστηκε σε όλους τους ασθενείς και βρέθηκε παθολογικά αυξημένη σε 54 ασθενείς.

Ακτινολογικά ευρήματα από τα οστά, χαρακτηριστικά του ΠΥΠ ή γενικά αλλοιώσεις συμβατές με αυτές του υπερ-παραθυρεοειδισμού, μόνες ή σε συνδυασμό με ευρήματα από το ουροποιητικό ή άλλα συστήματα, παρατηρήθηκαν συνολικά σε 52 ασθενείς. Εξάλλου ο ακτινολογικός έλεγχος του ουροποιητικού αποκάλυψε την παρουσία λίθων σε 41 ασθενείς.

Προεγχειρητικά έγινε σπινθηρογραφικός έλεγχος με Th-Tc ή Tc 99 m -sestamibi, σε 44 ασθενείς και ήταν διαγνωστικός σε 34 περιπτώσεις ή σε ποσοστό 74%. Υπερηχογράφημα τραχήλου έγινε σε 24 ασθενείς και συνέβαλε στην προεγχειρητική εντόπιση του υπευθύνου αδένου σε 16 από αυτούς (60%), όπως επίσης σε 15 ασθενείς έγινε αξονική τομογραφία και βοήθησε στην εντόπιση του αδένου σε 10 (64%). Μαγνητική τομογραφία έγινε τρεις φορές και απεκάλυψε την παρουσία του υπευθύνου αδένου στο πρόσθιο άνω μεσοθωράκιο. Οισοφαγογράφημα έγινε σε 6 ασθενείς από τους παλαιότερους και υποβοήθησε στην εντόπιση του παθολογικού αδένου σε 2.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εγχειρητική θεραπεία. Σε δύο απαιτήθηκε προετοιμασία με ενυδάτωση και διουρητικά για τη μείωση του επιπέδου του ασβεστίου στον ορό. Σε όλους χρησιμοποιήθηκε η προσπέλαση με εγκάρσια τραχηλική τομή και μόνο σε έναν απαιτήθηκε ο συνδυασμός της τραχηλικής προσπέλασης με μέση στερνοτομή. Οι 100 ασθενείς υποβλήθηκαν σε 101 εγχειρήσεις εξαιτίας υποτροπής του υπερπαραθυρεοειδισμού, λόγω εγκατάστασης Χ.Ν.Α., σε έναν από αυτούς. Σε 86 περιπτώσεις έγινε αμφοτερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου και σε 15 διερευνήθηκε μόνο η μια πλευρά. Η υποκείμενη παθολογοανατομική αλλοίωση, κατά την αρχική εγχείρηση, ήταν αδένωμα σε 87 ασθενείς (87%), από τους οποίους δύο είχαν διπλό, υπερπλασία σε 12 ασθενείς (12%) και καρκίνωμα σε έναν (1%).

Ως προς την εγχειρητική τακτική, σε όλες τις περιπτώσεις που έγινε αμφοτερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου αναγνωρίστηκε ο παθολογικός αδένος και ένας ή δύο ακόμη ώστε να περιορισθεί η πιθανότητα παρουσίας πολυαδενικής νόσου. Στους ασθενείς με τη μονόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου εκτός από τον παθολογικό αδένου αναγνωρίστηκε και ο φυσιολογικού μεγέθους αδένος της ίδιας πλευράς.

Επί παρουσίας αδενώματος αυτό αφαιρέθηκε μόνο (37/87), επί θετικής για αδένωμα ταχείας βιοψίας, ή σε συνδυασμό με έναν φυσιολογικού μεγέθους αδένου (50/87). Σε 12 ασθενείς με υπερπλασία έγινε τυπική υφολική παραθυρεοειδεκτομή (9/12) ή αφαίρεση τριών αδένων (3/12). Τέλος, στον ασθενή με το καρκίνωμα αφαιρέθηκε ο παθολογικός παραθυρεοειδής αδένος σε ένα παρασκευάσμα με τον σύστοιχο θυρεοειδικό λοβό και τους επιχώριους παρατραχειακούς λεμφαδένες.

Σε 17 ασθενείς με καλοήθεις θυρεοειδικές αλλοιώσεις έγινε ανάλογη προς το είδος και την έκταση των αλλοιώσεων ταυτόχρονη εκτομή του θυρεοειδικού παρεγχύματος.

Μετεγχειρητικά έγινε προσδιορισμός της τιμής του α-

σβεστίου σε 24 και 48 ώρες. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών της σειράς αυτής κυμάνθηκε από 4 μήνες μέχρι 10 χρόνια.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δεν σημειώθηκε μετεγχειρητικός θάνατος, κάκωση του κάτω λαρυγγικού νεύρου ή άλλη μετεγχειρητική επιπλοκή. Η τιμή του ασβεστίου ορού επαγγήθη σε φυσιολογικά επίπεδα σε 54 ασθενείς, ενώ σε 46 απαιτήθηκε υποκατάσταση με τη χορήγηση ασβεστίου από του στόματος σε συνδυασμό με βιταμίνη D (One-alpha ®) για χρονικό διάστημα που κυμάνθηκε από 3 εβδομάδες μέχρι 7 μήνες. Σε κανέναν ασθενή δεν σημειώθηκε μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός.

Η ιστολογική εξέταση των παρασκευασμάτων επιβεβαίωσε την παρουσία αδενώματος σε 87 ασθενείς (διπλό σε δύο), διάχυτης υπερπλασίας σε 12 και καρκινώματος σε έναν.

Όλες οι βιοχημικές εξετάσεις των ασθενών μας αποκαταστάθηκαν προοδευτικά σε φυσιολογικά επίπεδα καθώς επίσης υποχώρησαν οι κλινικές εκδηλώσεις. Ένας ασθενής ηλικίας 60 ετών, στον οποίο η ανεύρεση της υπερασβεστιαϊμίας ήταν τυχαία, ο δε προεγχειρητικός έλεγχος απεκάλυψε την παρουσία αδενώματος αριστερού κάτω παραθυρεοειδούς αδένου, απεβίωσε από κακοήθη νόσο 6 μήνες μετά την αφαίρεση του αδενώματος και την αποκατάσταση του επιπέδου του ασβεστίου στο αίμα. Από τους 10 ασθενείς με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι 3 παρουσίασαν επιδείνωση προοδευτικά και πέθαναν 5, 6 και 9 χρόνια, αντίστοιχα. Μια άλλη γυναίκα ασθενής της υποομάδας αυτής, με νεφρολιθίαση από πολλών ετών, αλληπάλληλες εγχειρήσεις στους δύο νεφρούς και, τελικά, αφαίρεση του αριστερού νεφρού, παρουσίασε προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και κατέληξε σε τελικό στάδιο ΧΝΑ, πέντε χρόνια μετά από την εγχείρηση παραθυρεοειδεκτομής. Κατά την αρχική εγχείρηση αφαιρέθηκε ένα αδένωμα δεξιού κάτω παραθυρεοειδούς αδένου καθώς και ο φυσιολογικός αριστερός κάτω παραθυρεοειδής και επιβεβαιώθηκαν ιστολογικά τόσο στην ταχεία βιοψία όσο και στις μόνιμες τομές. Η ασθενής παρουσίασε υποτροπή του υπερπαραθυρεοειδισμού 6 χρόνια μετά την πρώτη εγχείρηση και περίπου 15 μήνες μετά την έναρξη περιτοναϊκών πλύσεων. Η επανεγχείρηση απεκάλυψε την παρουσία δύο υπερπλαστικών παραθυρεοειδών αδένων, των δεξιού και αριστερού άνω, εκ των οποίων ο αριστερός ήταν ενδοθυρεοειδικός.

Οι δύο αδένες αφαιρέθηκαν και τμήμα του ενός εμφυτεύθηκε στον αριστερό στερνοκλειδομαστοειδή μυ, η δε ιστολογική εξέταση έδειξε υπερπλασία. Η υπερασβεστιαμία υποχώρησε και η ασθενής τέθηκε σε αγωγή υποκατάστασης με ασβέστιο και βιταμίνη D, για χρονικό διάστημα περίπου 4 μηνών. Ακόμη υποτροπή της υπερασβεστιαμίας σημειώθηκε 2,5 χρόνια μετά την εγχείρηση στον ασθενή με το παραθυρεοειδικό καρκίνωμα. Επανεγχείρηση σε άλλο Νοσοκομείο δεν απεκάλυψε τοπική υποτροπή της νόσου. Ο ασθενής πέθανε 5 χρόνια μετά την αρχική εγχείρηση από μη ελεγχόμενη υπερασβεστιαμία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όλοι οι ασθενείς της σειράς αυτής χειρουργήθηκαν για υπερασβεστιαμία συνεπεία πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Η μέση ηλικία των ασθενών μας ήταν 52 χρόνια και η σχέση γυναικών προς άνδρες ήταν 2,4/1, στοιχεία τα οποία είναι ανάλογα προς τα αντίστοιχα της βιβλιογραφίας¹⁰.

Σε 21 ασθενείς (21%) της δεύτερης ομάδας η νόσος ήταν ασυμπτωματική. Η αποκάλυψη της υπερασβεστιαμίας στους ασθενείς αυτούς έγινε είτε σε τυχαία εξέταση είτε κατά τη διερεύνηση άλλων παθολογικών καταστάσεων, όπως υπέρταση ή γαστρορραγία, που μπορεί να επιδεινώνονται από τον ΠΥΠ δεν είναι, όμως, απόλυτα ενδεικτικές της παρουσίας του. Η αύξηση του αριθμού των ασυμπτωματικών ασθενών οφείλεται στον πιο συχνό προσδιορισμό του ασβεστίου αίματος ακόμη και σε εξετάσεις ρουτίνας και στην εύκολη επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΠΥΠ με τη μέτρηση της παραθορμόνης. Το ποσοστό των ασυμπτωματικών ασθενών σε μεγάλες σειρές είναι 2-12% των περιπτώσεων¹¹ αν και έχουν αναφερθεί και υψηλότερα ποσοστά (28%)¹². Στην πρώτη ομάδα της σειράς μας δεν υπήρχε ασυμπτωματικός ασθενής. Αντίθετα στην πλειονότητα των ασθενών της ομάδας αυτής η διάγνωση της νόσου έγινε με βάση την κλινική εικόνα κυρίως, σε συνδυασμό με την υπερασβεστιαμία και μόνο σε 13 ασθενείς, τους τελευταίους της συγκεκριμένης ομάδας, υποβοηθήθηκε με τη μέτρηση της παραθορμόνης, όπως αυτή προσδιοριζόταν εκείνη την εποχή και με την αξιοπιστία που είχε η μέθοδος.

Στην κλινική εικόνα των ασθενών μας συχνότερες ήταν οι νεφρικές εκδηλώσεις και ακολουθούσαν οι εκδηλώσεις από τα οστά όπως και σε άλλες σειρές^{13,14}. Οι επιπλοκές αυτές του ΠΥΠ ήταν σε πολύ προχωρημένο στάδιο στους ασθενείς

της πρώτης ομάδας. Ειδικά η νεφρολιθίαση στη συγκεκριμένη ομάδα είχε σοβαρές επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία λόγω των επιπλοκών που προκαλούσε και αντιμετωπιζόταν κυρίως εγχειρητικά. Στη δεύτερη ομάδα η νεφρολιθίαση αντιμετωπίστηκε έγκαιρα, συνήθως με λιθοτριψία, και με ολιγότερες επιπλοκές. Αποτέλεσμα αυτών ήταν η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας σε καλύτερα επίπεδα γενικά.

Αλλά και για τις εκδηλώσεις από τα οστά ισχύουν οι ίδιες παρατηρήσεις. Ενδεικτικές του προχωρημένου σταδίου είναι η οστική παραμόρφωση, η δυσχέρεια στη βάδιση, ακόμη και το παθολογικό κάταγμα, ως πρώτη εκδήλωση της νόσου, επιπλοκές που αναφέρονται και από άλλους συγγραφείς^{15,16}. Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας η συχνότητα των εκδηλώσεων από το σκελετό είναι αρκετά υψηλή (37%) σε αντίθεση με αυτήν που αναφέρεται στη βιβλιογραφία (2-14%)¹⁷. Το είδος όμως και η έκταση των αλλοιώσεων είναι διαφορετικά. Δηλαδή, πιο συχνά ευρήματα από το σκελετό είναι η μείωση της οστικής μάζας και τα ακτινολογικά ευρήματα της οστικής αραίωσης και υποπεριοστικής απορρόφησης των οστών, που είτε προκάλεσαν την έρευνα για υπερπαραθυρεοειδισμό είτε αναζητήθηκαν και βρέθηκαν μετά την αποκάλυψή του.

Η άποψη ότι η χρήση εντοπιστικών μεθόδων προεγχειρητικά δεν είναι απαραίτητη¹⁸ κατ' αρχήν μας βρίσκει σύμφωνους. Ιδιαίτερα μάλιστα τα τελευταία χρόνια, αφού η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει με αξιοπιστία που φθάνει στο 100% των περιπτώσεων, εξαιτίας της δυνατότητας μέτρησης του ακέραιου μορίου της παραθορμόνης³. Παρόλα αυτά πρέπει να δεχθούμε ότι η εντοπιστική δυνατότητα ορισμένων μεθόδων, όπως το σπινθηρογράφημα με Tc 99 m - sestamibi έχει βελτιωθεί σημαντικά τελευταία. Επομένως, οι εντοπιστικές μέθοδοι μπορεί να μην είναι απαραίτητες προεγχειρητικά, όταν όμως υπάρχουν η συμβολή τους στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΠΥΠ είναι θετική και αυτό τονίζεται και από άλλους συγγραφείς^{19,22}. Εξάλλου χάρις στη δυνατότητα που προσφέρεται με τη συγκεκριμένη σπινθηρογραφική απεικόνιση προεγχειρητικά, είναι δυνατή η διερεύνηση της μιας μόνο πλευράς του τραχήλου, τακτική που εφαρμόσαμε σε 15 από τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας. Η τακτική αυτή περιορίζει σημαντικά την έκταση του εγχειρητικού τραύματος και τον εγχειρητικό χρόνο. Οποσδήποτε όμως για τον πλήρη αποκλεισμό πολυαδενικής νόσου απαι-

τείται η ταυτόχρονη δυνατότητα ταχέως προσδιορισμού της παραθορμόνης²³. Με τις πιο πάνω προϋποθέσεις είναι εφικτή η αφαίρεση ενός αδενώματος με μικρότερη τομή, λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο και σύντομη, όχι πέραν των 24 ωρών νοσηλεία. Εάν παράλληλα ληφθεί πρόνοια για ένα καλό αισθητικό αποτέλεσμα, περιορίζονται σημαντικά τα επιχειρήματα υπέρ της ενδοσκοπικής παραθυρεοειδεκτομής, η οποία βέβαια βρίσκεται σε φάση ανάπτυξης και δεν μπορεί ακόμη να κριθεί.

Όλοι οι ασθενείς της σειράς μας χειρουργήθηκαν δια της τραχηλικής τομής και μόνο σε έναν απαιτήθηκε μέση στερνοτομή, παρατήρηση που συμπίπτει με την άποψη ότι η τελευταία είναι απαραίτητη σε 1-2% των περιπτώσεων¹². Ως προς την υποκείμενη ιστοπαθολογική αλλοίωση το αδένωμα ήταν η αιτία του ΠΥΠ σε 87 ασθενείς (87%), η υπερπλασία σε 12 (12%) και το καρκίνωμα σε έναν ασθενή (1%). Τα ποσοστά αυτά βρίσκονται σε αρμονία με ευρήματα άλλων σειρών²⁴⁻²⁷. Η εγχειρητική τακτική που ακολουθήσαμε είναι η καθιερωμένη διεθνώς²⁶⁻²⁸. Η τακτική αυτή είναι αποτελεσματική όπως φαίνεται από την απουσία περιπτώσεων μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού ή υποτροπής της νόσου. Ο μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός όπως είναι γνωστό παρατηρήθηκε με υψηλή συχνότητα, από 24% έως 37%, σε άλλες σειρές μετά από υφολική παραθυρεοειδεκτομή ακόμη και σε ασθενείς με αδένωμα²⁹. Υποτροπή της υπερσβεστιαμίας παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς. Στον ασθενή με το καρκίνωμα και σε μια ασθενή της δεύτερης ομάδας, έξι χρόνια μετά την αρχική εγχείρηση, λόγω ανάπτυξης δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, εξαιτίας μη αναστρέψιμης βλάβης του μοναδικού υπάρχοντος νεφρού.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν την άποψη ότι η εγχειρητική αντιμετώπιση του ΠΥΠ, αποτελεί ασφαλή μέθοδο οριστικής θεραπείας, με ελάχιστη νοσηρότητα και μηδενική θνησιμότητα.

ABSTRACT

Gamvros O, Kesisoglou I, Ntokmetzioglou I, Papatramidis S, Koulouris N, Christopoulos Ch, Aidonopoulos A. Changes in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism (Analysis of 100 cases). *Hell Iatr*, 2002, 68: 105 - 110.

The aim of this study is to present our experience and the changes observed in the treatment of primary hyperparathyroidism. From April 1966 to August 2001, 100 consecutive cases with primary hyperpa-

rathyroidism were operated on. Sixty-nine of them were females and 31 males. Their age ranged from 16 to 78 years (mean age 52 years). The patients were divided in two groups. Thirty eight patients were operated on from 1966 to 1988 (group A), and 62 patients underwent operation after 1988 (group B). The diagnosis was based on history and clinical picture and was confirmed from radiological and biochemical findings. The clinical manifestations were more prominent in the first group of patients, whereas in group B the clinical manifestations were mild, and in 21 cases the disease was asymptomatic. Preoperatively, mainly in group B patients, a scan, ultrasound and neck CT were performed. These examinations contributed to the localization of the responsible parathyroid gland in 74%, 60%, and 66% of the patients, subjected in these examinations, respectively. All patients of this series underwent operation for hypercalcaemia. Totally 101 operations were performed. Bilateral exploration of the neck was performed in 86 cases and in 15 cases only one side of the neck has been explored. Adenoma was the underlying pathology in 87 patients (87%), hyperplasia in 12 (12%) and carcinoma in 1 patient (1%). No postoperative death, recurrent laryngeal nerve injury, permanent hypoparathyroidism or other complications occurred in this series of patients. Calcium plasma levels returned to normal in 53 patients, while in 46 others calcium per os in conjunction with vitamin D has to be administered for a period of 3 weeks to 7 months. In the patient with carcinoma and in another one with progressively worsening kidney function recurrence of hypercalcaemia was observed in 2.5 and 5 years respectively. In conclusion, primary hyperparathyroidism shows milder clinical manifestations, its diagnosis can be made earlier and with more reliable methods, and it is possible, thanks to the improvement of localization techniques, to be treated more effectively even with ipsilateral neck exploration, in order to minimize the trauma extent and the length of operation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chan FK, Coberle LM, Thys-Jacobs S, Bilezikian JB. Differential diagnosis, causes and management of hypercalcaemia. *Curr Probl Surg* 1997, 34: 445-523.
2. Lewis PD. Surgical pathology of the parathyroids in primary and secondary hyperparathyroidism. In: Lynn J, Bloom SR, eds. *Surgical Endocrinology*, Butterworth-Heinemann, 1993: 370-9.
3. Χαροσούλης Φ. Κλινική ενδοκρινολογία. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1998: 277.

4. *Duh QY, Arnaud CD, Levin K, Clark OH.* Parathyroid hormone. Before and after parathyroidectomy. *Surgery* 1986, 100: 1021-7.
5. *Price DC.* Radioisotopic evaluation of the thyroid and parathyroids. *Radiol Clin North Am* 1993, 31: 991-7.
6. *Kao PC, Van Heerden JA, Taylor RL.* Intraoperative monitoring of parathyroid procedures by a 15 minutes parathyroid hormone immunochemiluminometric assay. *Mayo Clin Proc* 1994, 69: 1019-25.
7. *Αηδονόπουλος Α, Χαρσούλης Φ, Φίλος Γ, Αργουριδάκης Κ, Αλετράς Ο.* Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός (Ανάλυση 26 περιπτώσεων). Πρακτικά 12ου Πανελληνίου Συνεδρίου Χειρουργικής, Αθήνα 1980.
8. *Αηδονόπουλος Α, Γαμβρός Ο, Παπαβραμίδης Σ, Φίλος Γ, Ντοκμετζόγλου Ι.* Η χειρουργική θεραπεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού. *Ελλην Ιατρ* 1995, 61: 543-7.
9. *Γαμβρός Ο.* Η εμπειρία της Γ' Χειρουργικής Κλινικής του Α.Π.Θ. από την εγχειρητική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού. Στο: Ο.Γαμβρός, εκδ, Χειρουργική των παραθυροειδών αδένων Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2001: 125-33.
10. *Heath H, Hodgson SF, Kennedy M.* Primary hyperparathyroidism: Incidence morbidity and potential economic impact in a community. *New Engl J Med* 1980, 302: 189-92.
11. *Clark OH, Wilkes W, Siperstein AE, et al.* Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: Safety, efficacy and deficiencies in our knowledge. *J Bone Miner Res* 1991, 6 (Suppl): 135-42.
12. *Wang CA.* Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Cur Prob Surg* 1985, 22: 1-50.
13. *Cope O.* The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966, 274: 1174-82.
14. *Καφετζής Η, Καλογιάννης Α, Βάλβης Ι, και συν.* Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός. Πρακτικά 2ου Πανελληνίου Συνεδρίου Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, 1991 σελ. 129-36.
15. *Silverberg SJ, Fitzpatrick LA, Bilezikian JP.* Primary hyperparathyroidism. In: Becker KL, ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism, 2nd ed, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1995: 512-8.
16. *Μανωλάς Κ, Λυρατζόπουλος Ν, Σταύρακα-Κακαβάκη Α, και συν.* Καρκίνωμα των παραθυροειδών αδένων (περιγραφή μιας περίπτωσης). 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, 1991: 117-21.
17. *Bilezikian JP, Silverberg SJ, Gartenberg F, et al.* Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, eds. The parathyroids, New York, Raven press, 1994: 457-69.
18. *Thomson NW.* Localization studies in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1988, 75: 97-8.
19. *Καρθονάρης Δ, Χαρσούλης Φ, Μεταξάς Θ, Σαμπάνης Χ.* Η συμβολή των νεότερων διαγνωστικών μεθόδων στη χειρουργική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, Αθήνα 14-16 Ιαν. 2000.
20. *Ρουκονάκης Δ, Δήμας Σ, Καφετζής Ηλ, και συν.* Μη κληρονομούμενος πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός και ραδιοαπεικονιστικές μέθοδοι. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, Αθήνα 14-16 Ιαν. 2000.
21. *Κρασσάς Γ, Ποντικίδης Ν, Μπότσιος Δ, και συν.* Συγκριτική μελέτη μη επεμβατικών απεικονιστικών εξετάσεων στην έρευνα του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού. *Ελλην Ιατρ* 1995, 61: 535-42.
22. *Γκόγκας Ι, Κακαβιάτος Ν, Μαρκόπουλος Χ, και συν.* Εντοπισμός αδενώματος παραθυροειδούς αδένου με Tc 99 m - sestamibi. 5ο Πανελλήνιο συνέδριο Ε.Ε.Χ. Ε.Α. Θεσσαλονίκη 5-7 Δεκ. 1997.
23. *Invin GL, Prudhome DL, Derisco GT, et al.* A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg* 1994, 219: 574-81.
24. *Φίλος Γ.* Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός. Διδακτορική διατριβή. Θεσσαλονίκη 1985.
25. *Kaplan EL, Yashiro T, Salti G.* Primary hyperparathyroidism in the 1990s. *Ann Surg* 1992, 215: 300-17.
26. *Edis AJ.* Surgical anatomy and Technique of neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1977, 57: 495-504.
27. *Καπελάκης Γ, Ρέστος Σ, Βασιλείου Π, Θεοδωρόπουλος Θ, Παπαδημητρίου Ι.* Χειρουργική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού. 5ο Πανελλήνιο συνέδριο Ε.Ε.Χ.Ε.Α. Θεσσαλονίκη 5-7 Δεκ. 1997.
28. *Esselstyn GB Jr.* Parathyroid surgery. How many glands should be excised? Is there still a controversy? *Surg Clin North Am* 1985, 65: 187-209.
29. *Paloyan E, Laurence An.* The rationale for subtotal parathyroidectomy. In: Varco RL and Delaney JP (eds). Controversies in surgery. Philadelphia: W.B. Saunders 1976: 41-51.

Αλληλογραφία:

Ο. Γαμβρός
Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ο. Γαμβρός
3rd Surgical Department
Aristotle University
AHEPA Hospital
1, St. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Βρογχόσπασμος μετά από κόπωση σε παιδιά: Σύγκριση τεσσάρων εκλυτικών δοκιμασιών

A. Μπεκιάρης¹, E. Κουϊδή¹, I. Ντότης², A. Αθανασιάδης¹,
I. Τσανάκας², A. Δεληγιάννης¹

¹ Εργαστήριο Αθλητιατρικής, ΤΕΦΑΑ, ΑΠΘ

² Γ' Παιδιατρική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ο βρογχόσπασμος μετά από κόπωση (BMK) αποτελεί μια συχνή ασκησιογενή επιπλοκή, ιδιαίτερα σε άτομα με βρογχικό άσθμα. Ωστόσο παραμένουν ερωτηματικά σχετικά με τον βαθμό πρόκλησης βρογχόσπασμου τόσο των διαφόρων τύπων άσκησης, όσο και της επίδρασης του περιβάλλοντος όπου διεξάγεται αυτή. Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση του βαθμού πρόκλησης βρογχόσπασμου τεσσάρων ειδών άσκησης, δηλαδή τρέξιμο σε δαπεδοεργόμετρο (δοκιμασία Α), κωπηλασία σε κωπηλατοεργόμετρο (δοκιμασία Β), ελεύθερο τρέξιμο (δοκιμασία Γ) και κολύμβηση (δοκιμασία Δ) υπό όμοιες και σταθερές συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας. Μελετήθηκαν 17 παιδιά 7-16 ετών (μέση ηλικία 10,6 ± 2,7 έτη) με μέτριας βαρύτητας άσθμα, τα οποία υποβλήθηκαν διαδοχικά, με μεσοδιάστημα ανάπαυσης μιας ημέρας, σε υπομέγιστο έργο στις τέσσερις δοκιμασίες. Σπυρομετρικός έλεγχος έγινε πριν από κάθε δοκιμασία και επαναλαμβάνονταν στο 1,5, 10 και 15 min μετά τη λήξη της, απ' όπου υπολογίστη-

καν η FEV1 και η PEF. Η θερμοκρασία του περιβάλλοντος όλων των δοκιμασιών ήταν 22,5° C και η υγρασία 45%. Δέκα παιδιά (59%) παρουσίασαν BMK στη δοκιμασία Α, Γ και Δ, ενώ στην Β 8 (47%) και για τις δυο σπυρομετρικές παραμέτρους. Η διαφορά που εμφανίστηκε στη συχνότητα εκδήλωσης του BMK μεταξύ των δοκιμασιών άσκησης δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στο βαθμό πρόκλησης βρογχόσπασμου μεταξύ των 4 ειδών άσκησης για τον FEV1 (20,3±2,8% στη δοκιμασία Α, 19,5±2,3% στη Β, 19,7±3,3% στην Γ και 20,3±2,1% στη Δ) και για την PEF (22,1 ± 3,3% στη δοκιμασία Α, 19,6±2,6% στη Β, 21,1±3,3% στη Γ και 21,4±2,7% στη Δ), δεν ήταν επίσης στατιστικά σημαντικές. Συμπεραίνεται ότι ο βαθμός πρόκλησης βρογχόσπασμου διαφορετικών ειδών άσκησης ίδιας έντασης δεν διαφέρει, εφόσον ο εισπνεόμενος αέρας διατηρεί όμοιες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 111 - 117

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η άσκηση αποτελεί έναν σοβαρό παράγοντα πρόκλησης βρογχόσπασμου. Έτσι, ο «ασκησιογενής» βρογχόσπασμος ή βρογχόσπασμος μετά από κόπωση (BMK) εμφανίζεται συχνά στον παιδικό πληθυσμό (16%) και κυρίως σε πολύ μεγάλη συχνότητα στα παιδιά με βρογχικό άσθμα (50-80%)¹.

Κλασικά, είναι γνωστό ότι η συχνότητα και η βαρύτητα του BMK ποικίλλει ανάλογα με το είδος της αθλητικής δραστηριότητας. Έτσι υποστηρίζε-

ται π.χ. ότι το ελεύθερο τρέξιμο προκαλεί μεγαλύτερης έντασης βρογχόσπασμο, από ό,τι το τρέξιμο στο δαπεδοεργόμετρο, το οποίο προκαλεί μεγαλύτερο βρογχόσπασμο σε σύγκριση με την ποδηλασία^{2,3}. Αντίθετα, η κολύμβηση αποτελεί το λιγότερο ασθματογόνο ερέθισμα⁴. Το ελεύθερο τρέξιμο αποτελεί ένα σημαντικό, αξιόπιστο και απλό τρόπο δοκιμασίας για τον έλεγχο του βρογχικού άσθματος^{5,6}. Επίσης, το τρέξιμο σε δαπεδοεργόμετρο αποτελεί μια πολύ χρήσιμη εργαστηριακή

δοκιμασία για την πρόκληση βρογχόσπασμου^{2,7,8}. Έχει επιπλέον το πλεονέκτημα ότι παρέχει τη δυνατότητα μεταβολής των περιβαλλοντικών συνθηκών άσκησης, ανάλογα με τις απαιτήσεις της έρευνας και οι παράμετροι του φορτίου κόπωσης μπορεί να προσδιοριστούν με ακρίβεια^{9,10}.

Οι αθλητικές δραστηριότητες στο νερό, όπως η κολύμβηση, υποστηρίζεται ότι προκαλεί σε μικρότερη συχνότητα βρογχόσπασμο². Αρκετές μελέτες έγιναν για να ανιχνευθεί η αιτία αυτής της μειωμένης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Ως σημαντικότερος λόγος αναφέρεται ότι είναι τα αυξημένα επίπεδα της υγρασίας και της θερμοκρασίας του εισπνεόμενου αέρα στους χώρους που πραγματοποιείται η άθληση αυτή^{11,12}. Αντίθετα, η κωπηλασία, αν και χαρακτηρίζεται ως δραστηριότητα με χαμηλό κατά λεπτό αερισμό και πραγματοποιείται επίσης σε θερμό/υγρό περιβάλλον, μπορεί να χαρακτηριστεί ως αθλητική δραστηριότητα με αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης βρογχόσπασμου¹³. Ωστόσο, επιστημονικά ευρήματα όσον αφορά τον προσδιορισμό του βαθμού ανοχής της κωπηλασίας σε ασθματικά άτομα δεν υπάρχουν. Ο πιθανότερος λόγος είναι η απουσία καθιέρωσης ενός αξιόπιστου εργόμετρο στην κωπηλασία.

Αντίθετα, ορισμένοι έδειξαν ότι ο τύπος της άσκησης δεν παίζει τόσο ουσιαστικό ρόλο στην εκδήλωση και στο βαθμό της βρογχικής απόφραξης. Συγκεκριμένα, υποστηρίζεται ότι η ένταση της καταβαλλόμενης προσπάθειας και οι συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας του εισπνεόμενου αέρα που επικρατούν κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση και καθορίζουν τη σοβαρότητα του ΒΜΚ^{11,12,14-18}.

Σκοπός της εργασίας ήταν η σύγκριση του βαθμού πρόκλησης βρογχόσπασμου τεσσάρων τύπων άσκησης, δηλαδή τρέξιμο σε δαπεδοεργόμετρο, κωπηλασία, ελεύθερο τρέξιμο και κολύμβηση, υπό όμοιες και σταθερές συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας σε παιδιά που έπασχαν από βρογχικό άσθμα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη δέχθηκαν να συμμετάσχουν αρχικά 35 παιδιά που έπασχαν από βρογχικό άσθμα και παρακολουθούνταν από το Εργαστήριο της Πνευμονικής Λειτουργίας της Γ' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, μετά από λεπτομερή ενημέρωση των γονέων τους για το σκοπό και τη μεθοδολογία της μελέτης. Δεκαεπτά παιδιά (14 αγόρια, 3 κορίτσια-μέσης ηλικίας 10,6±2,7 έτη) πληρούσαν τις προϋποθέσεις της έρευνας και

πραγματοποίησαν τελικά και τις 4 δοκιμασίες άσκησης. Το βρογχικό άσθμα των παιδιών αυτών είχε χαρακτηριστεί ως μέτριας βαρύτητας και παρουσίαζε σταθερή κλινική εικόνα, δηλαδή δεν εμφάνιζαν συμπτώματα για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών. Κανένα παιδί δεν είχε άλλα συνοδά νοσήματα και δεν λάμβανε άλλη φαρμακευτική αγωγή, παρά μόνο την απαραίτητη για το βρογχικό άσθμα.

Πειραματική διαδικασία

Στην αρχή της μελέτης συμπληρώθηκε το ατομικό αναμνηστικό κάθε παιδιού και καταγράφηκαν ορισμένα ανθρωπομετρικά δεδομένα, η διάρκεια της νόσου και η φαρμακευτική αγωγή. Σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης τα παιδιά εκτέλεσαν 4 δοκιμασίες κόπωσης: Τρέξιμο σε δαπεδοεργόμετρο (Α), κωπηλασία σε κωπηλατοεργόμετρο (Β), ελεύθερο τρέξιμο (Γ) και κολύμβηση (Δ). Οι 4 δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν απογευματινές ώρες με μεσοδιάστημα μιας ημέρας η καθεμία.

Πριν από την έναρξη των δοκιμασιών διακόπηκε η φαρμακευτική αγωγή για χρονικό διάστημα 2-3 ημερών, ανάλογα με τον χρόνο δράσης κάθε φαρμάκου. Επίσης, τα παιδιά έπρεπε τουλάχιστον 3 ώρες πριν από κάθε δοκιμασία να απέχουν από κάθε είδος έντονης φυσικής δραστηριότητας.

Για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας των πνευμόνων έγινε σπιρομετρικός έλεγχος, με φορητό σπιρομετρο τύπου Pony (Cosmed, Italy) τόσο σε ηρεμία, όσο και κατά το 1, 5, 10 και 15 min μετά τη λήξη κάθε άσκησης (Εικ. 1). Μετρήθηκαν ο μέγιστος εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 sec (FEV₁) και η μέγιστη εκπνευστική ροή (PEFR). Οι τιμές υπολογίστηκαν με βάση την ηλικία, το φύλο, και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη κάθε δοκιμασίας ήταν η επίτευξη στην ηρεμία τουλάχιστον του 75 % της προβλεπόμενης τιμής για κάθε παιδί του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου σε ένα δευτερόλεπτο (FEV₁) ή/και της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR).¹⁹ Ο βαθμός του ασκησιογενούς βρογχόσπασμου μετρήθηκε με τον δείκτη Δ%FEV₁, καθώς και με τον δείκτη Δ%PEFR, σύμφωνα με τις εξισώσεις:

$$\Delta\%FEV_1 = \frac{FEV_1 \text{ πριν από την άσκηση} - FEV_1 \text{ μετά την άσκηση} \times 100}{FEV_1 \text{ πριν από την άσκηση}}$$

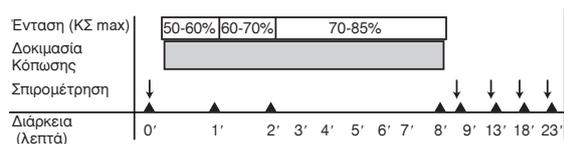
$$\Delta\%PEFR = \frac{PEFR \text{ πριν από την άσκηση} - PEFR \text{ μετά την άσκηση} \times 100}{PEFR \text{ πριν από την άσκηση}}$$

Πτώση τουλάχιστον 15 % της τιμής του ενός ή και των δυο δεικτών αποτελούσε κριτήριο για να χαρακτηριστεί το παιδί θετικό στο άσθμα από κόπωση στην αντίστοιχη δοκιμασία.¹⁹

Δοκιμασίες κόπωσης

Και στις τέσσερις δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν, το γενικό πρωτόκολλο απέβλεπε αρχικά στην εξοικείωση του παιδιού και κατόπιν στην ταχεία επίτευξη της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) στόχου (170 σφ/min), καθώς και τη διατήρησή της στους 170-200 σφυγμούς/min για 6 περίπου min (Εικ. 1).

Δοκιμασία Α: Όλα τα παιδιά έτρεξαν σε δαπεδοεργόμετρο (Trackmaster Co, USA) στο Εργαστήριο Αθλητιατρικής του ΤΕΦΑΑ ΑΠΘ. Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθη-



Εικ. 1. Συνοπτική παρουσίαση του πρωτοκόλλου

κε αποτελούνταν από 4 στάδια και ήταν σύμφωνο με τους Anderson και συν.² και Kilham και συν.¹⁴

Δοκιμασία Β: Η δοκιμασία διεξήχθη στις κλειστές εγκαταστάσεις του Όμιλου Φύλων Θαλάσσης με τη χρησιμοποίηση ειδικού κωπηλατοεργόμετρου (Concept II, USA).

Δοκιμασία Γ: Το ελεύθερο τρέξιμο πραγματοποιήθηκε στις κλειστές αθλητικές εγκαταστάσεις του Αλεξάνδρειου Αθλητικού Μελάθρου. Κάθε παιδί έτρεχε σε ταρτάν, σε μια διαδρομή του στίβου, με σταθερή ταχύτητα^{6,20}.

Δοκιμασία Δ: Η κολύμβηση έγινε σε κλειστή-θερμαινόμενη πισίνα του ιδιωτικού αθλητικού κέντρου "All-Star" με θερμοκρασία νερού $27,5 \pm 0,5^\circ \text{C}$, επίπεδα χλωρίου $1,1 \text{ mg/l}$ (φυσιολογικά όρια $0,5-2 \text{ mg/l}$) και pH 7,5. Ζητήθηκε από τα παιδιά να κολυπήσουν όπως επιθυμούσαν, με σταθερή όμως ένταση. Στα παιδιά που δεν γνώριζαν καλά κολύμβηση χορηγήθηκε βοηθητική σανίδα. Για ασφάλεια η δοκιμασία εκτελούνταν με παρουσία γυμναστή εντός της πισίνας.

Κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών γινόταν άμεση καταγραφή της ΚΣ με τηλεμετρικό παλμογράφο (polar tester). Σε όλη την διάρκεια των δοκιμασιών οι συνθήκες περιβάλλοντος παρέμεναν όμοιες και σταθερές (θερμοκρασία $19-21^\circ \text{C}$ και σχετική υγρασία 45-55 %). Για λόγους ασφάλειας οι δοκιμασίες άσκησης εκτελούνταν με την παρουσία ιατρού-πνευμονολόγου, ενώ υπήρχε στο χώρο γύμνασης νεφελοποιητής.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης ANOVA two-way με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Εξαρτημένη μεταβλητή ήταν ο μέγιστος εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο της βίαιης εκπνοής (FEV₁) ή/και η μέγιστη εκπνευστική ροή (PEFR) που αξιολογήθηκε σε κάθε μέτρηση και σε κάθε δοκιμασία. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS for Windows, version 10,0 (Chicago, Illinois). Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$.

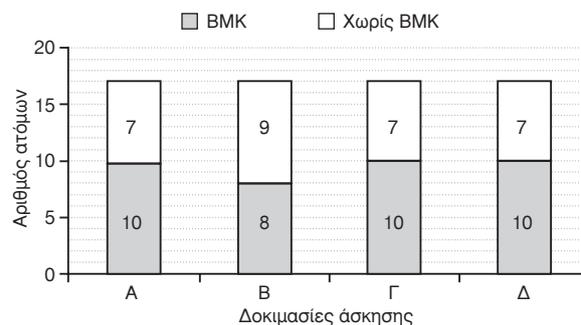
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών παρουσιάζονται στον **πίνακα 1**. Κατά τη διάρκεια της μελέτης σε κανένα παιδί δεν εμφανίστηκαν επιπλοκές. Η χρήση νεφελοποιητή κρίθηκε απαραίτητη σε μια μόνο περίπτωση, στο τρέξιμο σε δαπεδοεργόμετρο.

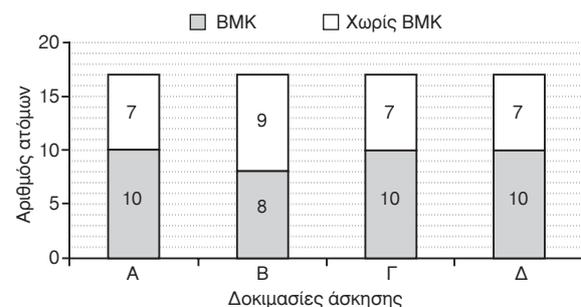
Δέκα παιδιά (59%) παρουσίασαν εργαστηριακές ενδείξεις ΒΜΚ στις δοκιμασίες Α, Γ και Δ και 8 (47%) στη Β και για τις δυο σπυρομετρικές παραμέτρους (Εικ. 2 και 3). Η διαφορά αυτή στην συχνότητα εκδήλωσης του ΒΜΚ δεν ήταν στατιστι-

Πίνακας 1. Αθρωπομετρικά δεδομένα των παιδιών που ολοκλήρωσαν επιτυχώς και τις 4 δοκιμασίες κόπωσης (μέσοι όροι \pm SD).

Ηλικία (έτη)	$10,6 \pm 2,7$
Φύλο	14 αγόρια, 3 κορίτσια
Ύψος (cm)	$146,3 \pm 16,6$
Βάρος (Kg)	$46,4 \pm 13,8$



Εικ. 2. Συχνότητα εκδήλωσης του ΒΜΚ με βάση το FEV₁ στις 4 δοκιμασίες άσκησης.

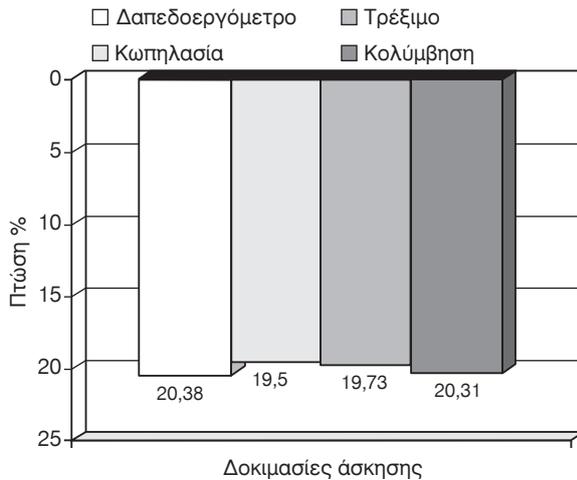


Εικ. 3. Συχνότητα εκδήλωσης του ΒΜΚ με βάση τη PEFR στις 4 δοκιμασίες άσκησης.

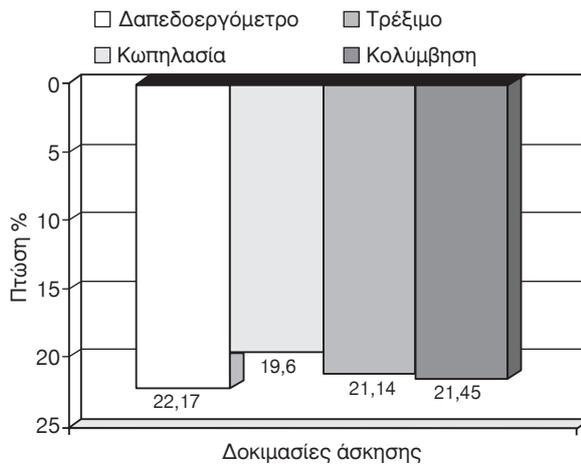
κά σημαντική.

Ο βαθμός πρόκλησης βρογχόσπασμου των 4 δοκιμασιών άσκησης, όπως προσδιορίστηκε από τις μεταβολές και των δύο σπυρομετρικών παραμέτρων (FEV₁ και PEFR), παρουσιάζεται στις εικόνες 4 και 5. Από τη σύγκριση του βαθμού πρόκλησης βρογχόσπασμου των τεσσάρων δοκιμασιών προκύπτει ότι το τρέξιμο στο δαπεδοεργόμετρο προκάλεσε σε μεγαλύτερο βαθμό βρογχόσπασμο, ακολούθησε η κολύμβηση, το ελεύθερο τρέξιμο και τέλος το είδος άσκησης με τη χαμηλότερη συχνότητα πρόκλησης βρογχόσπασμου ήταν η κωπηλασία. Οι διαφορές αυτές ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο μεταξύ της αρχικής τιμής της σπυρομετρικής ηρεμίας και των τιμών των σπυρομε-



Εικ. 4. Ο βαθμός πρόκλησης βρογχόσπασμου των 4 δοκιμασιών κόπωσης, όπως προκύπτει από τις μεταβολές του FEV1.



Εικ. 5. Ο βαθμός πρόκλησης βρογχόσπασμου των 4 δοκιμασιών κόπωσης, όπως προκύπτει από τις μεταβολές της PEFR.

τρήσεων στη διάρκεια των τεσσάρων δοκιμασιών άσκησης, όσο και μεταξύ των τιμών των διαδοχικών μετρήσεων σε κάθε δοκιμασία, και για τις δύο σπυρομετρικές παραμέτρους (Πίν. 2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα αποτελέσματα της εργασίας διαπιστώθηκε ότι το έργο που προκλήθηκε από τους τέσσερις τύπους άσκησης στους οποίους υποβλήθηκαν τα παιδιά με βρογχικό άσθμα δεν επέφερε σημαντικές διαφορές στη συχνότητα και στη βαρύτητα εμφάνισης βρογχόσπασμου εφόσον διατηρήθηκαν όμοιες και σταθερές οι περιβαλλοντικές συνθήκες κατά τη διάρκεια της άσκησης (θερμοκρασία-υγρασία).

Με τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και άλλες ανάλογες έρευνες, που μελέτησαν το βαθμό πρόκλησης βρογχόσπασμου των διαφόρων φυσικών δραστηριοτήτων, και κατέληξαν ότι η θερμοκρασία, η υγρασία και η ένταση της άσκησης αποτελούν τους βασικούς παράγοντες του βαθμού της βρογχικής απόφραξης^{11,12,14,16-18}. Ενδιαφέρουσες είναι οι παρατηρήσεις των Bundgaard και συν.¹⁵ που συνέκριναν το βαθμό πρόκλησης βρογχόσπασμου μεταξύ του τρεξίματος σε δαπεδοεργόμετρο, της ποδηλασίας, του ελεύθερου τρεξίματος και της κολύμβησης σε ενήλικες, όπου διατήρησαν όμοια την ένταση του έργου και τις συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας. Κατέληξαν στη διαπίστωση ότι το είδος της άσκησης δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση βρογχόσπασμου. Οι Hahn και συν.²¹ επίσης υποστήριξαν ότι οι μεταβολές του εισπνεόμενου αέρα όσον αφορά κυρίως την υγρασία και όχι την θερμοκρασία κατά την διάρκεια ή μετά την άσκηση επηρεάζουν τη σοβαρότητα του ασκησιογενούς βρογχόσπασμου. Οι παρατηρήσεις αυτές συνηγορούν υπέρ της θεο-

Πίνακας 2. Δεδομένα από τον σπυρομετρικό έλεγχο και των τεσσάρων δοκιμασιών άσκησης (μέσοι όροι \pm SD)

Δοκιμασίες	Πριν 0'	Μετά την λήξη της δοκιμασίας			
		1'	5'	10'	15'
FEV1 (lt)					
Δαπεδοεργόμετρο	1,91 \pm 0,33	1,68 \pm 0,39	1,69 \pm 0,31	1,76 \pm 0,35	1,82 \pm 0,23
Κωπηλασία	1,87 \pm 0,34	1,75 \pm 0,40	1,58 \pm 0,30	1,66 \pm 0,21	1,75 \pm 0,30
Ελεύθερο τρέξιμο	1,86 \pm 0,29	1,74 \pm 0,27	1,61 \pm 0,31	1,58 \pm 0,23	1,69 \pm 0,20
Κολύμβηση	1,91 \pm 0,33	1,68 \pm 0,39	1,69 \pm 0,31	1,76 \pm 0,35	1,82 \pm 0,23
PEFR(lt)					
Δαπεδοεργόμετρο	4,35 \pm 2,27	3,89 \pm 2,16	3,61 \pm 1,95	3,58 \pm 1,86	3,98 \pm 1,99
Κωπηλασία	4,32 \pm 1,04	3,96 \pm 1,10	3,63 \pm 1,06	3,61 \pm 0,91	4,05 \pm 0,71
Ελεύθερο τρέξιμο	4,33 \pm 1,01	3,93 \pm 0,95	3,55 \pm 0,92	3,67 \pm 0,94	4,08 \pm 0,83
Κολύμβηση	4,35 \pm 2,27	3,89 \pm 2,16	3,61 \pm 1,95	3,58 \pm 1,86	3,98 \pm 1,99

ρίας ότι η απώλεια ύδατος και η αύξηση της ωσμωτικότητας στο βλενογόνο χιτώνα των αεροφόρων οδών είναι η πιθανή αιτία πρόκλησης του ΒΜΚ²². Συγκεκριμένα, η αφυδάτωση του βρογχικού βλενογόνου οδηγεί σε αύξηση της ωσμωτικότητας του διάμεσου υγρού του κροσσώτου επιθηλίου, καθώς και σε αύξηση της αιμάτωσης του βρογχικού δένδρου, καταστάσεις που ευνοούν την βρογχική απόφραξη¹⁹. Επιπλέον, η υπερωσμωτικότητα του βλενογόνου οδηγεί σε απελευθέρωση μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα και νευροπεπτιδίων, που ευνοούν τον ερεθισμό των νευρικών απολήξεων, την αύξηση της βρογχικής αιμάτωσης, το τοπικό οίδημα των βρόγχων, τον σπασμό των λείων μυϊκών ινών και, τελικά, τη βρογχική απόφραξη^{19,22,23}. Σύμφωνα με άλλη θεωρία, η ταχεία επαναθέρμανση των αεροφόρων οδών μετά τη διακοπή της άσκησης, ιδιαίτερα όταν αυτή διεξάγεται σε ψυχρό περιβάλλον, προκαλεί υπεραιμία με αποτέλεσμα αγγειακή συμφόρηση, τοπικό οίδημα και, τελικά, βρογχική απόφραξη^{11,12}.

Αντίθετα, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι υπάρχουν κάποια είδη αθλημάτων στα οποία εκδηλώνεται πιο συχνά ασκησιογενής βρογχόσπασμος από ορισμένα άλλα. Σύμφωνα με τις απόψεις τους, το ελεύθερο τρέξιμο φαίνεται ότι προκαλεί σε μεγαλύτερο βαθμό βρογχόσπασμο, ακολουθεί το τρέξιμο σε δαπεδοεργόμετρο, η άσκηση με χειροκίνητο κυκλοεργόμετρο, η ποδηλασία, το κανόκαγιακ και τέλος, η κολύμβηση, η οποία αποτελεί το λιγότερο ασθματογόνο ερέθισμα^{2,3,23-27}. Δηλαδή, οι τύποι ασκήσεων που ενεργοποιούν κυρίως μεγαλύτερες μυϊκές μάζες, όπως των κάτω άκρων, προκαλούν σε μεγαλύτερο βαθμό βρογχόσπασμο².

Από τον έλεγχο των τιμών των σπιρομετρικών μετρήσεων, που πραγματοποιήθηκαν πριν από κάθε δοκιμασία άσκησης, καθώς και στο 1,5 10 και 15 min μετά τη λήξη της, προέκυψε ότι η μέση εκατοστιαία ελάττωση του FEV₁ και της PEF_R παρουσιάστηκε από το 2 έως το 10 λεπτό και για τις 4 δοκιμασίες άσκησης. Τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με αυτά αντίστοιχων ερευνών^{3,5,8,27,28}. Γενικά υποστηρίζεται ότι ο ασκησιογενής βρογχόσπασμος εκδηλώνεται μετά τη διακοπή της άσκησης, ενώ η μέγιστη μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας συμβαίνει από τα 3-7 min μετά τη λήξη της. Συνήθως, ο βρογχόσπασμος διαρκεί από 2-15 min και μετά την έκλυσή του επέρχεται η ανθεκτική ή ανερέθιστος περίοδος, κατά τη διάρκεια της οποίας οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα δεν προκαλεί βρογχόσπασμο ή η νέα πρόκληση εί-

ναι κατά 50% τουλάχιστον μικρότερη της αρχικής^{9,12,13}.

Η συχνότητα εμφάνισης ΒΜΚ μετά από τρέξιμο στο δαπεδοεργόμετρο (59%) συμπίπτει με το ποσοστό που αναφέρουν αντίστοιχες μελέτες^{18, 26, 28,29}. Ωστόσο, ορισμένες εργασίες υποστηρίζουν ότι ο ΒΜΚ κατά τη δοκιμασία αυτή εμφανίζεται είτε σε χαμηλότερη (29%) είτε σε υψηλότερη (92%- 100%) συχνότητα. Οι μετρήσεις αυτές όμως έγιναν σε διαφορετικές συνθήκες υγρασίας κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών^{15,29,30}. Ο βαθμός πρόκλησης βρογχόσπασμου ($\Delta(\%)$ FEV₁=20,3, $\Delta(\%)$ PEF_R=22,1) του τύπου αυτού της άσκησης είναι επίσης σύμφωνος με αντίστοιχες μελέτες που έγιναν σε ίδιες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας^{15,18,29}. Αντίθετα, οι Bar-Yishay και συν.²⁹, καθώς και οι Reggiani και συν.³⁰ κατέγραψαν υψηλότερα ποσοστά πρόκλησης βρογχόσπασμου. Όμως, η δοκιμασία κόπωσης στο δαπεδοεργόμετρο έγινε σε χαμηλότερα ποσοστά υγρασίας του εισπνεόμενου αέρα^{29,30}. Οι Anderson και συν.²² υποστηρίζουν ότι όταν η άσκηση εκτελείται σε περιβάλλον θερμοκρασίας 36-37° C και πλήρως κορεσμένο με υδρατμούς, η πιθανότητα να προκληθεί ασκησιογενής βρογχόσπασμος είναι κατά πολύ μικρότερη από ό,τι όταν αυτή εκτελείται σε θερμοκρασία 18-25° C και πολύ χαμηλότερη υγρασία.

Η συχνότητα εμφάνισης του ΒΜΚ (47%) και η βαρύτητά του ($\Delta(\%)$ FEV₁=19,5 $\Delta(\%)$ PEFR=19,6) κατά την κωπηλασία κυμάνθηκε σε χαμηλότερα, αλλά μη στατιστικά σημαντικά επίπεδα σε σύγκριση με τις άλλες 3 δοκιμασίες άσκησης της παρούσας μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη μοναδική μελέτη που βρέθηκε στη βιβλιογραφία για την κωπηλασία².

Η συχνότητα εμφάνισης του ΒΜΚ (59%) κατά το ελεύθερο τρέξιμο είναι σύμφωνη με τα αποτελέσματα αντίστοιχων εργασιών^{5,18,28}. Αντίθετα, σε μελέτες που αναφέρονται υψηλότερα ποσοστά (77%, 100%), οι μετρήσεις έγιναν σε διαφορετικές συνθήκες υγρασίας κατά τη διάρκεια της άσκησης^{15,26}. Ο βαθμός πρόκλησης βρογχόσπασμου σύμφωνα με τον FEV₁ ($\Delta(\%)$ FEV₁=19,7), που παρουσιάστηκε στο ελεύθερο τρέξιμο συμφωνεί με τους Rubia και συν.¹⁸. Αντίθετα, ο βαθμός πρόκλησης βρογχόσπασμου σύμφωνα με τις μεταβολές της PEF_R της παρούσας μελέτης ($\Delta(\%)$ PEFR21,1) είναι χαμηλότερος συγκριτικά με άλλες έρευνες^{5,15}. Στις εργασίες αυτές όμως η άσκηση των παιδιών γινόταν σε εξωτερικό αθλητικό χώρο, με μεγάλη διακύμανση στη θερμοκρασία και την υγρασία του πε-

ριβάλλοντος κατά τις προσπάθειές τους.

Η συχνότητα εμφάνισης του ΒΜΚ κατά την κολύμβηση ήταν 59%, ποσοστό αρκετά υψηλότερο συγκριτικά με αυτό που αναφέρεται σε ανάλογες έρευνες²⁹⁻³². Ωστόσο, στις έρευνες που καταγράφουν χαμηλότερα ποσοστά εκδήλωσης ΒΜΚ (0%, 38%), η κολύμβηση πραγματοποιούνταν σε υψηλότερη θερμοκρασία και υγρασία, συγκριτικά με τις συνθήκες της παρούσας εργασίας. Αντίθετα, άλλες εργασίες καταγράφουν μεγαλύτερη συχνότητα ΒΜΚ, που φαίνεται ότι οφείλεται στη χαμηλή υγρασία του εισπνεόμενου αέρα που επικρατούσε κατά την άσκηση^{29,32}. Δεν υπάρχει επίσης συμφωνία στις διάφορες έρευνες αναφορικά με το βαθμό πρόκλησης βρογχόσπασμου κατά την κολύμβηση²⁹⁻³². Ωστόσο, οι Inbar και συν.³¹ υποστηρίζουν ότι όσο μειώνεται η υγρασία, τόσο αυξάνεται ο βαθμός της βρογχικής απόφραξης, ανεξάρτητα από την διακύμανση της θερμοκρασίας κατά την κολύμβηση.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η εκδήλωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας σχετίζεται περισσότερο με τις συνθήκες περιβάλλοντος και όχι τόσο από τον τύπο της άσκησης. Έτσι, ο βαθμός πρόκλησης βρογχόσπασμου διαφορετικών ειδών άσκησης ίδιας έντασης δεν διαφέρει, εφόσον διατηρούνται όμοιες και σταθερές συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας.

ABSTRACT

Bekiaris A, Kouidi E, Ntosis I, Athanasiadis A, Tsanakas I, Deligiannis A. Exercise-induced bronchoconstriction in children: comparison of four challenge tests. *Hell Iatr*, 2002, 68: 111 - 117.

Exercise is one of the most common precipitating factors of acute asthmatic attack in children. However, there are controversial reports concerning the type of sports, as well as the status of environmental conditions, that are associated with high prevalence of Exercise Induced Asthma (EIA). Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of different physical activities on the degree of bronchoconstriction under similar environmental conditions. Seventeen children with moderate asthma (mean aged 10.6 + 2.7 years), were tested in four different indoor activities (treadmill running-A, rowing-B, free running-C and swimming-D) every two days subsequently. Spirometry was performed before and at the 1,5,10 and 15 min after the end of each submaximal test and FEV1 and PEFr were estimated. The environmental con-

dition (air temperature 22.5 oC and relative humidity 45%) were planned to be similar during all tests. Ten children (59%) appeared EIA after tests A, C and D, while only 8 (47%) after rowing (NS). There was no statistical significant difference in the degree of bronchoconstriction between the four types of exercise according to FEV1 (20.3±2.8% in test A, 19.5±2.3% in B, 19.7±3.3% in C and 20.3±2.1% in D) and PEFr (22.1 ± 3.3% in test A, 19.6±2.6% in B, 21.1±3.3% in C and 21.4±2.7% in D). Our results indicate that the type of physical activity doesn't seem to influence the degree of bronchoconstriction, when environmental conditions remain constant.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carlsen KH, Boe J. Exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J* 1993, 6: 652-6.
2. Anderson SD, Connolly N, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971, 26: 396-401.
3. Fitch KD, Morton AR. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Br Med J* 1971, 4: 577-81.
4. Fitch KD, Morton AR. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Pediatrics* 1975, 56 (Suppl): 910-915.
5. Τσανάκας Ι, Χατζημιχαήλ Α, Βάρναλης Π, Θώδης Σ, Ροηλίδης Μ, Καρπούζας Ι. Βρογχόσπασμος μετά από κόπωση: Η συχνότητα στα παιδιά και η σχέση του με το βρογχικό άσθμα. *Παιδιατρική* 1986, 49: 239-47.
6. Tsanakas JN, Milner RDG, Bannister OM, Boon AW. Free running asthma screening test. *Arch Dis Child* 1988, 63: 261-5.
7. Strauss RH, Haynes RL, Ingram RH, McFadden ER. Comparison of arm versus leg work in induction of acute episodes of asthma. *J Appl Physiol* 1977, 42: 565-70.
8. Shapiro GG, Pierson WE, Furukawa CT, Bierman CW. A comparison of the effectiveness of free-running and treadmill exercise for assessing exercise induced bronchospasm in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 1979, 64: 609-11.
9. Kattan M, Keens TG, Mellis CM, Levison H. The response to exercise in normal and asthmatic children. *J Pediatrics* 1978, 92: 718-21.
10. Bar-Or O. *Pediatric Sports Medicine for the Practitioner*. New York: Springer-Verlag, 1983.
11. Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration* 1977, 34: 305-13.
12. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Jaeger JJ. Esophageal temperature during exercise in asthmatic and non-asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1979, 46: 484-90.
13. Cypcar D, Lemanske RFJr. Asthma and exercise. *Clin Chest Med* 1994, 15: 351-68.
14. Killham H, Tooley M, Silverman M. Running, walking and hyperventilation causing asthma in children.

- Thorax 1979, 34: 582-6.
15. *Bundgaard A, Ingemann-Hansen T, Schmidt A, Halkjaer-Kristensen J.* Exercise induced asthma after walking, running and cycling. *Scand J Clin Lab Invest* 1982, 42: 15-8.
 16. *Noviski N, Bar-Yishay E, Gur I, Godfrey S.* Exercise intensity determines and climatic conditions modify the severity of exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136: 592-4.
 17. *Noviski N, Bar-Yishay E, Gur I, Godfrey S.* Respiratory heat water loss alone does not determine the severity of exercise induced asthma. *Eur Respir J* 1988, 1: 253-6.
 18. *Rubia S, Pajaron-Fernandez M, Solis M, Moro IMG, Flores DP, Ahumada M.* Exercise induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 80: 232-6.
 19. *Anderson SD.* Specific problems: Exercise-induced asthma. In O'Byrne P, Thomson N.C. eds., *Manual of asthma management*. London: W.B. Saunders Company Ltd., 1995: 621-43.
 20. *Bierman CV, Spiro S, Petheram I.* Characterisation of the late response in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1984, 74: 701-6.
 21. *Hanh A, Anderson SD, Morton AR, Black JL, Fitch K.* A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130: 575-9.
 22. *Anderson SD.* Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984, 73: 660-5.
 23. *Anderson SD, Silverman M, Konig P, Godfrey S.* Exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest* 1975, 69: 1-39.
 24. *Fitch KD, Morton AR.* Difference in ventilatory responses in asthmatic subjects following work involving the arm muscles and work involving the leg muscles. *Austr J Sport Med* 1974, 6: 4-11.
 25. *Silverman M, Anderson SD, Walker SR.* Metabolic changes preceding exercise induced bronchoconstriction. *Br Med J* 1972, 1: 207-9.
 26. *Godfrey S, Silverman M, Anderson SD.* The use of the treadmill for assessing exercise-induced asthma and the effect of varying the severity and duration of exercise. *Pediatrics* 1975, 56: 893-8.
 27. *Cropp GJA.* Grading time course, and incidence of exercise airway obstruction and hyperinflation in asthmatic children. *Pediatrics* 1975, 56: 868-79.
 28. *Spector SL.* Update on exercise induced asthma. *Ann Allergy* 1994, 71: 571-7.
 29. *Bar-Yishay E, Gur I, Inbar O, Newman I, Dlin R, Godfrey S.* Difference between swimming and running as stimuli for exercise-induced asthma. *Eur J App Physiol* 1982, 48: 387-97.
 30. *Reggiani E, Marugo L, Delpino A, Piastra G, Chiodini G, Odaglia G.* A comparison of various exercise challenge tests on airway reactivity in atypical swimmers. *J Sports Med Phys Fitness* 1988, 28: 394-401.
 31. *Inbar OM, Dotan R, Dlin R, Neuman I, Bar-Or O.* Breathing dry or humid air and exercise induced asthma during swimming. *Eur J App Physiol* 1980, 44: 43-50.
 32. *Bundgaard A, Schmidt A, Ingemann-Hansen T, Halkjaer-Kristensen J, Bloch I.* Exercise induced asthma after swimming and bicycle exercise. *Eur J Respir Dist* 1982, 63: 245-8.
- Αλληλογραφία:*
 Α. Δελιγιάννης
 Αγ. Σοφίας 26
 546 22 Θεσσαλονίκη
- Corresponding autor:*
 Α. Deligiannis
 26, Ag. Sophias St.
 546 22 Thessaloniki
 Greece

Αιτιοπαθογένεια των ρινικών πολυπόδων

Μ. Δανιηλίδου-Ντινοπούλου, Κ. Βλάχτσης, Μ. Δανιηλίδης,
Ι. Δανιηλίδης

ΩΡΛ Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η αιτιολογία και παθογένεια των ρινικών πολυπόδων δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ως προδιαθεσικοί της δημιουργίας ρινικών πολυπόδων, μεταξύ των οποίων η αλλεργία και γενετικοί παράγοντες, χωρίς όμως ακόμη να έχουν εξασχθεί σαφή και κοινώς αποδεκτά συμπεράσματα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να γίνει ανασκόπηση των βιβλιογραφικών αναφορών, καθώς και διερεύνηση του ρόλου της αλλεργίας και γενετικών παραγόντων μέσου του συστήματος HLA, στην αιτιοπαθογένεια των ρινικών πολυπόδων. Εξήντα τρεις ασθενείς που έπασχαν από υποτροπιάζοντες ρινικούς πολύποδες και αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, αποτέλεσαν τους ασθενείς της μελέτης. Οι 38 ασθενείς ήταν άνδρες και 25 γυναίκες, ενώ η ηλικία κυμάνθηκε από 16 έως 69 έτη, με μέση ηλικία 46,5 έτη. Σε όλους τους ασθενείς έγινε πλήρης έλεγχος για τη διαπίστωση ύπαρξης αλλεργίας, βασισμένος στο ιστορικό, τις δερματικές δοκιμασίες και την ολική και ειδικές IgE. Επίσης σε όλους τους ασθενείς έγινε έλεγχος τυποποίησης των HLA-DRB1* και -DQA1* αντιγόνων, μέσω της μεθόδου PCR. Τα αποτελέσματα από τους ασθενείς συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα 125 υγιών ατόμων, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Αν και υπήρξε αυξημένη συχνότητα

εμφάνισης αλλεργίας στους ασθενείς με πολύποδες (21 από τους 63 ασθενείς, 33%), δεν διαπιστώθηκε ύπαρξη αλλεργίας στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών. Από την ανίχνευση των HLA αντιγόνων διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των αντιγόνων HLA-DRB1* 03, - DRB1*04 και -DQA1*0301, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στατιστικά σημαντική αύξηση αποδείχθηκε μόνο για το HLA-DRB1*03, μεγαλύτερη μάλιστα στους ασθενείς με περισσότερες υποτροπές. Επίσης διαπιστώθηκε μειωμένη συχνότητα των HLA-DRB1*13 και -DRB1*15 χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικές. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε και αυξημένη συχνότητα των HLA-DRB1* ομοζυγωτών στην ομάδα των ασθενών με πολύποδες, ιδιαίτερα μάλιστα στους άρρενες ασθενείς. Συμπερασματικά, από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ρινικούς πολύποδες δεν πάσχει από αλλεργία, παρόλο που οι δύο αυτές καταστάσεις συνυπάρχουν συχνά. Επίσης μπορούμε να υποθέσουμε ότι τα αντιγόνα HLA κλάσης II παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια των ρινικών πολυπόδων, ιδιαίτερα στους μη αλλεργικούς ασθενείς που αποτελούν και την πλειοψηφία.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 118 - 125

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμφάνιση των ρινικών πολυπόδων (ρινική πολυποδίαση) έχει αναγνωριστεί εδώ και 3000 χρόνια ως η πιο συνηθισμένη ομάδα μαζικών αλλοιώσεων στη ρινική κοιλότητα και έχει απασχολήσει ιατρούς και ερευνητές τόσο ως προς την αιτιολο-

γία και παθογένεια, όσο και ως προς την αντιμετώπισή τους. Αποτελούν μία πάθηση χαρακτηριζόμενη από την παρουσία υπερπλαστικού, εξοιδημένου και προέχοντος βλεννογόνου, ενώ δεν συνιστούν αληθείς καλοήθεις όγκους όπως σε άλλα όργανα και περιοχές του σώματος. Εμφανίζονται συ-

χνότερα σε άρρηνες και η συχνότητά τους αυξάνεται με την ηλικία¹. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αμφοτερόπλευροι και στις δύο ρινικές θαλάμους, ενώ μπορεί να ανευρίσκεται από ένας μονήρης μικρός πολύποδας έως μαζική πολυποδίαση με πλήρη κατάληψη των ρινικών θαλαμών. Η μονόπλευρη εμφάνιση, εκτός του μονήρη αντροχοανικού πολύποδα που εξορμάται από το ιγμόρειο, θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από άλλες καταστάσεις όπως νεοπλάσματα, αγγειοϊνώμα, και μηνιγγιοεγκεφαλοκήλη. Προκαλούν ρινική απόφραξη η οποία, αναλόγως του αριθμού και του μεγέθους των πολυπόδων, μπορεί να είναι από ήπιο αίσθημα “μυρτώματος” στην μύτη έως πλήρη απόφραξη. Επίσης ενδέχεται να προκαλέσουν χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και ανοσμία. Η ιστολογική τους εικόνα είναι ποικιλόμορφη, με βασικά χαρακτηριστικά την εξοίδηση του στρώματος του βλεννογόνου, την πάχυνση της βασικής μεμβράνης και την αυξημένη παρουσία λεμφοκυττάρων, σιτευτικών κυττάρων και εωσινοφίλων. Σε αρκετές περιπτώσεις ανευρίσκεται και ινώδης ιστός με παρουσία κολλαγόνου²⁻⁵. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό γνώρισμα των πολυπόδων είναι η τάση τους για υποτροπή. Το γεγονός αυτό προκαλεί δυσκολίες στην αντιμετώπισή τους, χειρουργική και συντηρητική. Το ποσοστό επανεμφάνισης των πολυπόδων μετά από χειρουργική εξαίρεση έχει υπολογιστεί σύμφωνα με μία μεγάλη μελέτη άνω του 40%⁶.

Η αιτιολογία και παθογένεια των ρινικών πολυπόδων αποτελεί ακόμη αντικείμενο έρευνας και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Επί σειρά ετών υπήρξαν σημαντικές βιβλιογραφικές αναφορές που ενοχοποιούσαν την αλλεργία ως προδιαθεσικό παράγοντα στη δημιουργία των πολυπόδων⁷⁻⁹. Νεότερες μελέτες συμπεραίνουν πως η αλλεργία, αν και μπορεί να συνυπάρχει, δεν αποτελεί τον αρχικό προδιαθεσικό παράγοντα^{10,11}. Η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση πολυπόδων, ως μία αντίδραση του βλεννογόνου της ρινός στη χρόνια φλεγμονή². Επίσης είναι γνωστή από πολλά έτη ως κλινική οντότητα η τριάδα της “ασπιρίνης”, ή σύνδρομο Samter. Η τριάδα αυτή περιλαμβάνει την εμφάνιση ρινικών πολυπόδων, βρογχικού άσθματος και υπερευαισθησίας στα σαλικυλικά¹²⁻¹⁴. Άλλες παθήσεις που σχετίζονται με την εμφάνιση ρινικών πολυπόδων στα παιδιά είναι η κυστική ίνωση και το σύνδρομο Kartagener. Η δημιουργία των πολυπόδων στις παθήσεις αυτές θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της χρόνιας δυσλειτουργίας του κροσσώτου επιθηλίου

του ρινικού βλεννογόνου^{6,15-17}. Άλλες μελέτες έχουν συσχετίσει την παρουσία μυκήτων στο βλεννογόνο της ρινός και των παραρρινίων κόλπων με την εμφάνιση των πολυπόδων, αν και ο ρόλος των μυκήτων έχει αμφισβητηθεί από άλλους ερευνητές¹⁸⁻²¹. Αντικείμενο έρευνας έγιναν επίσης και γενετικοί παράγοντες, όπως το σύστημα HLA (Human Leukocyte Antigens). Εξετάσθηκε η συσχέτιση των ρινικών πολυπόδων με το αντιγονικό αυτό σύστημα και ενοχοποιήθηκαν συγκεκριμένα αντιγόνα. Μία πρώτη προσέγγιση στην κατεύθυνση αυτή έγινε το 1980, όπου οι ερευνητές συμπέραναν αυξημένη επίπτωση του HLA A1B8 σε ασθενείς με πολύποδες, αλλά μόνο για την υποομάδα ασθενών με άσθμα και υπερευαισθησία στα σαλικυλικά²². Άλλη μελέτη του 1983 συμπέρανε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των HLA A και B με την εμφάνιση πολυπόδων²³.

Ο ρόλος των HLA αντιγόνων γίνεται εκ νέου αντικείμενο έρευνας το 2000, με δύο αναφορές. Η πρώτη μελέτη από την Ουγγαρία συμπεραίνει την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ρινικών πολυπόδων σε ασθενείς που φέρουν τα γονίδια HLA-DR7, -DQA1*0201 και -DQB1*0202¹⁰. Η δεύτερη μελέτη από την Αυστρία αναφέρει συσχέτιση με το HLA-A74, αλλά καμία συσχέτιση με το HLA-A1B8 στην υποομάδα ασθενών με την τριάδα της ασπιρίνης²⁴.

Η παρούσα μελέτη, η οποία αποτελεί μία συνδυασμένη έρευνα μεταξύ της Ωτορινολαρυγγολογικής Πανεπιστημιακής κλινικής και του εργαστηρίου Ανοσογενετικής-Ιστοσυμβατότητας της Α' Παθολογικής κλινικής ΑΠΘ, έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης ορισμένων γονιδίων των HLA-DRB1* και HLA-DQA1* υποπεριοχών, με την αιτιοπαθογένεια των ρινικών πολυπόδων. Επίσης, εξετάζεται και ο ρόλος της αλλεργίας στην πάθηση αυτή και ιδιαίτερα στις περιπτώσεις υποτροπιάζόντων ρινικών πολυπόδων.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα μελέτη, η οποία ξεκίνησε το 1997, συμμετείχαν 63 ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από υποτροπιάζοντες ρινικούς πολύποδες. Όλοι οι ασθενείς είχαν Ελληνική εθνικότητα και καταγωγή και δεν ήταν συγγενείς μεταξύ τους. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 16 έως 69 έτη. Είκοσι πέντε ασθενείς ήταν γυναίκες με μέση ηλικία 39,9 έτη (± 14), ενώ οι άνδρες ήταν 38 με μέση ηλικία 46,3 έτη (± 17). Από όλους τους ασθενείς ελήφθη πλήρες ιατρικό ιστορικό με λεπτομερή περιγραφή των συμπτωμάτων τους και έγινε λεπτομερής κλινική εξέταση. Επίσης σε όλους τους ασθενείς έγιναν οι δερματικές δοκιμασίες για αλλεργία (prick tests), αντίχνηση επιπέδων

ολικής IgE στον ορό, ανίχνευση επιπέδων ειδικών IgE στον ορό (RAST tests) και ανίχνευση των γονιδίων HLA. Η διάγνωση σε ορισμένους ασθενείς του βρογχικού άσθματος έγινε σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια για την πάθηση αυτή (NHLBI/WHO). Για τις δερματικές δοκιμασίες χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αλλεργιογόνα: ακάρεα, οικιακή σκόνη, φτερά, τρίχωμα σκύλου και γάτας, γύρεις αγρωστωδών, δένδρων και θαμνοειδών, μύκητες και τροφικά.

Οι 63 ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με το ιστορικό ύπαρξης αλλεργίας, τις δερματικές δοκιμασίες και τα επίπεδα ολικής και ειδικών IgE. Στην πρώτη ομάδα των “αλλεργικών” ασθενών συμπεριλήφθηκαν 21 άτομα, ενώ στην δεύτερη ομάδα των “μη αλλεργικών” 42. Στη μελέτη συμμετείχαν επίσης και 125 υγιή άτομα ως ομάδα ελέγχου. Η ομάδα αυτή που αποτελούνταν από 66 άνδρες και 59 γυναίκες, χρησιμοποιήθηκε για συγκριτικό συσχετισμό των HLA αντιγόνων με την ομάδα ασθενών με τους ριζικούς πολύποδες. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου δεν ήταν συγγενείς μεταξύ τους, είχαν Ελληνική εθνικότητα και καταγωγή, ενώ εξαιρέθηκαν όσοι έπασχαν από ηπατίτιδα, αυτοάνοσες παθήσεις, ή έπαιρναν φάρμακα. Ο προσδιορισμός των αντιγόνων HLA στα άτομα αυτά έγινε για έλεγχο πατρότητας, ή ως υποψήφιοι δωρητές μυελού οστών.

Για τον ανίχνευση των HLA αντιγόνων χρησιμοποιήθηκαν 10ml αίματος από κάθε ασθενή. Η πρώτη φάση περιλάμβανε την απομόνωση του χρωμοσωμικού DNA από το αίμα, χρησιμοποιώντας το Red Cell Lysis Buffer. Μετά την απομόνωση του DNA, έγινε η ανίχνευση των HLA κλάσης II αλληλίων, χρησιμοποιώντας την μέθοδο Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction - PCR). Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της Pel-Freez Clinical Systems με τα αντιδραστήρια LLC DR4-T SSP Unitray™, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το περιεχόμενο μετά την αντίδραση PCR τοποθετήθηκε σε γέλη αγαρόζης με βρωμιούχο εθίδιο για ηλεκτροφόρηση. Τα αποτελέσματα της ηλεκτροφόρησης φωτογραφήθηκαν και αξιολογήθηκαν. Με την διαδικασία αυτή ανιχνεύτηκε η παρουσία των HLA-DRB1* και HLA-DQA1* αλληλίων.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης των πολύποδων στην ΩΡΑ κλινική του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Όπου ήταν απαραίτητο η επέμβαση συνδυάστηκε και με χειρουργική των παραρρινίων κόλπων. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν τουλάχιστον σε 2 πολυεκτομές, με μέση τιμή 3,15 πολυεκτομών ανά ασθενή (διακύ-

μανση: 2-10 πολυεκτομές). Οι πολύποδες που αφαιρέθηκαν εξετάστηκαν στο σύνολό τους παθολογοανατομικά, για επιβεβαίωση της διάγνωσης. Στα χειρουργικά παρασκευάσματα καταγράφηκε η παρουσία οιδήματος και εωσινόφιλων.

Σε όλα τα στοιχεία που καταγράφηκαν, έγινε στατιστική επεξεργασία. Για την μέση ηλικία και τα επίπεδα ολικής IgE χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος students T test. Για την συσχέτιση των HLA χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος χ^2 με βαθμό ελευθερίας 1. Όταν ο αριθμός της συχνότητας των αλληλίων ήταν μικρότερος του 5, η σύγκριση έγινε με το Fisher exact test. Το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ήταν το EpiStat 3.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 63 ασθενείς της μελέτης οι 21 χαρακτηρίστηκαν ως “αλλεργικοί” (ομάδα Α) και οι υπόλοιποι 42 ως “μη αλλεργικοί” (ομάδα Β). Ο διαχωρισμός έγινε σύμφωνα με το ιστορικό ύπαρξης αλλεργίας, τις δερματικές δοκιμασίες και τα επίπεδα ολικής και ειδικών IgE. Στον **πίνακα 1** αναφέρονται τα συμπτώματα και οι συνυπάρχουσες παθήσεις, καθώς και τα αποτελέσματα από τα τεστ για την αλλεργία. Υπήρξε μεγαλύτερη επίπτωση ρινίτιδας, άσθματος και παραρρινοκολπίτιδας στην ομάδα των “αλλεργικών” ασθενών. Τα επίπεδα ολικής IgE βρέθηκαν υψηλότερα στους ασθενείς με έντονα θετικές δερματικές δοκιμασίες και θετικό κληρονομικό ιστορικό, ενώ δεν βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς με περισσότερες από 3 πολυεκτομές. Το αλλεργιογόνο που βρέθηκε συχνότερα, τόσο στις δερματικές δοκιμασίες, όσο και στα RAST tests ήταν τα αγρωστώδη.

Τα αποτελέσματα από την τυποποίηση των αντιγόνων HLA- DRB1* και -DQA1* στην ομάδα των ασθενών της μελέτης και στην ομάδα ελέγχου φαίνονται στους **πίνακες 2 και 3**. Στην ομάδα των ασθενών της μελέτης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανεύρεσης των HLA-DRB1*03, - DRB1*04 και -DQA1*0301. Επιπρόσθετα, παρατηρήθη-

Πίνακας 1. Συνυπάρχουσες παθήσεις και συμπτώματα (εκτός από τους πολύποδες) στην ομάδα Α («αλλεργικοί») και στο σύνολο των ασθενών.

Πάθηση	Αριθμός ασθενών ομάδας Α	Ποσοστό % ασθενών ομάδας Α	Ποσοστό % επί του συνόλου (63)
Ρινίτις	6	28,6	9,5
Άσθμα	3	14	4,8
Ρινίτις + άσθμα	8	38	12,7
Ρινίτις + κολπίτις	1	4,8	1,6
Ρινίτις + άσθμα + κολπίτις	1	4,8	1,6
Υπερευαισθησία στην ασπιρίνη	1	4,8	1,6
Ρινίτις+άσθμα+κολπίτις+υπερ, ασπιρ,	1	4,8	1,6
Άσθμα (συνολικά)	13	62	20,6
Ρινίτις (συνολικά)	18	85,7	28,6

Πίνακας 2. Συχνότητα ανεύρεσης του HLA DRB1* στους ασθενείς της μελέτης και στην ομάδα ελέγχου, σε ποσοστό %. Επίσης παραθέτονται και στατιστικά στοιχεία για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων.

HLA DRB1*	% στους ασθενείς της μελέτης	% στην ομάδα ελέγχου	Στατιστικά στοιχεία		
			p	p corr	RR
*01	6,35	7,2	0,91	NS	0,92
*03	17,46	7,6	0,002	0,02	2,99
*04	15,87	10	0,06	NS	1,86
*07	10,31	14,4	0,3	NS	0,64
*08	0,39	0,2	-	-	-
*09	-	-	-	-	-
*10	0,39	2,4	0,49	NS	0,78
*11	14,22	26,8	0,9	NS	1,12
*12	-	2	0,47	NS	-
*13	4,76	8,4	0,26	NS	0,52
*14	3,17	3,2	0,4	NS	0,98
*15	6,35	11,2	0,2	NS	0,50
*16	6,35	6,8	0,93	NS	0,96

κε μειωμένη συχνότητα των HLA-DRB1*13 και -DRB1*15 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η στατιστική ανάλυση των ευρημάτων και ο καθορισμός του παράγοντα p, του διορθωμένου p (p corr) και του σχετικού κινδύνου (RR), κατέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο για την αυξημένη συχνότητα του HLA-DRB1*03 στην ομάδα των ασθενών, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίν. 2 και 3).

Επίσης ανευρέθηκε αυξημένη συχνότητα των HLA-DRB1* ομοζυγωτών στην ομάδα των ασθενών με πολύποδες. Η αύξηση αυτή, συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου, ήταν στατιστικά σημαντική (p corr=0,04, RR=2,19). Ιδιαίτερα για τους άρρενες ασθενείς, υπήρξε μεγαλύτερη αύξηση των HLA-DRB1* ομοζυγωτών στην ομάδα των ασθενών με τους πολύποδες (p corr=0,01, RR=3,78) (Πίν. 4).

Πίνακας 3. Συχνότητα ανεύρεσης του HLA DQA1* στους ασθενείς της μελέτης και στην ομάδα ελέγχου, σε ποσοστό %. Επίσης παραθέτονται και στατιστικά στοιχεία για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων.

HLA DQA1*	% στους ασθενείς της μελέτης	% στην ομάδα ελέγχου	Στατιστικά στοιχεία		
			p	p corr	RR
*0101	6,34	8,4	0,96	NS	0,87
*0102	12,70	17,6	0,12	NS	0,61
*0103	3,17	7,2	0,09	NS	0,40
*0104	2,38	3,2	0,75	NS	0,88
*0201	9,52	14,8	0,17	NS	0,75
*0301	17,46	10	0,06	NS	2,14
*0401	0,79	0,4	0,92	NS	1,15
*05011-13	47,61	38,4	0,25	NS	1,36

Πίνακας 4. Ποσοστό % των ομοζυγωτών DRB1* στην ομάδα των ασθενών με πολύποδες, στην ομάδα ελέγχου, στους άρρενες ασθενείς με πολύποδες και στους άρρενες της ομάδας ελέγχου. Επίσης παραθέτονται και στατιστικά στοιχεία για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων

	% ασθενών με ομοζυγωτία DRB1*	p	p corr	RR
Ομάδα ελέγχου	8,8%	0,003	0,04	2,19
Άρρενες ασθενείς (38)	23,7%			
Άρρενες μάρτυρες (66)	7,6%	0,001	0,01	3,78

Πίνακας 5. Ποσοστό % των HLA DRB1*03 και 04, ανάλογα με τον αριθμό των πολυπεκτομών. Επίσης παραθέτονται και στατιστικά στοιχεία (RR) για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων, καθώς και τα αντίστοιχα ποσοστά στην ομάδα ελέγχου.

	2-3 επεμβάσεις	>3 επεμβάσεις	RR	Ομάδα ελέγχου
HLA DRB1*03	13,3%	27,7%	4,46	7,6%
HLA DRB1*04	14,4%	22,2%	3,20	10%

Σημαντικό επίσης εύρημα αποτέλεσε η αυξημένη συχνότητα των HLA-DRB1*03 και - DRB1*04 στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περισσότερες από 3 πολυπεκτομές και κατ' επέκταση στους ασθενείς με περισσότερες υποτροπές. Στον **πίνακα 5** παραθέτονται τα ευρήματα των HLA-DRB1*03 και - DRB1*04 στους ασθενείς της μελέτης ανάλογα με τον αριθμό των επεμβάσεων και επίσης στην ομάδα ελέγχου. Οι διαφορές που καταγράφηκαν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Η σύγκριση των HLA-DRB1* και HLA-DQA1* μεταξύ των ομάδων των «αλλεργικών» και «μη αλλεργικών» ασθενών, έδειξε αυξημένη συχνότητα του HLA- DRB1*04 στην ομάδα των «αλλεργικών» ασθενών η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν καταγράφηκε άλλη διαφορά, όσον αφορά την ανίχνευση των HLA αντιγόνων, μεταξύ των διαφόρων υποομάδων των ασθενών (συσχέτιση ανάλογα με την ηλικία, φύλο, παρουσία οιδήματος και εωσινόφιλων στην ιστολογική εξέταση, ένταση και διάρκεια των συμπτωμάτων).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ρινικοί πολύποδες αν και είναι μία πάθηση που έχει αναγνωριστεί από την αρχαιότητα, δεν έχει αποσαφηνιστεί όμως πλήρως η παθογένεια και η αιτιολογία ανάπτυξής τους. Οι ακριβείς μηχανισμοί οι οποίοι συμμετέχουν στον σχηματισμό των ρινικών πολυπόδων παραμένουν σκοτεινοί. Η έρευνα εστιάζεται κυρίως στον ρόλο της αλλεργίας και γενετικών παραγόντων. Σήμερα έχει αποδειχθεί σε μεγάλες σειρές ασθενών ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης ρινικών πολυπόδων και του αριθμού των εωσινόφιλων του περιφερικού αίματος²⁵. Εξάλλου η παρουσία των εωσινόφιλων είναι σημαντική στον ιστό των πολυπόδων σε σύγκριση με τον υγιή ρινικό βλεννογόνο²⁻⁵. Τι προκαλεί όμως τη συγκέντρωση και διέγερση των κυτάρων αυτών και ποιος είναι ο ρόλος τους στην πολυποειδή μεταμόρφωση του βλεννογόνου, δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Πολλές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει την αλ-

λεργία ως προδιαθεσικό παράγοντα στην εμφάνιση των πολυπόδων⁷⁻⁹. Η αλλεργία πράγματι συνυπάρχει συχνά με τους ρινικούς πολύποδες. Επίσης είναι γνωστό ότι η κληρονομικότητα αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην αλλεργία. Στη δικιά μας μελέτη διαπιστώθηκε θετικό κληρονομικό ιστορικό αλλεργίας στους 30 από τους 63 ασθενείς. Η συνύπαρξη των πολυπόδων με ρινίτιδα ή/και παραρρινοκολπίτιδα είναι συχνή, όπως επίσης και με το βρογχικό άσθμα. Όλες αυτές οι καταστάσεις είναι στην πλειοψηφία τους εκδηλώσεις της αλλεργίας. Η συνύπαρξη των ρινικών πολυπόδων με βρογχικό άσθμα έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 3-72%, ενώ πιστεύεται ότι η προσβολή του αναπνευστικού συστήματος είναι σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς με πολυπόδες²⁶. Επίσης, το σύνδρομο του Samter ή η τριάδα της ασπιρίνης, αποτελεί μία μορφή αλλεργικής εκδήλωσης¹²⁻¹⁴. Στη δικιά μας μελέτη υπήρξαν ασθενείς με τις εκδηλώσεις αυτές (18 από τους 63 με ρινίτιδα, 1 με παραρρινοκολπίτιδα, 13 με άσθμα, 1 με την τριάδα ασπιρίνης), όμως η πλειοψηφία των ασθενών δεν διαπιστώθηκε να πάσχει από οποιαδήποτε μορφή αλλεργίας.

Η αλλεργία, ενώ συχνά συνυπάρχει με τους ρινικούς πολύποδες, δεν αποτελεί όμως σταθερό εύρημα στους ασθενείς αυτούς και μάλιστα η πλειοψηφία των ασθενών δεν είναι “αλλεργικοί”. Στην δικιά μας μελέτη στους 42 από τους 63 ασθενείς (67%) δεν διαπιστώθηκε η συνύπαρξη αλλεργίας σύμφωνα με το ιστορικό, τις δερματικές δοκιμασίες για αλλεργία (prick tests), την ανίχνευση επιπέδων ολικής IgE στον ορό και την ανίχνευση επιπέδων ειδικών IgE στον ορό (RAST tests). Άρα λοιπόν μπορούμε να υποθέσουμε ότι η αλλεργία δεν είναι αποκλειστικός αιτιοπαθογενετικός παράγοντας στη δημιουργία των πολυπόδων. Υπάρχουν σημαντικές πρόσφατες αναφορές που καταλήγουν στο ίδιο συμπέρασμα^{10,11}.

Η πιθανή συσχέτιση των ρινικών πολυπόδων με τα αντιγόνα του συστήματος HLA έγινε αντικείμενο έρευνας από το 1980²². Στη μελέτη αυτή διερευνήθηκαν μόνο τα HLA κλάσης I με ορολογικές μεθόδους και βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του

απλότυπου HLA-A1/B8 με τους ασθενείς που έπασχαν από ρινικούς πολύποδες, βρογχικό άσθμα και υπερευαισθησία στην ασπιρίνη. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με τους ασθενείς που έπασχαν μόνο από πολύποδες. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με την αυξημένη συχνότητα ανεύρεσης του HLA-DRB1*03 της δικιάς μας μελέτης, λόγω της δεδομένης πολύ αυξημένης διαταραχής της ισορροπίας σύνδεσης μεταξύ του HLA απλότυπου A1, B8 και του DRB1*03²⁷.

Μία πρόσφατη μελέτη από την Αυστρία το 2000²⁴, συμπέρανε ότι δεν υπήρξε συσχέτιση του HLA-A1/B8 στους ασθενείς με ρινικούς πολύποδες και υπερευαισθησία στην ασπιρίνη. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος PCR, αλλά μόνο για τα HLA κλάσης I. Βρέθηκε όμως συσχέτιση με το HLA-A74. Το αλληλίο αυτό παρουσιάζεται με πολύ μικρή συχνότητα και έτσι, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει σύμφωνα με τους συγγραφείς να θεωρούνται πρώιμα λόγω του πολύ χαμηλού απόλυτου αριθμού των HLA-A74 θετικών ασθενών²⁴. Ας σημειωθεί επίσης ότι η έρευνα αυτή έγινε σε ασθενείς από την Αυστρία, διαφορετικής εθνικότητας από την παρούσα μελέτη.

Σε μία ακόμη μελέτη του 2000 από την Ουγγαρία¹⁰, βρέθηκε αυξημένη συχνότητα των απλότυπων HLA-DRB1*07, -DQA1*0201 και -DQA1*0202 σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες. Οι ερευνητές της μελέτης αυτής χρησιμοποίησαν επίσης τη μέθοδο PCR για την ανίχνευση των HLA αντιγόνων, συμπεριέλαβαν όμως σχετικά μικρό δείγμα ασθενών και ομάδας ελέγχου, από 50 άτομα η κάθε ομάδα. Επιπρόσθετα, η διερεύνηση δεν έγινε με διαχωρισμό των ασθενών σε υποομάδες, ενώ η πλειονότητα των ασθενών εκτός από πολύποδες είχε και την τριάδα της ασπιρίνης. Η δικιά μας μελέτη, στην οποία μετείχαν περισσότερα άτομα στην ομάδα ελέγχου, δεν συμπέρανε αυξημένη συχνότητα των απλότυπων HLA-DRB1*07, -DQA1*0201 και -DQA1*0202 στους ασθενείς με ρινικούς πολύποδες, ενώ μόνον 1 άτομο έπασχε από την τριάδα της ασπιρίνης. Επιπρόσθετα στην δικιά μας μελέτη ο έλεγχος των HLA αντιγόνων έγινε και στις υποομάδες ασθενών ανάλογα με το φύλο, ηλικία, παρουσία αλλεργίας, αριθμό πολυπεκτομών, παρουσία οιδήματος και εωσινόφιλων στην ιστολογική εξέταση και ένταση και διάρκεια των συμπτωμάτων. Ένας σημαντικός παράγοντας που διαφοροποιεί τις δύο μελέτες είναι επίσης η εθνικότητα του πληθυσμού στον οποίο έγιναν οι έρευνες. Ως γνωστό διαφορετικές εθνικότητες φέρουν

διαφορετικό γονιδίωμα για τα HLA. Έτσι, είναι αναμενόμενο να υπάρχουν διαφορές στα ευρήματα μεταξύ των ατόμων ελληνικής και ουγγρικής εθνικότητας.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που έγινε σε πληθυσμό της Νότιας Ευρώπης και μάλιστα συμπεριέλαβε 63 ασθενείς και 125 άτομα ως ομάδα ελέγχου, που αποτελούν στατιστικά αποδεκτούς αριθμούς. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση των HLA ήταν η PCR by Pel Freez Clinical systems LLC. Η μέθοδος PCR θεωρείται αξιόπιστη και ακριβής για την ανίχνευση των HLA αντιγόνων, ιδιαίτερα σε ομοζυγωτικά άτομα.

Μπορούμε να υποθέσουμε ότι η αυξημένη συχνότητα ανίχνευσης του HLA-DRB1*03 συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ρινικών πολυπόδων. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται και από το γεγονός ότι οι ασθενείς με περισσότερες από 3 πολυπεκτομές είχαν περισσότερο αυξημένη συχνότητα του HLA-DRB1*03. Η ίδια υπόθεση πιθανώς ισχύει και για τα HLA-DRB1*04 και HLA-DQA1*0301 τα οποία βρέθηκαν επίσης σε αυξημένη συχνότητα, χωρίς να είναι όμως στατιστικά σημαντική. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς αυτούς η χαμηλή συχνότητα ανίχνευσης των HLA-DRB1*13 και HLA-DRB1*15 μπορεί να λειτουργεί ως “προστατευτικός” παράγοντας έναντι της δημιουργίας πολυπόδων.

Η αυξημένη συχνότητα ανεύρεσης ομοζυγωτίας κλάσης II, μπορεί να εξηγήσει την συχνή έλλειψη κληρονομικότητας στη δημιουργία και υποτροπή των ρινικών πολυπόδων. Αυτή η έλλειψη κληρονομικότητας διαπιστώθηκε και σε μία μεγάλη μελέτη των Drake-Lee και Morgan¹⁶. Άλλη ερμηνεία του ευρήματος αυτού μπορεί να αποτελεί η υπόθεση ότι μερικά ομοζυγωτικά άτομα εμφανίζουν δυσκολία στη διαδικασία παρουσίασης του αντιγόνου και γενικότερα στην ανάπτυξη ομαλής ανοσολογικής απάντησης. Έτσι, μπορούμε συνοπτικά να υποθέσουμε ότι τα αντιγόνα HLA-DRB1*03/04 σε συνέργεια με άλλο(α) γονίδιο(α) ελέγχουν την τοπική ή γενικότερη ανοσιακή απόκριση στον ρινικό βλεννογόνο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά πιστεύουμε ότι η αλλεργία δεν αποτελεί πρωτογενή παράγοντα που προδιαθέτει στην ανάπτυξη πολυπόδων, παρόλο που συχνά υπάρχουν αλλεργικές εκδηλώσεις με διάφορες μορφές στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης φαίνεται να υ-

πάρχει συσχέτιση μεταξύ των ρινικών πολυπόδων και των υποτροπών τους, με το σύστημα HLA, ειδικά στους μη αλλεργικούς ασθενείς οι οποίοι αποτελούν και την πλειοψηφία. Πιστεύουμε ότι είναι απαραίτητη περαιτέρω έρευνα στο πεδίο των γενετικών δεικτών και της δράσης τους, για την πλήρη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας των ρινικών πολυπόδων και της βελτίωσης της πρόληψης και αντιμετώπισής τους. Επίσης πιστεύουμε ότι θα πρέπει να γίνεται ανάλυση των HLA αντιγόνων σε ασθενείς με πολλές υποτροπές της πάθησης, ώστε να διαγιγνώσκεται πιθανή προδιάθεση της δημιουργίας ρινικών πολυπόδων.

ABSTRACT

Daniilidou-Dinopoulou M, Vlahtsis K, Daniilidis M, Daniilidis I. Etiology and pathogenesis of nasal polyps. *Hell Jatr*, 2002, 68: 118 - 125.

The etiology and pathogenesis of nasal polyposis is still poorly understood. Many factors have been suggested as causative, among them allergy and genetic factors. In order to investigate the etiology and pathogenesis of nasal polyps, we investigated the possible role of allergy and the HLA class II patterns in patients suffering from recurrent nasal polyps. We also reviewed the international literature on this subject. In our study group we included 63 patients (38 male and 25 female, aged 16-69 years, mean age 46.5) suffering from recurrent nasal polyps. Based on skin prick tests, serum total IgE and specific IgE results, all patients were characterized as "allergic" or "non allergic". HLA-DRB1* and HLA-DQB1* alleles were typed by Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Primers (PCR-SSP -Pel Freeze USA). The results from HLA typing were compared with the HLA patterns of 125 healthy individuals with the same nationality and origin (Hellenic population), which was the control group. Twenty one out of 63 patients (33.3%) were defined as "allergic" (group A), while the remaining 42 (66.7%) as "non allergic" (group B). A significant increase of HLA-DRB1*03 was found in the patients group with relative risk (RR) of 2.99. The increase was higher in patients with more than 3 polypectomies (RR: 4.46). An increase of HLA-DRB1*04 and HLA-DQA1*0301, and decrease of HLA DRB1*13 and HLA DRB1*15 were also detected, but not statistically significant. Statistically significant positive association was found for HLA-DRB1* homozygotes in the study group,

especially for males (RR: 3.78). The findings of the present study suggest that the majority of patients suffering from nasal polyposis are not allergic. Moreover, HLA class II play an important role in the pathogenesis and recurrence rate of nasal polyps, especially in non allergic patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Settipane GA*. Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol* 1987, 1: 119-26.
2. *Jordana M, Dolovich J, Ohno I, Finotto S, Denburg J*. Nasal polyposis: a model for chronic inflammation. In: Busse WW and Holgate ST: *Asthma and Rhinitis*. Cambridge, MA: Blackwell Science Inc, 1995, 13: 156-66.
3. *Kakoi H, Hiraide F*. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol (Stoch)* 1987, 103: 137-44.
4. *Kanai N, Denburg JA, Jordana M, Dolovich J*. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150: 1094-100.
5. *Ruhno J, Howie K, Anderson M, Vanzielegem M, Hitch D, Lapp P, Denburg J, Dolovich J*. The increased numbers of epithelial mast cells in nasal polyps and adjacent turbinates is not allergy-dependent. *Allergy* 1990, 45: 370-74.
6. *Settipane GA*. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996, 17: 231-6.
7. *Bernstein J, Gorfien J, Noble B*. Role of allergy in nasal polyposis: A review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 113: 724-32.
8. *Caplin I, Haynes TJ, Spahn J*. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann allergy* 1971, 29: 631-4.
9. *Settipane GA, Chafee FH*. Nasal polyps in asthma and rhinitis: a review of 6037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977, 59: 17-21.
10. *Molnar-Gabor E, Endereffy E, Rzsasi A*. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000, 110: 422-5.
11. *Slavin RG*. Allergy is not a significant cause of nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992, 118: 771.
12. *Loewe G, Slapke J, Kunath H*. Nasal polyposis, bronchial asthma and analgesic intolerance. *Rhinology* 1985, 23: 19-26.
13. *Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M*. Nasal polyps, bronchial asthma, and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol* 1992, 12: 60-5.
14. *Zeitz HJ*. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med* 1988, 9: 567-76.
15. *David TJ*. Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses, and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis. *J Royal Soc Med* 1986, 79(Suppl): 23s-26s.
16. *Drake-Lee AB, Morgan DW*. Nasal polyps and sinusitis in children with cystic fibrosis. *J Laryngol Otol* 1989, 103: 753-5.

17. *Tos M, Mogensen C, Thomson J.* Nasal polyps and cystic fibrosis. *J Laryngol Otol* 1977, 91: 827-35.
18. *Allphin AL, Strauss M, Abdul-Karim FW.* Allergic Fungal Sinusitis: Problems in diagnosis and treatment. *Laryngoscope* 1991, 101: 815-20.
19. *Catten M, Murr AH, Goldstein JA, Mhatre AN, Lalwani AK.* Detection of fungi in the nasal mucosa using PCR. *Laryngoscope* 2001, 111: 399-403.
20. *Khan DA, Cody DT 2nd, George TJ, Gleich GJ, Leiferman KM.* Allergic Fungal Sinusitis: an immunohistologic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106: 1096-101.
21. *Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al.* The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999, 74: 877-84.
22. *Moloney JR, Oliver RT.* HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol* 1980, 5: 183-9.
23. *Jacobs RL, Freda AJ, Culver WG.* Primary nasal polyposis. *Ann Allergy* 1983, 51: 500-5.
24. *Luxenberger W, Posch U, Berhold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D.* HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000, 257: 137-9.
25. *Wong D, Jordana G, Denburg J, Dolovich J.* Blood eosinophilia and nasal polyps. *Am J Rhinol* 1992, 6: 195-8.
26. *Moloney JR, Collins J.* Nasal polyps and bronchial asthma. *Br J Dis Chest* 1977, 71: 1-6.
27. *Πολυμενίδης Ζ.* Φυλογενετική εξέλιξη του ανθρώπου και ανοσιακή απάντηση. Στο Σεμινάριο Ανοσολογίας 1993 (11ος κύκλος). Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, Αθήνα, 1993: 165-9.

Αλληλογραφία:

Μ. Δανηλίδου-Ντινοπούλου
ΩΡΛ Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Μ. Daniilidou-Dinopoulou
ORL Department
Aristotle University
AHEPA Hospital
1, St. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Επίδραση ενδοεγκεφαλοκοιλιακής εγχύσεως κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου στην έκκριση κορτικοστερόνης και αλδοστερόνης σε κουνέλια*

Κ. Καλλαράς¹, Ν. Αγγελόπουλος¹, Μ. Καραμούζης²,
Ολ. Γκίμπα-Τζιαμπίρη¹

¹ Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Οι διαφωνίες σχετικά με την επίδραση του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) στα γλυκοκορτικοειδή και στα αλατοκορτικοειδή δεν έχουν επιλυθεί. Προς διερεύνηση της επιδράσεως του κεντρικώς εγχόμενου ANP στα επίπεδα κορτικοστερόνης και αλδοστερόνης πλάσματος χρησιμοποιήθηκαν 20 αρσενικά λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας (NZW). Οι μετρήσεις έγιναν σε “ακίνητοποιημένα εν εγρηγόρει” πειραματόζωα μία εβδομάδα μετά από την εμφύτευση μόνιμου ενδοεγκεφαλοκοιλιακού και μόνιμων ενδοσφαγιτιδικού (για αιμοληψίες) και ενδοκαρωτιδικού (για μέτρηση αρτηριακής πίεσεως) καθετήρων. Τα ζώα χωρίστηκαν σε δύο κύριες ομάδες: “ενυδατωμένη” (λήψη ύδατος ad libitum) και “αφυδατωμένη” (24ωρη στέρηση ύδατος πριν από τις αιμοληψίες για τους ορμονικούς προσδιορισμούς). Τα ζώα της κάθε ομάδας χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες των 5 ζώων. Αιμοληψίες έγιναν σε χρόνους 0 min (μάρτυρες) και 30, 60, 90, 120 min μετά από την ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση 25 μl είτε τεχνητού ENY (τENY) είτε 1 μg hANP σε τENY (25 μl). Οι συγκεντρώσεις της

κορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης του πλάσματος προσδιορίστηκαν με RIA. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με ANOVA επαναλαμβανομένων μετρήσεων (repeated measures ANOVA). Στην “αφυδατωμένα+τENY” ομάδα τα επίπεδα της κορτικοστερόνης ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p < 0,05$) ενώ της αλδοστερόνης οριακάς υψηλότερα ($p < 0,08$) από αυτά των άλλων ομάδων, οι οποίες δεν διέφεραν μεταξύ τους. Η αύξηση της κορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης στους αφυδατωμένους μάρτυρες δικαιολογείται από το συνδυασμένο stress της αφυδατώσεως και της “ακίνητοποιήσεως”. Η ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση ANP, στη συγκέντρωση που επιτεύχθηκε στην παρούσα μελέτη, δεν αναστέλλει την προκαλούμενη από αφυδάτωση αύξηση της κορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης σε “εν εγρηγόρει ακίνητοποιημένα” αφυδατωμένα NZW κουνέλια αλλά προφανώς τροποποιεί την αντίδραση της κορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης σε άλλα ερεθίσματα στην κατάσταση αφυδάτωσης.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 126 - 136.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτιδίον (ANP) είναι μια πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τους κόλπους της καρδιάς. Έχει ισχυρές διουρητικές

και νατριουρητικές δράσεις και την ικανότητα να ελαττώνει την αρτηριακή πίεση¹. Η οικογένεια των νατριουρητικών πεπτιδίων περιλαμβάνει τρία πεπτιδία: ANP, BNP και CNP, τα οποία χαρακτη-

* Η εργασία βραβεύθηκε στο 17ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, 11-13 Απριλίου 2002, Θεσσαλονίκη.

ρίζονται από διαφορετική χημική δομή². Το BNP απομονώθηκε αρχικά από εγκέφαλο χοίρου και είναι γνωστό ως *εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (Brain Natriuretic Peptide)*³. Το CNP (*C- Natriuretic Peptide*) είναι ένα σχετικά νέο πεπτίδιο με νατριουρητική δράση και ανευρίσκεται κυρίως στο ΚΝΣ². Επιπλέον, υπάρχουν τουλάχιστον τρεις κατηγορίες υποδοχέων για αυτά τα πεπτίδια: *ANP-A*, *ANP-B*, οι οποίοι είναι βιολογικά ενεργείς και ο υποδοχέας *C*, ο οποίος είναι ένας υποδοχέας κάθαρσης. Ο *ANP-B* είναι υποδοχέας ειδικός για το CNP, ο *ANP-A* διεγείρεται αποτελεσματικά και από το ANP και από το BNP, ενώ ο υποδοχέας *C* δεσμεύει και τα τρία νατριουρητικά πεπτίδια. Όλα τα πεπτίδια και οι υποδοχείς τους υπάρχουν στο ΚΝΣ των διαφόρων θηλαστικών και του ανθρώπου, αλλά οι περιοχές με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση είναι η AV3V περιοχή (προσθιοκοιλιακή περιοχή της 3ης κοιλίας), η βασική μέση μοίρα του υποθαλάμου, το εγκεφαλικό στέλεχος και τα περικοιλιακά (circumventricular) όργανα⁴. Αυτές οι περιοχές είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στον κεντρικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης καθώς και της ομοιοστασίας του ύδατος και ηλεκτρολυτών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το ANP εμπλέκεται στον έλεγχο αυτών των λειτουργιών ως νευροδιαβιβαστής⁵⁻⁸ αλλά και ως κυκλοφορούσα ορμόνη⁹.

Έχει βρεθεί ότι η κεντρική χορήγηση ANP μειώνει την αρτηριακή πίεση αλλά όχι την καρδιακή συχνότητα στους επίμυς^{10,11} και ελαττώνει την υπερτασική αντίδραση την οφειλόμενη σε ενδοεγκεφαλοκοιλιακή (EEK) έγχυση αγγειοτενσίνης-Π¹²⁻¹⁵ ή βαζοπρεσσίνης (ADH)¹⁶. Σε μερικές μελέτες εντούτοις υποστηρίζεται ότι το κεντρικά χορηγούμενο ANP δεν έχει καμία επίδραση στην καρδιαγγειακή ρύθμιση στους επίμυς¹⁷⁻²² ή στους σκύλους²³ ενώ σε άλλες αντίθετα ότι η κεντρική έγχυση ANP αυξάνει την καρδιακή συχνότητα²⁴ ή την αρτηριακή πίεση στους επίμυς²⁵ και στα πρόβατα²⁶.

Η παραγωγή γλυκοκορτικοειδών από τη σπηλιδοτή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων θεωρείται ότι δεν επηρεάζεται από το ANP^{27,28}. Ομοίως η EEK έγχυση ANP δεν έχει καμία προφανή επίδραση στην κορτικοστερόνη πλάσματος σε “εν εγρηγόρσει” μη ακινητοποιημένους επίμυς²⁹ ή στην κορτιζόλη πλάσματος* σε ενυδατωμένα και επί 24ωρο αφυδατωμένα πρόβατα³². Εντούτοις έχουν διαπι-

στωθεί και διεγερση³³ και αναστολή^{34,35} της παραγωγής γλυκοκορτικοειδών, καθώς επίσης και μείωση της αύξησης της κορτικοστερόνης πλάσματος μετά από κεντρικά εγχέομενη αγγειοτενσίνη II σε “εν εγρηγόρσει” μη ακινητοποιημένους επίμυς²⁹.

Όσον αφορά στα αλατοκορτικοειδή που παράγονται από τα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων, το ANP αναστέλλει *in vitro* την παραγωγή της αλδοστερόνης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II, την ACTH, τα K⁺, και το cAMP^{28,34,36-38}, ενώ αφήνει αμετάβλητη^{28,36} ή ελαττώνει^{27,37,38} τη βασική έκκριση της αλδοστερόνης. Η εφάπαξ έγχυση ANP σε ανθρώπους ελαττώνει την παραγωγή της κυκλοφορούσας αλδοστερόνης³⁹. Η EEK όμως έγχυση ANP σε αναισθητοποιημένους σκύλους⁴⁰ ή αναισθητοποιημένους επίμυς και μη αναισθητοποιημένα πρόβατα⁴¹ δεν επηρεάζει την αλδοστερόνη του πλάσματος. Αντίθετα η EEK χορήγηση ANP σε μη αναισθητοποιημένους ελεύθερα κινούμενους επίμυς αυξάνει την αλδοστερόνη του πλάσματος²².

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη τις αμφιβολίες που υπάρχουν σχετικά με τις δράσεις του κεντρικά εγχέομενου ANP στο καρδιαγγειακό σύστημα και το γεγονός ότι οι διαφωνίες για την επίδραση του ANP στα γλυκοκορτικοειδή και τα αλατοκορτικοειδή δεν έχουν επιλυθεί, ερευνήθηκε η επίδραση του EEK χορηγούμενου ANP στην αρτηριακή πίεση, στην καρδιακή συχνότητα και στα επίπεδα κορτικοστερόνης και αλδοστερόνης πλάσματος σε φυσιολογικά και σε, επί 24ωρο, αφυδατωμένα κουνέλια Νέας Ζηλανδίας (NZW). Χρησιμοποιήθηκαν τα κουνέλια, ως πειραματόζωα, προκειμένου να εδραιωθεί η γενική ρυθμιστική σημασία των παρών επιδράσεων του ANP από ενδείξεις που θα προκύψουν και σε άλλα, εκτός από τα προαναφερθέντα, είδη θηλαστικών. Επιπλέον, εφαρμόστηκε η στέρηση ύδατος δεδομένου ότι οι επενέργειες του κεντρικά χορηγούμενου ANP θεωρείται ότι εκδηλώνονται εντονότερα όταν τα ρυθμιζόμενα συστήματα ευρίσκονται σε διεγερση πριν από τη χορήγησή του¹⁸.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν 20 αρσενικά λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας (NZW), βάρους 3,44±0,53 Kg ΒΣ, τα οποία διατηρούνταν σε μεταλλικά συμάτινα κλουβιά και ελάμβαναν τροφή και νερό *ad libitum*. Η ημερήσια υπολογι-

* Στις γάτες, στους πιθήκους και στους ανθρώπους το κυριαρχούν κορτικοστεροειδές είναι η κορτιζόλη ενώ τα πουλιά, τα ποντίκια, οι επίμυες και τα κουνέλια εκκρίνουν σχεδόν αποκλειστικά κορτικοστερόνη^{30,31}. Για τον λόγο αυτόν σε πολλά σημεία της εργασίας χρησιμοποιείται η λέξη κορτιζόλη αντί για κορτικοστερόνη.

ζόμενη πρόσληψη NA^+ ήταν 23-30 mEq. Σε όλα τα ζώα εμφυτεύθηκε στη δεξιά πλάγια εγκεφαλική κοιλία (συντεταγμένες AP=0, L=+4mm, H = +5,5 mm σύμφωνα με τον στερεοταξικό άτλαντα των Sawyer και συν.⁴²) μόνιμος ΕΕΚ ασπίδος καθετήρας (βελόνη οσφρονωτιαίας παρακέντησης 19G της οποίας το μήκος περιοριζόταν μαζί με τον στυλεό της σε 6,5mm). Δύο μόνιμοι ενδοαγγειακοί καθετήρες (σιλικονισμένοι με Clear Silicone Duro® βρεφικοί ρινοαστρικοί ακτινοσκοπικοί καθετήρες 6CH που πληρούνται με ηπαρινισμένο φυσιολογικό ορό 1.000U/ml) εισήχθησαν, ένας στην αριστερή κοινή καρωτίδα σύμφωνα με τη μέθοδο των Jacobs και Adriaenssens⁴³ και άλλος στη δεξιά σφαγιτίδα φλέβα σύμφωνα με τη μέθοδο των Hall και συν.⁴⁴. Οι καθετήρες εξωτεριζούνταν και καθηλώνονταν στον αυχένα των ζώων με συρραφή. Όλοι οι χειρουργικοί χειρισμοί γίνονταν κατόπιν αναισθησίας με θειοπεντάλη (Pentothal®) (50 mg/kg Β.Σ.). Μετεγχειρητικά σε όλα τα ζώα γίνονταν εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 8mg δεξαμεθαζόνης (Decadron®) ως αποιδηματικού του εγκεφάλου καθώς και επί τριήμερον ενδομυϊκή χορήγηση 1.000.000 U/H πενικιλίνης G και 0,5 g/H στρεπτομυκίνης. Καθημερινά γινόταν εφάπαξ έκπλυση των καθετήρων με ηπαρινισμένο φυσιολογικό ορό (1.000 U/ml), με σκοπό την εξασφάλιση της βατότητάς τους.

Πέντε ημέρες μετά από τη χειρουργική διαδικασία τα κουνέλια χωρίστηκαν τυχαίως σε δύο κύριες ομάδες: “ενυδατωμένη ομάδα” με ad libitum λήψη ύδατος και “αφυδατωμένη” ομάδα που υποβλήθηκε σε 24ωρη στέρηση ύδατος (αλλά όχι και τροφής) πριν από τις καταγραφές της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας και τις αιμοληψίες για τον ορμονικό προσδιορισμό. Την 7η μετεγχειρητική ημέρα κάθε ομάδα διαιρέθηκε σε δύο υποομάδες 1 και 2 των πέντε ζώων. Όλοι οι επόμενοι χειρισμοί πραγματοποιήθηκαν ενώ τα κουνέλια βρισκόνταν σε “εργήγροση” μέσα σε αδιαφανές κιβώτιο ακινητοποιήσεως (restrain box). Μετά από αρχική περίοδο εγκλιματισμού 45 min, έγινε σε χρόνο 0min λήψη αίματος (3 ml) για τον προσδιορισμό της οσμωλικότητας του πλάσματος, της κορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης (τιμές ελέγχου). Αμέσως μετά, στα ζώα της υποομάδας 1 (5 “ενυδατωμένα” + 5 “αφυδατωμένα”) χορηγήθηκαν με ΕΕΚ έγχυση (με μικροσύριγγα Hamilton®) 25 μl τεχνητού εγκεφαλονωτιαίου υγρού (tENY), με την ίδια σύνθεση με αυτήν που χρησιμοποιήθηκε από τους Davson και συν.⁴⁵, ενώ στα ζώα της υποομάδας 2 (5 “ενυδατωμένα” + 5 “αφυδατωμένα”) έγινε έγχυση 1μg a-human ANP (hANP) (UCB® Laboratories-lot 4k1-VB700) σε 25 μl tENY. Οι επόμενες αιμοληψίες έγιναν σε χρόνους 30, 60, 90, 120 min. Προς αποφυγή ελαττώσεως του όγκου του αίματος με τις αιμοληψίες η αντικατάσταση του πρώτου δείγματος αίματος των 0min γινόταν αμέσως, με ενδοφλέβια χορήγηση ίσου όγκου αίματος που είχε συλλεγεί με άσπρες συνθήκες από το ίδιο ζώο την 5η μετεγχειρητική ημέρα και είχε διατηρηθεί με ACD (Acid Citrate Dextrose) στους 4°C. Η αντικατάσταση των επόμενων δειγμάτων αίματος (30, 60, 90, 120 min) γινόταν με εναιώρημα, σε φυσιολογικό ορό, ερυθρών που είχαν ληφθεί από τη φυγοκέντρηση κάθε προηγούμενου δείγματος αίματος. Το αίμα συλλεγόταν σε προψυχθέντα σωληνάκια και φυγοκεντρούνταν σε 1.040 g επί 15 min στους 4°C για τη λήψη πλάσματος προς μέτρηση της οσμωλικότητας (με την τεχνική της ελαττώσεως του σημείου πήξεως - Automatic Osmometer Knauer®) και της συγκέντρωσης της κορτικοστε-

ρόνης και της αλδοστερόνης με RIA. Το πλάσμα διαχωριζόταν αμέσως από τα ερυθρά και διατηρούνταν σε -20°C μέχρι τη μέτρηση με RIA. Όλα τα δείγματα αίματος για τη μέτρηση της οσμωλικότητας και τον ορμονικό προσδιορισμό συλλέγονταν την ίδια ώρα του 24ώρου (14.00-16.00).

Για τη μέτρηση της κορτικοστερόνης χρησιμοποιήθηκαν ^3H τυποποιημένα αντιδραστήρια (kits) της ICN Biomedicals® μετά από κατάλληλη τροποποίηση ως προς την απαιτούμενη ποσότητα πλάσματος (πλάσμα 30 μl αντί για 10 μl που απαιτούνται για τον προσδιορισμό κορτικοστερόνης επιμύων). Η ειδικότητα του αντιορού ήταν 100% για την κορτικοστερόνη. Για τη μέτρηση της αλδοστερόνης χρησιμοποιήθηκαν αντιδραστήρια της DPC® - USA με συντελεστή διακυμάνσεως για τη μέτρηση (inta-assay variation): 5,4%, συντελεστή διακυμάνσεως μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation): 8,1%, ευαισθησία: 16 pg/ml και ειδικότητα: 100%.

Ως παράμετροι του κυκλοφορικού συστήματος κατά τη διάρκεια του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ). Η ΜΑΠ υπολογίστηκε από την ολοκλήρωση του καρωτιδικού σφυγμογραφήματος το οποίο καταγράφηκε μέσω ενός μηχανοετατροπέα (transducer) πίεσης Gould P23XL σε ένα monitor καταγραφής ζωτικών σημείων (Physiocontrol® VSM4). Η ΚΣ υπολογίστηκε από το καρωτιδογράφημα ως η βασική συχνότητα της ανάλυσης του φάσματος ισχύος του. Οι ανωτέρω παράμετροι καταγράφονταν στον χρόνο 0min καθώς και 30, 60, 90, 120 min μετά από την ΕΕΚ έγχυση είτε tENY (“ενυδατωμένη” ομάδα) είτε hANP σε tENY (“αφυδατωμένη” ομάδα) ακριβώς πριν από την αιμοληψία για τον ορμονικό προσδιορισμό. Τα δεδομένα των καταγραφών διοχετεύονταν από το VSM4 μέσω ενός 14-bit αναλογοψηφιακού μετατροπέα 8-καναλιών (8-channel 14-bit A/D converter) σε ένα H/Y (PC 80486 IBM-συμβατό) διαμέσου σειριακής (RS-232) επικοινωνίας με τη βοήθεια ενός προγράμματος λογισμικού που αναπτύχθηκε συγκεκριμένα για τις ανάγκες του πειράματος. Αυτό το πρόγραμμα περιλαμβάνει τμήματα για: i) την καθοδήγηση του μετατροπέα A/D να εκτελέσει τη δειγματοληψία δεδομένων σε μια επιθυμητή συχνότητα (μέχρι 1kHz ανά κανάλι) και να τα αποθηκεύσει σε ψηφιακή μορφή, ii) τον υπολογισμό της ΜΑΠ μέσω της ολοκλήρωσης του ψηφιοποιημένου καρωτιδογραφήματος, iii) το φιλτράρισμα των ψηφιοποιημένων δεδομένων με ζωνοδιαβατό φίλτρο (band-pass filter), iv) την εκτίμηση της κύριας συχνότητας (μέγιστη συχνότητα εύρους) του φάσματος ισχύος του καρωτιδογραφήματος χρησιμοποιώντας τον ταχύ μετασχηματισμό Fourier (FFT)⁴⁶.

Μετά από το τέλος του πειράματος τα ζώα θυσιάστηκαν με ενδοκαρδιακή έγχυση διαλύματος 10% φορμαλδεΐδης υπό αναισθησία με θειοπεντάλη και η σωστή θέση του καθετήρα μέσα στην κοιλία ελέγχθηκε με την έγχυση κυανού του Evans μέσα στο κοιλιακό σύστημα και την εμφάνιση της χρωστικής από το τμήμα του Magendie.

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA) [που ακολουθήθηκε από τη δοκιμασία Newman - Keuls όταν το F ήταν στατιστικά σημαντικό (ΣΣ)] και με το t-test. Το t-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των ομάδων μεταξύ τους σε χρόνο 0min. Τυχασιοποιημένο πλήρες σχέδιο ομάδων (randomized complete block design), στο οποίο οι ομάδες ήταν τα πειραματόζωα και οι παρεμβάσεις ήταν οι επανειλημμένες με-

τρήσεις, χρησιμοποιήθηκε για συγκρίσεις εντός της ομάδας, όπου ήταν κατάλληλο. Η “βήμα προς βήμα παλινδρόμηση” (stepwise regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της «συμβολής» της ωσμωλικότητας, της ΚΣ και της ΜΑΠ στην κορτικοστερόνη και στην αλδοστερόνη. Οι τιμές των παραμέτρων αυτών χρησιμοποιήθηκαν εν προκειμένω συνολικά, ανεξάρτητα από την κατάσταση υδατώσεως του ζώου και ανεξάρτητα από την ΕΕΚ εγγεόμενη ουσία. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος NCSS.

Το πρωτόκολλο της πειραματικής μελέτης εγκρίθηκε από την Τοπική Επιτροπή Δεοντολογίας (Δ/ση Κτηνιατρικής Ν. Θεσ/νίκης) δεδομένου ότι ήταν σύμφωνο με τις διατάξεις του Π.Δ. 160/91, το οποίο στηρίζεται στην Οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα: Οι τιμές της ΜΑΠ και ΚΣ ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) των τεσσάρων πειραματικών ομάδων για κάθε χρόνο καταγραφής εμφανίζονται στους **πίνακες 1 και 2** αντίστοιχα. Σε χρόνο 0min οι τιμές ΜΑΠ και της ΚΣ στις “ενυδατωμένες” και στις “αφυδατωμένες” ομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά (t-test). (Προκλήθηκε μόνο μη ΣΣ αύξηση της ΚΣ κατά 9,9% και μη ΣΣ ελάττωση της ΑΠ κατά 4,95%). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι στον χρόνο 0min όλα τα πειραματόζωα (n=20) ανήκουν στατιστικά στον ίδιο πληθυσμό και επομένως μπορούν να αναδιαταχθούν σε δύο ομάδες: “τΕΝΥ” (5 “ενυδατωμένα”+τΕΝΥ και 5 “αφυδατωμένα”+τΕΝΥ) και “ΑΝΡ” (5 “ενυδατωμένα”+hΑΝΡ και 5 “αφυδατωμένα”+hΑΝΡ) σύμφωνα με τον παράγοντα “εγγε-

όμενη ουσία”. Το t-test μεταξύ των τιμών της ΜΑΠ και μεταξύ εκείνων της ΚΣ που καταγράφηκαν από τα ζώα των ομάδων “τ-ΕΝΥ” και “ΑΝΡ” σε 0 min αποκάλυψε μη στατιστικά σημαντική διαφορά. Η ANOVA επανειλημμένων μετρήσεων αποκάλυψε επίσης μη στατιστικά σημαντική επίδραση της εγγεόμενης ουσίας στις τιμές της ΜΑΠ και της ΚΣ ανεξάρτητα από τον χρόνο καταγραφής καθώς επίσης και μη στατιστικά σημαντική επίδραση του χρόνου καταγραφής ανεξάρτητα από την πειραματική ομάδα (“τΕΝΥ” ή “hΑΝΡ”).

Ωσμωλικότητα: Οι τιμές της ωσμωλικότητας του πλάσματος ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) εμφανίζονται στον **πίνακα 3**. Η ωσμωλικότητα του πλάσματος παρουσίασε μια αύξηση κατά 1,5% στα κουνέλια με 24ωρη στέρηση ύδατος σε σύγκριση με αυτήν των ενυδατωμένων, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η ΕΕΚ χορήγηση του ΑΝΡ δεν επηρέασε την ωσμωλικότητα.

Κορτικοστερόνη: Τα επίπεδα κορτικοστερόνης πλάσματος εμφανίζονται στην **εικόνα 1**. Η στέρηση ύδατος προκάλεσε κατά 1,5 φορές (143%) στατιστικά σημαντική αύξηση (ΣΣ) (t-test, $t_{(3,16)} = 4,52$, $p < 0,001$) των τιμών της κορτικοστερόνης της “αφυδατωμένης” ομάδας σε 0min σε σύγκριση με αυτές της “ενυδατωμένης” ομάδας. Η ANOVA επανειλημμένων μετρήσεων αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική ($F_{(3,16)} = 3,65$, $p < 0,05$) επίδραση του συνδυασμού της “κατάστασης υδάτωσης” (ενυδάτωση ή αφυδάτωση) και της “εγγεόμενης ουσίας” (τΕΝΥ ή hΑΝΡ) ανεξάρτητα από τον χρόνο

Πίνακας 1. Μέσες τιμές ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) της μέσης αρτηριακής πίεσεως (ΜΑΠ) σε mmHg στις τέσσερις πειραματικές ομάδες

Πειραματική ομάδα	Χρόνος καταγραφής		Μετά από ΕΚΚ χορήγηση			
	Πριν από ΕΕΚ χορήγηση	30 min	60 min	90 min	120 min	
Ενυδατωμένα +τΕΝΥF	80 ± 4	74 ± 4	82 ± 5	81 ± 3	79 ± 2	
Ενυδατωμένα +hΑΝΡ	82 ± 3	80 ± 4	82 ± 4	82 ± 4	86 ± 4	
Αφυδατωμένα +τΕΝΥ	81 ± 3	75 ± 6	79 ± 4	81 ± 3	77 ± 3	
Αφυδατωμένα +hΑΝΡ	73 ± 5	72 ± 4	72 ± 4	73 ± 5	72 ± 4	

Πίνακας 2. Μέσες τιμές ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) καρδιακής συχνότητας (παλμοί/min) στις τέσσερις πειραματικές ομάδες

Πειραματική ομάδα	Χρόνος καταγραφής		Μετά από ΕΚΚ χορήγηση			
	Πριν από ΕΕΚ χορήγηση	30 min	60 min	90 min	120 min	
Ενυδατωμένα +τΕΝΥF	211 ± 10	191 ± 11	220 ± 16	227 ± 23	220 ± 14	
Ενυδατωμένα +hΑΝΡ	235 ± 18	230 ± 24	252 ± 23	250 ± 17	270 ± 10	
Αφυδατωμένα +τΕΝΥ	246 ± 21	245 ± 21	248 ± 22	265 ± 19	270 ± 23	
Αφυδατωμένα +hΑΝΡ	244 ± 24	245 ± 22	253 ± 20	265 ± 18	260 ± 18	

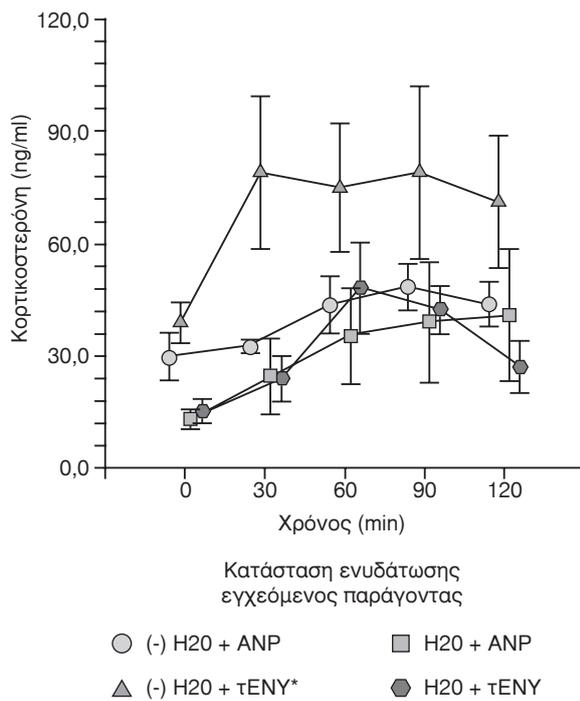
Πίνακας 3. Μέσες τιμές ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) ωσμωλικότητας (mOsm/l) στις τέσσερις πειραματικές ομάδες

Πειραματική ομάδα	Πριν από ΕΕΚ χορήγηση	Πειραματική ομάδα	Χρόνος αιμοληψίας Μετά από ΕΕΚ χορήγηση			
			30 min	60 min	90 min	120 min
Ενυδατωμένα	294,20±9,90	Ενυδατωμένα +τΕΝΥ	285,11±17,63	294,46±9,42	290,03±6,24	286,59±4,67
		Ενυδατωμένα +hANPF	292,98±5,65	305,28±9,47	287,82±5,38	307,25±12,42
Αφυδατωμένα	298,64±6,64	Αφυδατωμένα +τΕΝΥ	288,55±5,42	286,60±2,05	284,13±9,47	304,06±7,01
		Αφυδατωμένα +hANP	299,14±10,06	290,52±11,09	298,89±3,41	309,96±4,46

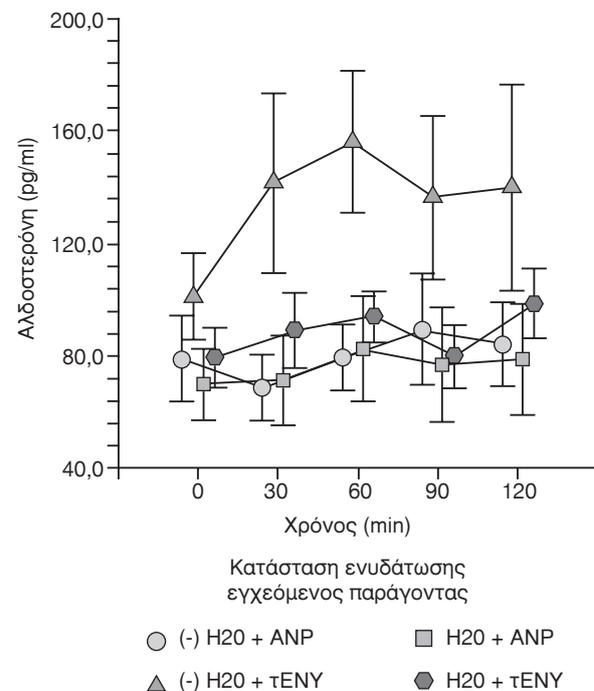
αιμοληψίας. Πιό συγκεκριμένα τα επίπεδα κορτικοστερόνης πλάσματος στην ομάδα “αφυδατωμένα + τΕΝΥ” ήταν σημαντικά υψηλότερα (δοκιμασία Newman-Keuls, $p < 0,05$) απ’ ό,τι σε κάθε μία από τις άλλες ομάδες (“αφυδατωμένα+hANP”, “ενυδατωμένα+τΕΝΥ”, “ενυδατωμένα+hANP”). Τα επίπεδα κορτικοστερόνης πλάσματος σε κάθε μία από αυτές τις ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους (δοκιμασία Newman-Keuls, $p < 0,05$). Η ANOVA αποκάλυψε επίσης σημαντική ($F_{(4,12)} = 7,06$, $p < 0,0001$) επίδραση του χρόνου αιμοληψίας ανεξάρτητα από την πειραματική ομάδα. Πιό συγκεκριμένα η μέση τιμή κορτικοστερόνης πλάσματος σε όλους τους χρόνους (30-120 min) ήταν σημαντικά υψηλότερη (δοκιμασία Newman-Keuls,

$p < 0,05$) απ’ ό,τι στον χρόνο 0 min.

Αλδοστερόνη: Τα επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος φαίνονται στην *εικόνα 2*. Η στέρηση ύδατος προκάλεσε οριακή ($t_{(18)} = 1,1947$, $p = 0,07$) αύξηση κατά 20,7% των τιμών της αλδοστερόνης της “αφυδατωμένης” ομάδας σε 0min σε σύγκριση με αυτές της “ενυδατωμένης” ομάδας. Η ANOVA επανειλημμένων μετρήσεων αποκάλυψε ότι οι τιμές της αλδοστερόνης στην ομάδα “αφυδατωμένα +τΕΝΥ” ήταν οριακώς υψηλότερη ($F_{(3,16)} = 2,68$, $p = 0,08$) απ’ ό,τι στις άλλες ομάδες (“αφυδατωμένα+hANP”, “ενυδατωμένα + τΕΝΥ”, “ενυδατωμένα+hANP”) οι οποίες δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους. Η ANOVA αποκάλυψε επίσης μια οριακή ($F_{(4,12)} = 2,22$, $p = 0,076$) επίδραση του χρόνου αιμοληψίας ανεξάρτητα από την πειραματική ομάδα, με τη μέση τιμή αλδοστερόνης πλάσματος οριακά υψηλότερη στους χρόνους (30-120 min) απ’



Εικ. 1. Μέσες τιμές κορτικοστερόνης πλάσματος ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) στις τέσσερις πειραματικές ομάδες. Ο αστερίσκος δείχνει στατιστικά σημαντική ($F_{(3,16)} = 3,65$, $p < 0,05$) διαφορά της “αφυδατωμένα +τΕΝΥ” ομάδας σε σχέση με τις άλλες ομάδες.



Εικ. 2. Μέσες τιμές ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) αλδοστερόνης πλάσματος στις τέσσερις πειραματικές ομάδες.

ό,τι στον χρόνο 0 min.

Η “βήμα προς βήμα παλινδρόμηση” (stepwise regression analysis) έδειξε ότι: από τους παράγοντες ωσμωλικότητα, ΚΣ και ΜΑΠ, ανεξάρτητα “συμβάλλει” στην κορτικοστερόνη μόνο η ωσμωλικότητα ($R^2 = 0,187$, $p=0,0001$) ενώ στην αλδοστερόνη μόνο η ΜΑΠ ($R^2 = 0,0453$, $p=0,03$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα: Οι επιδράσεις του “κεντρικά” χορηγούμενου ANP στην αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα έχουν μελετηθεί εκτενώς σε αναισθητοποιημένους ή “εν εγρηγόρσει” επίμυς, φυσιολογικούς ή υπερτασικούς καθώς επίσης και σε σκύλους και σε πρόβατα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η 24ωρη στέρηση ύδατος δεν είχε επιπτώσεις στην ΜΑΠ και στην ΚΣ σε “εν εγρηγόρσει” ακινητοποιημένα αρσενικά κουνέλια NZW. Αυτά είναι σύμφωνα με τα συμπεράσματα των Tapani και συν.⁴⁷ οι οποίοι δεν παρατήρησαν μεταβολή στην αρτηριακή πίεση και στην ΚΣ σε NZW κουνέλια μετά από 48ωρη στέρηση ύδατος. Η μη επίδραση του EEK χορηγούμενου hANP στην αρτηριακή πίεση και στην ΚΣ επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών σε “εν εγρηγόρσει” νορμοτασικούς επίμυς^{17-20,22} καθώς επίσης και σε “εν εγρηγόρσει” σκύλους²³ και πρόβατα^{41,48}.

Ωσμωλικότητα: Οι Tapani και συν.⁴⁷ αναφέρουν στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 7,3% στην ωσμωλικότητα του πλάσματος σε NZW κουνέλια μετά από 48ωρη στέρηση ύδατος. Η παρατηρούμενη στα δικά μας αποτελέσματα διαφορά (1,5% μη στατιστικά σημαντική αύξηση) θα μπορούσε να αποδοθεί στη βραχύτερη (24ωρη) περίοδο στέρησης ύδατος που εφαρμόστηκε (στην εργασία μας αποφεύχθηκε η 48ωρη στέρηση ύδατος επειδή η αρχική δοκιμαστική της εφαρμογή προκάλεσε υψηλή θνητότητα των κουνελιών, ως συνέπεια της αφυδάτωσης). Η EEK χορήγηση ANP δεν προκάλεσε μεταβολή στην ωσμωλικότητα του πλάσματος στα NZW κουνέλια. Το εύρημά μας αυτό ευρίσκεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των Doczi και συν.⁴⁹ στους επίμυς, των Matthews και Parrott³² στα πρόβατα και των Shogi και συν.⁴⁰ σε αναισθητοποιημένους σκύλους σε παρόμοια πειράματα. Οι Parkes και συν.²⁶ όμως επέτυχαν να προκαλέσουν στατιστικά σημαντική αύξηση της ωσμωλικότητας του πλάσματος σε πρόβατα μετά από συνεχή EEK χορήγηση ANP επί 24ωρο. Η αύξηση

αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στη διουρητική δράση του κεντρικώς εγχεόμενου ANP και κυρίως στη μακρά διάρκεια της έγχυσης του.

Κορτικοστερόνη: Η επίδραση του ANP στην έκλυση γλυκοκορτικοειδών είναι είτε διεγερτική είτε κατασταλτική, ενώ έχει αναφερθεί επίσης και έλλειψη επίδρασης⁵⁰. Αυτές οι διαφορετικές επενέργειες του ANP μπορεί να οφείλονται στην ιδιομορφία των ζωικών ειδών ή/και στη δόση που χορηγήθηκε. Τα δεδομένα από τους ανθρώπους είναι επίσης συγκρουόμενα. Οι Cody και συν.⁵¹ και οι Weidmann και συν.⁵² και οι δύο κατέδειξαν μια μέτρια παρεμπόδιση της εκλύσεως κορτιζόλης πλάσματος από το ANP. Εντούτοις άλλοι ερευνητές έχουν καταλήξει σε διαφορετικά ευρήματα^{53,54}.

Οι Itoh και συν.²⁹ έχουν αποδείξει ότι η EEK έγχυση ANP στους “εν εγρηγόρσει” μη ακινητοποιημένους επίμυς αναστέλλει την έκλυση κορτικοστερόνης που διεγείρεται από την “κεντρική” αγγειοτενσίνης αλλά δεν έχει επιπτώσεις στα βασικά επίπεδα κορτικοστερόνης. Επιπλέον οι Matthews και Parrott³² έδειξαν ότι η EEK έγχυση ANP σε πρόβατα ενυδατωμένα καθώς και σ’ αυτά που υποβλήθηκαν σε 24ωρη στέρηση ύδατος δεν είχε επιπτώσεις στα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος.

Στη μελέτη μας τα βασικά επίπεδα κορτικοστερόνης πλάσματος βρέθηκαν να είναι μέσα στα όρια (25 ± 8 ng/ml.) που αναφέρθηκαν από άλλους ερευνητές⁵⁵. Επιπλέον τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η αφυδάτωση οδήγησε σε κατά 1,5 φορές αύξηση (143%) των επιπέδων κορτικοστερόνης πλάσματος και ότι η EEK χορήγηση $1 \mu\text{g}$ (= 325 pmoles) hANP ανέστειλε στην αφυδατωμένη πειραματική ομάδα (“αφυδατωμένα + hANP”) τα αυξημένα επίπεδα κορτικοστερόνης που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου (“αφυδατωμένα + tENY”). Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με τα προηγουμένως αναφερθέντα αποτελέσματα των Itoh και συν.²⁵ στους “εν εγρηγόρσει” μη ακινητοποιημένους επίμυς και επιβεβαιώνουν τη δήλωση των Itake και συν.¹⁸ ότι οι επενέργειες του κεντρικά χορηγούμενου ANP είναι εντονότερες όταν τα ρυθμιζόμενα συστήματα ευρίσκονται σε διέγερση πριν από τη χορήγηση του ANP. Εντούτοις η δόση του hANP που χρησιμοποιήθηκε από μας υπολογιζόμενη ανά kg ΒΣ (85 pmoles/kg ΒΣ) ήταν πολύ μικρότερη από αυτή που χρησιμοποιήθηκε από τους Itoh και συν. (162,5 - 8125 pmoles/kg ΒΣ). Τα συμπεράσματά μας έρχονται σε αντίθεση με εκείνα των Matthews και Parrott³² σε επί 24ωρο-αφυδατωμένα πρόβατα στα

οποία η ΕΕΚ χορήγηση ANP δεν είχε επιπτώσεις στα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος αν και η δόση ANP που χρησιμοποιήσαν ήταν φαρμακολογική. Αυτή η αντίθεση μπορεί να οφείλεται στη διαφορά των ζωικών ειδών.

Αλδοστερόνη: Το ANP αναστέλλει *in vitro* την παραγωγή της αλδοστερόνης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II, την ACTH, τα K^+ , και το cAMP^{28,34,36-38}, ενώ αφήνει αμετάβλητη^{28,36} ή ελαττώνει^{27,37,38} τη βασική έκκριση της αλδοστερόνης. Ο λόγος της διαφοράς στη βασική απελευθέρωση της αλδοστερόνης είναι άγνωστος και πιθανόν να οφείλεται στο ισοζύγιο νατρίου στα πειραματόζωα από τα οποία ελήφθησαν τα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης. Η συστηματική χορήγηση α-hANP (0,05 μg/kg/min) σε αναισθητοποιημένα κουνέλια⁵⁶ προκαλεί ελάττωση της αλδοστερόνης πολύ μεγαλύτερης διάρκειας σε σχέση με τη ρενίνη του πλάσματος. Παρομοίως σε “εν εγρηγόρσει” ενυδατωμένα κουνέλια η συστηματική χορήγηση ANP με ρυθμό 15 pmol/min/kg ΒΣ για 15min αναστέλλει τη διεγερόμενη από την αγγειοτενσίνη II αλδοστερόνη, ενώ σε αφυδατωμένα ελαττώνει την αλδοστερόνη αλλά όχι την κορτικοστερόνη⁵⁷. Η εφάπαξ έγχυση ANP σε ανθρώπους ελαττώνει επίσης την παραγωγή της κυκλοφορούσας αλδοστερόνης³⁹. Η ΕΕΚ όμως έγχυση α-hANP σε δόση 2,6 pmol/kg/min για 30 min σε αναισθητοποιημένους σκύλους⁴⁰ δεν μεταβάλλει τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος καθώς και τα επίπεδα της αλδοστερόνης. Αντίθετα η ΕΕΚ έγχυση ANP-III σε αναισθητοποιημένους επίμυς και μη αναισθητοποιημένα πρόβατα⁴¹, των οποίων η δίαιτα δεν περιέχει NaCl, προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος, ενώ δεν επηρεάζει την αλδοστερόνη. Η ΕΕΚ όμως χορήγηση ANP σε δόσεις 1 ng, 100 ng και 1 μg σε μη αναισθητοποιημένους ελεύθερα κινούμενους επίμυς, με ετερόπλευρη νεφρεκτομή, αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος, της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης του πλάσματος²².

Στη μελέτη μας τα βασικά επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος βρέθηκαν να είναι μέσα στα όρια (27 ± 9 pg/ml έως 99 ± 23 pg/ml) που αναφέρθηκαν από άλλους ερευνητές^{58,59}. Επιπλέον τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η αφυδάτωση οδήγησε σε κατά 20,7% οριακή αύξηση των επιπέδων αλδοστερόνης πλάσματος και ότι η ΕΕΚ χορήγηση 1μg (=325 pmoles) hANP ανέστειλε στην αφυδατωμένη πειραματική ομάδα (“αφυδατωμένα + hANP”) τα οριακά αυξημένα επίπεδα

αλδοστερόνης που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου (“αφυδατωμένα+τENY”). Τα συμπεράσματά μας έρχονται σε αντίθεση με εκείνα των Shoji και συν.⁴⁰ σε αναισθητοποιημένους σκύλους στους οποίους η ΕΕΚ χορήγηση ANP δεν είχε επιπτώσεις στα επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος, ίσως γιατί η δόση ANP που χρησιμοποιήσαν ήταν μικρότερη (2,6 pmol/kg/min για 30 min=78 pmoles/kg ΒΣ) από τη δική μας (85 pmoles/kg ΒΣ). Τα συμπεράσματά μας έρχονται επίσης σε αντίθεση με εκείνα των Rohmeiss και συν.²² οι οποίοι χρησιμοποίησαν ίδια με τη δική μας δόση ANP (1 μg) για ΕΕΚ χορήγηση σε μη αναισθητοποιημένους ελεύθερα κινούμενους επίμυς, με ετερόπλευρη νεφρεκτομή, και παρατήρησαν αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος, της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης του πλάσματος. Αυτή η αντίθεση μπορεί να οφείλεται στη διαφορά των ζωικών ειδών.

Ο πιθανός τόπος δράσεως του ΕΕΚ χορηγούμενου ANP που προκαλεί καταστολή των επιπέδων της κορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης μπορεί να είναι στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση. Το ANP εγγεόμενο ΕΕΚ είναι απίθανο να καταστέλλει τα επίπεδα της κορτικοστερόνης ή της αλδοστερόνης πλάσματος από διαρροή στη συστηματική κυκλοφορία και δράση στα επινεφρίδια, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί⁶⁰ πως το ANP πλάσματος δεν μεταβάλλεται μετά από ΕΕΚ έγχυση 1μg hANP.

Το κεντρικά χορηγούμενο ANP μειώνει τα αυξημένα από στέρηση ύδατος επίπεδα ADH σε “εν εγρηγόρσει” επίμυς¹⁸ και πρόβατα^{32, 48}. Επειδή είναι γνωστό ότι η ADH διεγείρει την έκκριση φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και επιτείνει τη δραστηριότητα της εκλυτικής ορμόνης της φλοιοτρόπου (CRH)⁶¹ είναι πιθανό ότι, στη μελέτη μας, η πρόληψη της αύξησης κορτικοστερόνης πλάσματος στην αφυδατωμένη κατάσταση από την ΕΕΚ χορήγηση ANP να οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, σε αναστολή της έκκρισης ADH σε υποθαλαμικό επίπεδο. Η υπόθεση ενισχύεται από το γεγονός ότι η “βήμα προς βήμα παλινδρόμηση” έδειξε ότι στην κορτικοστερόνη “συμβάλλει” μόνο η ωσμωλικότητα της οποίας η μεταβολή και μόνο κατά 1-2% είναι αρκετή⁶² για να προκαλέσει μεταβολές της εκλύσεως της ADH. Στη μελέτη μας η ωσμωλικότητα αυξήθηκε κατά 1,5%.

Η υπόφυση είναι μια άλλη πιθανή περιοχή επενέργειας του ANP, δεδομένου ότι η αναστολή της διεγερόμενης από την αφυδάτωση και τον πε-

ριορισμό στο κιβώτιο ακινητοποίησης έκλυσης της ACTH θα μπορούσε επίσης να συμβάλει στην καταστολή της παραγωγής των γλυκοκορτικοειδών και των αλατοκορτικοειδών. Έχει αναφερθεί ότι το ANP μπορεί να αναστείλει την έκλυση ACTH σε καλλιέργειες υποφυσιακών κυττάρων επιμύων^{61,63,64}. Επιπλέον οι King και Baertschi⁶¹ βρήκαν ότι η φυσιολογική δόση ANP που προκαλεί αυτήν την καταστολή της (διεγερδόμενης από την CRH) ACTH είναι μεταξύ 10 και 1000 pmoles. Η δόση του ANP που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας είναι 325 pmoles (=1 μg). Επιπλέον έχει δειχθεί ότι το ANP εμποδίζει την αύξηση της ACTH που προκαλείται από την αιμορραγία στους επίμυς⁶⁵ και στα πρόβατα⁶⁶. Εντούτοις έχουν αναφερθεί επίσης έλλειψη μεταβολής της ACTH μετά από EEK χορήγηση ANP σε “εν εγρηγόρσει” πρόβατα²⁶ καθώς επίσης και μικρή αλλά σταθερή άνοδος της ACTH μετά χορήγηση ANP σε αρδευόμενο σύστημα υποφυσιακών κυττάρων επιμύων⁶⁷.

Ως προς τη διέγερση της παραγωγής αλδοστερόνης, στη μελέτη μας θεωρείται πιθανότερη η επίδραση διά μέσου της ACTH, λόγω του stress της αφυδατώσεως και της ακινητοποίησης στο κιβώτιο ακινητοποίησης. Αν και η “βήμα προς βήμα παλινδρόμηση” έδειξε ότι στην αλδοστερόνη “συμβάλλει” μόνο η μέση αρτηριακή πίεση, η μη ΣΣ μεταβολή της αρτηριακής πίεσης από την αφυδάτωση καθιστά απίθανη τη διέγερση της παραγωγής αλδοστερόνης διά μέσου του μηχανισμού πτώσεως της αρτηριακής πίεσης και της παραγωγής αγγειοτενσίνης.

Η δόση του EEK χορηγούμενου hANP (1μg = 325 pmoles) που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας είναι παρόμοια με αυτήν που χρησιμοποιήθηκε από τους Steardo και Nathanson⁶⁸ οι οποίοι χορήγησαν rANP σε NZW κουνέλια σε συνεχή EEK έγχυση με ρυθμό 30 pmoles/l επί 10 min (= 300 pmoles) και παρατήρησαν ελάττωση του ρυθμού παραγωγής του ENY κατά μέσον όρο κατά 53,3 ± 6,9 %, με έναρξη της επίδρασης του ANP από τα 20 min μετά. Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με την παρατήρηση των Levin και συν.¹⁰ ότι η επίδραση του EEK χορηγούμενου ANP αρχίζει από 20 min και μετά δικαιολογεί, στη μελέτη μας, την επιλογή των χρόνων καταγραφής και αιμοληψίας.

Τελικά πρέπει να υπογραμμιστεί ότι αν και η χρήση της EEK χορήγησης του ANP για τη διερεύνηση της κεντρικής επίδρασης αυτού του πεπτιδίου έχει μελετηθεί εκτενώς στο παρελθόν, η ανακάλυψη άλλων νατριουρητικών πεπτιδίων που δρουν

στο ΚΝΣ (BNP και ιδιαίτερα CNP που είναι το βασικό “εγκεφαλικό” νατριουρητικό πεπτίδιο) καθιστά την ερμηνεία τέτοιων μελετών πολύπλοκη.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι:

1. Η 24ωρη στέρηση ύδατος οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της κορτικοστερόνης (κατά 143%) και σε οριακή της αλδοστερόνης (κατά 20,7%) στον χρόνο 0min.

2. Η ΣΣ αύξηση των επιπέδων της κορτικοστερόνης και η οριακή αύξηση των επιπέδων της αλδοστερόνης από τα 30 έως τα 120 min στην “αφυδατωμένα +τENY” ομάδα θα μπορούσε ενδεχομένως να οφείλεται στο συνδυασμένο stress της αφυδάτωσης και του περιορισμού στο κιβώτιο ακινητοποίησης και δεν θα μπορούσε να αποδοθεί στις μεταβολές της ωσμωλικότητας του πλάσματος ή της αρτηριακής πίεσης, δεδομένου ότι αυτές παρέμειναν σχετικά σταθερές κατά τη διάρκεια του πειράματος.

3. Το “κεντρικά” χορηγούμενο hANP σε φυσιολογική και όχι φαρμακολογική δόση (1 μg = 325 pmoles) αναστέλλει (αλλά δεν ελαττώνει) στην “αφυδατωμένα+ANP” ομάδα την αύξηση της κορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης που παρατηρείται στους αντίστοιχους μάρτυρες (“αφυδατωμένα + τENY”).

Τελικά, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι το κεντρικά χορηγούμενο ANP, στη συγκέντρωση που επιτεύχθηκε, δεν επηρεάζει την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα σε “εν εγρηγόρσει” ακινητοποιημένα και με 24ωρη στέρηση ύδατος NZW κουνέλια ούτε ελαττώνει την αντίδραση της κορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης στην αφυδάτωση, αλλά προφανώς τροποποιεί την αντίδρασή τους σε άλλα ερεθίσματα στην κατάσταση αφυδατώσεως. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι το εγκεφαλικό ANP μπορεί να έχει ανασταλτική επίδραση στην έκκριση της κορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης όταν έχει προηγηθεί διέγερση της εκκρίσεώς τους.

ABSTRACT

Kallaras C, Angelopoulos N, Karamouzis M, Guiba-Tziampiri O. Effects of intracerebroventricular administration of atrial natriuretic peptide (ANP) on plasma corticosterone and aldosterone levels in rabbits. Hell Iatr 2002, 68: 126 - 136.

In order to investigate the effects of centrally administered Atrial Natriuretic Peptide (ANP) on

plasma corticosterone and aldosterone levels, 20 male New Zealand White (NZW) rabbits were used. Measurements were made on restrained conscious animals one week after the implantation of an indwelling intracerebroventricular (icv) cannula and two indwelling intravascular catheters (intracarotid and intrajugular). Animals were classified into two main groups, those with water available ad libitum ("euhydrated" group) and those who were dehydrated for 24h ("dehydrated" group) before blood pressure and heart rate recordings and blood sampling for hormonal determination. Each group's individuals were divided into two subgroups of five animals each. Blood samples were collected at 0 min (control) and 30, 60, 90, 120 min following icv administration of 25 μ l of either artificial cerebrospinal fluid (aCSF) (subgroups "aCSF") or human (h) ANP (1 μ g) in aCSF (25 μ l) (subgroups "hANP"). Blood pressure and heart rate were also recorded at the same times. Plasma corticosterone and aldosterone concentrations were determined by RIA. The results were analysed by ANOVA. Blood pressure and heart rate values were unaffected by water deprivation or by ANP administration. Mean plasma corticosterone levels at all times (30-120 min) were significantly higher ($p < 0.001$) than at 0 min time. Plasma corticosterone levels in the "dehydrated+aCSF" group were significantly higher ($p < 0.05$) than in each of the other groups ("dehydrated+hANP", "euhydrated+aCSF", "euhydrated+hANP"). Plasma corticosterone levels in each of those other groups did not differ significantly from one another. Dehydration resulted in a tendency of increase in aldosterone levels ($p < 0.07$) and icv administration of hANP tendend to prevent ($p < 0.08$) in "dehydrated +hANP" experimental group the increase in aldosterone levels observed in the control "dehydrated+aCSF" group from 30 to 120 min. The increase of corticosterone and aldosterone in the control dehydrated groups could possibly be due to the combined stress stimulus of dehydration and restriction in the restrain box. These results indicate that centrally administered ANP, at the concentration achieved in the present study, neither affects blood pressure and heart rate in conscious restrained euhydrated and 24h-dehydrated NZW rabbits nor decreases the corticosterone and aldosterone response to dehydration, but does apparently modulate corticosterone and aldosterone responses to other stimuli in the dehydrated state. In conclusion, the results of this study confirm that brain ANP

may have an inhibitory effect on stimulated corticosterone and aldosterone release.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Atlas SA*. Atrial natriuretic factor: renal and systemic effects. *Hosp. Pract* 1986, 21(7): 67-77.
2. *Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H*. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem. Biophys Res Commun* 1990, 168: 863 -70.
3. *Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H*. A new natriuretic peptide in the porcine brain. *Nature (Lond.)* 1988, 332: 78-81.
4. *Imura H, Nakao K, Itoh H*. The natriuretic peptide system in the brain: implications in the central control of cardiovascular and neuroendocrine functions. *Front Neuroendocrinol* 1992, 13(3): 217-49.
5. *Kawata M, Nakao K, Morii N, et al*. Atrial natriuretic polypeptide: topographical distribution in the rat brain by radioimmunoassay and immunohistochemistry. *Neuroscience* 1985, 16: 521-46.
6. *Morii N, Nakao K, Sugawara A, et al*. Occurrence of atrial natriuretic polypeptide in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1985, 127: 413-9.
7. *Standaert DG, Saper CB, Needleman P*. Atriopeptin: Potent hormone and potential neuromediator. *Trends Neurosci* 1985, 8: 509.
8. *Samson WK*. Dehydration-induced alterations in rat brain vasopressin and atrial natriuretic factor immunoreactivity. *Endocrinology* 1985, 117: 1279-81.
9. *Sugawara A, Nakao K, Morii N, et al*. alpha-human atrial natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body. *Biochem Biophys Res Commun* 1985, 129: 439 -36.
10. *Levin ER, Weber MA, Mills S*. Atrial natriuretic factor-induced vasodepression occurs through central nervous system. *Am J Physiol* 1988, 255(3 Pt 2): H616-22.
11. *Levin ER*. Atrial natriuretic factor: neuromodulator of the central nervous system regulation of blood pressure. *Am J Hypertens* 1989, 2(7): 594-8.
12. *Casto R, Hilbig J, Schroeder G, Stock G*. Atrial natriuretic factor inhibits central angiotensin II pressor responses. *Hypertension* 1987, 9: 473-7.
13. *Itoh H, Nakao K, Morii N, et al*. Central actions of atrial natriuretic polypeptides in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Jpn Circ J* 1987, 51(10): 1208-15.
14. *Shimizu T, Katsuura G, Nakamura M, et al*. Effect of intracerebroventricular atrial natriuretic polypeptide on blood pressure and urine production in rat. *Life Sci* 1986, 39: 1263-70.
15. *Yoshida K, Kawano Y, Kawamura M, Kuramochi M, O-mae T*. Effects of intracerebroventricular atrial natriuretic factor on angiotensin II or sodium-induced blood pressure elevation and natriuresis. *J Hypertens* 1989, 7(8): 639-43.
16. *Stepniakowski K, Budzikowski A, Lon S, Szczepanska-*

- Sadowska E.* Central ANP attenuates pressor responses to central AVP in WKY and SHR. *Brain Res Bull* 1991, 27(2): 247-9.
17. *al-Barazanji K, Balment RJ.* Central and peripheral effects of the peptide ANF on renal function and blood pressure in hypertensive rats. *J Physiol (Lond)* 1989, 418: 261-71.
 18. *Itake K, Share L, Crofton J.T, Brooks D.P, Ouchi Y, Blaine EH.* Central atrial natriuretic factor reduces vasopressin secretion in the rat. *Endocrinology* 1986, 119(1): 438-40.
 19. *Itoh H, Nakao K, Katsuura G, et al.* Centrally infused atrial natriuretic polypeptide attenuates exaggerated salt appetite in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1986, 59(3): 342-7.
 20. *Lappe RW, Dinish JL, Bex F, Michalak K, Wendt RL.* Effects of atrial natriuretic factor on drinking responses to central angiotensin II. *Pharmacol Biochem Behav* 1986, 24(6): 1573-6.
 21. *Nakamaru M, Takayanagi R, Inagami T.* Effect of atrial natriuretic factor on central angiotensin II-induced responses in rats. *Peptides* 1986, 7: 373-5.
 22. *Rohmeiss P, Demmert G, Unger T.* Central effects of atrial natriuretic factor on renal salt excretion. *Am J Physiol* 1991, 261(2 Pt 2): F354-9.
 23. *Szczepanska-Sadowska E, Oppermann CS, Simon E, Gray DA, Pleschka K, Szczygaczewska M.* Central ANP administration in conscious dogs responding to dehydration and hypovolemia. *Am J Physiol* 1992, 262(5 Pt 2): R746-53.
 24. *Mullally DF, Brosnihan KB, Diz DI.* Cardiovascular actions of intrahypothalamic injections of atrial natriuretic peptide. *Peptides* 1989, 10(5): 1081-7.
 25. *Sills MA, Nguyen KO, Jacobowitz DN.* Increasing heart rate and blood pressure produced by microinjection of atrial natriuretic factor into the AV3V region of the rat brain. *Peptides* 1985, 6: 1037-42.
 26. *Parkes DG, Cogan JP, Weisinger RS, Scoggins BA.* The effects of intracerebroventricular infusion of atrial natriuretic factor in conscious sheep. *Peptides* 1988, 9(3): 509-13.
 27. *Atarashi K, Mulrow P.J, Franco-Saenz R, Snajdar R, Rapp J.* Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* 1984, 224: 992-4.
 28. *Campbell WB, Currie MG, Needleman P.* Inhibition of aldosterone biosynthesis by atriopeptins in rat adrenal cells. *Circ Res* 1985, 57: 113-8.
 29. *Itoh H, Nakao K, Katsuura G, et al.* Possible involvement of central atrial natriuretic polypeptide in regulation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in conscious rats. *Neurosci Lett* 1986, 69(3): 254-8.
 30. *Bentley PJ.* Comparative Vertebrate Endocrinology. Cambridge: Cambridge University Press, 1976: 67.
 31. *Ganong WF.* Review of Medical Physiology, 14th ed. London: Appleton and Lange-Prentice Hall, 1989: 307.
 32. *Matthews SG, Parrott RF.* Centrally administered atriopeptin III reduces water intake and vasopressin secretion in dehydrated sheep. *Peptides* 1991, 12(1): 77-9.
 33. *Jaiswal N, Paul AK, Jaiswal RK, Sharma RK.* Atrial natriuretic factor regulation of cyclic GMP levels and steroidogenesis in isolated fasciculata cells of rat adrenal cortex. *Fed Eur Biochem Soc* 1986, 199: 121-4.
 34. *DeLean A, Racz K, Gutkowska J, Nguyen T, Cantin M, Genest J.* Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone-stimulated steroidogenesis in culture bovine adrenal cells. *Endocrinology* 1984, 115: 1636-8.
 35. *Racz K, Kuchel O, Cantin M, DeLean A.* Atrial natriuretic factor inhibits the early pathway of steroid biosynthesis in bovine adrenal cortex. *Fed Eur Biochem Soc* 1985, 192: 19-32.
 36. *Chartier L, Schiffrin E, Thibault G, Garcia R.* Atrial natriuretic factor inhibits the stimulation of aldosterone secretion by angiotensin 11, ACTH and potassium in vitro and angiotensin 11-induced steroidogenesis in vivo. *Endocrinology* 1984, 115: 2026-8.
 37. *Goodfriend TL, Elliott ME, Atlas SA.* Actions of synthetic atrial natriuretic factor on bovine adrenal glomerulosa. *Life Sci* 1984, 35: 1675-82.
 38. *Kudo T, Baird A.* Inhibition of aldosterone production in the adrenal glomerulosa by atrial natriuretic factor. *Nature* 1984, 312: 756-7.
 39. *Maack T, Marion DN, Camargo MJF, et al.* Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984, 77: 1069-75.
 40. *Shoji M, Kimura T, Matsui K, et al.* Effects of centrally administered atrial natriuretic peptide on renal functions. *Acta Endocrinol (Copenh)* 198-, 115(4): 433-40.
 41. *Lee J, Feng JQ, Malvin RL, Huang BS, Grekin RJ.* Centrally administered atrial natriuretic factor increases renal water excretion. *Am J Physiol* 1987, 252(6 Pt 2): F1011-5.
 42. *Sawyer CH, Everett JW, Green JD.* The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Comp. Neurol.* 1954, 101: 801-24.
 43. *Jacobs P, Adriaenssens L.* A simple method for repeated blood sampling in small animals. *J Lab Clin Med* 1970, 75: 1013-6.
 44. *Hall L, DeLopez O, Roberts A, Smith F.* A procedure for chronic intravenous catheterization on the rabbit. *Lab Anim Sci* 1974, 24: 79-83.
 45. *Davson H, Dommer FR, Hollingsworth JK.* The mechanism of drainage of the cerebrospinal fluid. *Brain* 1973, 96: 329-36.
 46. *Glantz SA.* Mathematics for Biomedical Applications. Berkeley, Los Angeles: University of California, 1979: 217-237.
 47. *Trapani AJ, Undesser KP, Keeton TK, Bishop VS.* Neurohumoral interactions in conscious dehydrated rabbits. *Am J Physiol* 1988, 254: R338-47.
 48. *Lee J, Malvin RL, Claybaugh JR, Huang BS.* Atrial natriuretic factor inhibits vasopressin secretion in conscious sheep. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987, 185: 272-6.

49. *Doczi T, Joo F, Szerdahelyi P, Bodosi M.* Regulation of brain water and electrolyte contents: the possible involvement of central atrial natriuretic factor. *Neurosurgery* 1987, 21(4): 454-8.
50. *Vesely D.* Atrial Natriuretic Hormones. New Jersey: Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1992: 87.
51. *Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, et al.* Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest* 1986, 78: 1362-74.
52. *Weidmann P, Hasler L, Gnadinger MP, et al.* Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal men. *J Clin Invest* 1986, 77: 734-42.
53. *Jungmann E, Konzok C, Holl E, Fassbinder W, Schoffling K.* Effect of human atrial natriuretic peptide on blood glucose concentrations and hormone stimulation during insulin induced hypoglycaemia in healthy man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989, 36: 593-7.
54. *McMurray J, Cutie WJ, McFarlane L, Struthers AD.* Atrial natriuretic factor inhibits ACTH stimulated aldosterone but not cortisol secretion in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988, 35: 409-12.
55. *Hanhela R, Hollmen A, Huttunen P, Hirvonen J.* Plasma catecholamines, corticosterone, glucose and fatty acids concentrations and mean arterial pressure and body temperature in haemorrhagic hypovolemia, hypothermia and a combination of these in the rabbit. *Acta Physiol Scand* 1990, 139: 441-9.
56. *Nushiro N, Abe K, Seino M, Itoh S, Yoshinaga K.* The effects of atrial natriuretic peptide on renal function and the renin-aldosterone system in anesthetized rabbits. *Tohoku J Exp Med* 1987, 152:301-10.
57. *Gerstberger R, Schutz H, Luther-Dyroff D, Keil R, Simon E.* Inhibition of vasopressin and aldosterone release by atrial natriuretic peptide in conscious rabbits. *Exp Physiol* 1992, 77: 587-600.
58. *Beckerhoff R, Kappeler M, Vetter W, Armbruster H, Sienthaler W.* Effect of immunization against angiotensin II on blood pressure and on plasma aldosterone in the rabbit. *Clin Sci Mol Med* 1975, 48: 413-20.
59. *Itoh H, Nakao K, Morii N, et al.* Central action of atrial natriuretic polypeptide on blood pressure in conscious rats. *Brain Res Bull* 1986, 16: 745-9.
60. *Morris BJ, Davis JO, Zatzman ML, Williams GM.* The renin-angiotensin-aldosterone system in rabbits with congestive heart failure produced by aortic constriction. *Circ Res* 1977, 40: 275-82.
61. *King MS, Baertschi AJ.* Physiological concentrations of atrial natriuretic factors with intact N-terminal sequences inhibit corticotropin releasing factor-stimulated adrenocorticotropin secretion from cultured anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1989, 124: 286-92.
62. *Thier SO.* The Kidney. In Smith LH, Thier SO, Eds. *Pathophysiology. The biological principles of disease.* Philadelphia: Saunders, 1981: 827.
63. *Shibasaki T, Naruse M, Yamauchi A, et al.* Rat atrial natriuretic factor suppresses proopiomelanocortin-derived peptides secretion from both anterior and intermediate lobe cells and growth hormone release from anterior lobe cells of rat pituitary in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1986, 135: 1035-41.
64. *Shilo L, Pomeranz A, Rathaus M, Weiss E, Bernheim J, Shenkman L.* Atrial natriuretic peptide administration to normal and salt depleted rats. Effects on digoxin-like immunoreactive factor, aldosterone, ACTH and renal function. *Life Sci* 1988, 42: 1855-9.
65. *Sugawara M, Hattori T, Hashimoto K, et al.* Atrial natriuretic peptide inhibited a haemorrhage induced ACTH secretion. In: Brenner B.M, Laragh J.H, eds. *Biologically active atrial peptides.* New York: Raven Press, 1987: 309-10.
66. *Cameron VA, Espiner EA, Nicholls G, Skidmore DS.* Hormone and haemodynamic responses to atrial natriuretic peptide in conscious sheep and effect of haemorrhage. *Endocrinology* 1988, 122: 407-14.
67. *Horvath J, Ertl T, Schally AV.* Effect of atrial natriuretic peptide on gonadotropin release in superfused rat anterior pituitary cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 83(10): 3444-7.
68. *Steardo L, Nathanson JA.* Brain barrier tissues: End organs for atriopeptins. *Science* 1987, 235: 470-3.

Αλληλογραφία::

Κ.Καλλαράς

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας

Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ.

540 06 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Κ.Καλλαράς

Department of Experimental Physiology

School of Medicine

Aristotelion University of Thessaloniki

GR-54 006 Thessaloniki

Greece

Έκφραση των μορίων του εξωκυττάριου πλέγματος σε πειραματικό μοντέλο ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων

Α. Πουλόπουλος, Α. Επιβατιανός, Ι. Καγιάβης, Π. Παπαναγιώτου

Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρικό Τμήμα ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη της έκφρασης των μορίων του εξωκυττάριου πλέγματος φιβρονεκτίνης και κολλαγόνου τύπου VII σε πειραματικό μοντέλο δημιουργίας ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων σε επίμυες. Στην υπερώα Sprague Dawley επιμύων έγινε επάλειψη με το καρκινογόνο νιτροκινολόνη (4 NQO) για χρονικό διάστημα 9 μηνών. Οι βλάβες που προέκυψαν αφαιρέθηκαν, και έγινε κυτταροκαλλιέργεια των κερατινοκυττάρων. Στη συνέχεια τα κύτταρα τοποθετήθηκαν σε αθυμικούς επίμυς, και αναπτύχθηκαν καλά διαφοροποιημένα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα, και όγκοι με μικτή ιστολογική διαφοροποίηση. Από τους τελευταίους όγκους με μια μονοκυτταρική τεχνική κλωνισμού, προήλθαν τα κύτταρα που τοποθετήθηκαν εκ νέου σε αθυμικούς επίμυς με αποτέλεσμα την ανάπτυξη νέων ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων με μεγάλο εύρος ι-

στολογικής διαφοροποίησης. Οι όγκοι αυτοί χρησιμοποιήθηκαν για την ανοσοϊστοχημική μελέτη της έκφρασης της φιβρονεκτίνης και του κολλαγόνου τύπου VII. Θετική έκφραση της φιβρονεκτίνης εντοπίστηκε γύρω από τα επιθηλιακά νησίδια και τα αγγεία στα καλά διαφοροποιημένα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Ακόμη, θετική έκφραση του κολλαγόνου τύπου V II εντοπίστηκε γύρω από τα επιθηλιακά νησίδια στα καλά διαφοροποιημένα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Αντίθετα στα αδιαφοροποίητα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα δεν ανιχνεύθηκε θετική έκφραση και των δύο μορίων. Τα ευρήματα συνηγορούν για τη διατήρηση από τα καλά διαφοροποιημένα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα της ικανότητάς τους για την παραγωγή μορίων του εξωκυττάριου πλέγματος.

Ελλην Ιατρ 2002, 68: 137 - 142

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του στόματος που αντιπροσωπεύεται κυρίως από τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα, είναι μια από τις 10 πιο κοινές εντοπίσεις κακοήθων νεοπλασμάτων¹.

Τα μόρια του εξωκυττάριου πλέγματος, συμμετέχουν σε ένα μεγάλο φάσμα βιολογικών διεργασιών, όπως στα αρχικά στάδια δημιουργίας ενός οργανισμού, στην εμβρυογένεση, και αργότερα στην επούλωση, ή στην αναγέννηση ιστών και λειτουργούν ως απαραίτητο συστατικό για τη διατήρηση της δομής και των διαφοροποιημένων λει-

τουργιών του οργανισμών². Επίσης σχηματίζουν ένα σημαντικό δομικό φραγμό τη βασική μεμβράνη, που ρυθμίζει τη διαπερατότητα μορίων με υψηλό μοριακό βάρος, καθώς επίσης και μεμονωμένων κυττάρων³.

Τα μόρια του εξωκυττάριου πλέγματος παράγονται από επιθηλιακά ενδοθηλιακά και μερικά μεσεγγυματικά κύτταρα, επηρεάζουν καθοριστικά την προσκόλληση και την ανάπτυξη των επιθηλιακών κυττάρων, και πιο ειδικά των κερατινοκυττάρων⁴, ενώ επίσης συμμετέχουν στη ρύθμιση της κυτταρικής διαφοροποίησης⁵. Στα πιο γνωστά μό-

ρια του εξωκυττάρου πλέγματος συμπεριλαμβάνονται το κολλαγόνο τύπου IV, το κολλαγόνο τύπου VII, η λαμινίνη, η φιβρονεκτίνη, οι θειούχες πρωτεογλυκάνες, η εντακτίνη/νιδιγόνο, το Ρ αμυλοειδές⁶.

Η πρόκληση ενδοστοματικών καρκινωμάτων σε επιμυες, χρησιμοποιώντας το καρκινογόνο 4-νιτροκινολίνη αποτελεί ιδανικό μοντέλο για την ενδοστοματική καρκινογένεση αφού δυσπλαστικές αλλοιώσεις εξελίσσονται σε διηθητικά καρκινώματα^{7,8}.

Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη της έκφρασης των μορίων του εξωκυττάρου πλέγματος φιβρονεκτίνης, και κολλαγόνου τύπου V II στο πειραματικό μοντέλο δημιουργίας ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων σε επίμυες, και ταυτόχρονα να διερευνηθεί η παρουσία τους σε σχέση με το βαθμό ιστολογικής διαφοροποίησης των νεοπλασμάτων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κυτταροκαλλέργεια

Στο βλεννογόνο της υπερώας από Sprague-Dawley αρσενικούς μη συγγενείς (outbred) επίμυες έγινε επάλειψη με το καρκινογόνο νιτροκινολίνη για 9 μήνες, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη καρκινωμάτων in-situ. Η καλλιέργεια των παραπάνω αλλοιώσεων δημιούργησε σειρές κερατινοκυττάρων που έχουν εκτενώς περιγραφεί⁹. Σύμφωνα με την τεχνική, τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν σε ειδικό θρεπτικό μέσο, γνωστό ως Dulbecco's modified Eagle's (DMEM) (Sigma) σε υγρή ατμόσφαιρα σε 5% CO₂/95% ατμοσφαιρικό αέρα στους 37° C. Οι αρχικές αλλαγές του θρεπτικού μέσου περιλάμβαναν την υποστήριξη των καλλιεργειών από 3T3 ινοβλάστες και αντιβιοτικά.

Τα κερατινοκύτταρα από την αρχική καλλιέργεια μετά την 5^η έως και 7^η αλλαγή θρεπτικού υλικού πλύθηκαν σε φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα (PBS) και πληθυσμός 2X10⁶ κυττάρων σε 0,1 ml ελεύθερο ορού θρεπτικό μέσο DMEM ενέθηκαν υποδόρια στους μηρούς αρσενικών αθυμικών επιμύων ηλικίας 4-6 εβδομάδων.

Οι όγκοι που αναπτύχθηκαν, διαιρέθηκαν σε τμήματα έτσι ώστε μέρος τους τοποθετήθηκε σε διάλυμα φορμόλης, στη συνέχεια εμποτίστηκαν με παραφίνη, και σε τομές πάχους 5 μm πραγματοποιήθηκε ιστολογική χρώση αιματοξυλίνης-εοσίνης.

Από αυτή προέκυψε ότι από την πατριική κυτταρική σειρά προήλθαν δύο είδη όγκων. Ο V69 ένα ετερογενές μέτριας διαφοροποίησης καρκίνωμα και ο V 110 ένα ομοιογενές καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα. Από την V 69 κυτταρική σειρά τμήματα των όγκων επανακαλλιεργήθηκαν και με μια μέθοδο μονοκυτταρικού κλωνισμού απομονώθηκαν 5 τύποι κακοήθων κυττάρων με ειδική μορφολογία και χαρακτηριστικά ανάπτυξης. Οι κλώνοι αυτοί μαζί με τον V 110 εμφυτεύθηκαν ξανά σε αθυμικούς επίμυες για να επιβεβαιωθεί ο ιστολογικός τους φαινότυπος.

Η συνολική πορεία των κυτταρικών σειρών και των όγκων που αναπτύχθηκαν καταγράφεται στην εικόνα 1.

Ανοσοϊστοχημική χρώση

Η ανοσοϊστοχημική χρώση πραγματοποιήθηκε στον όγκο X4 που προέκυψε από τον V 110 και τους όγκους X6, X8, X9 που προέκυψαν από τον V 69.

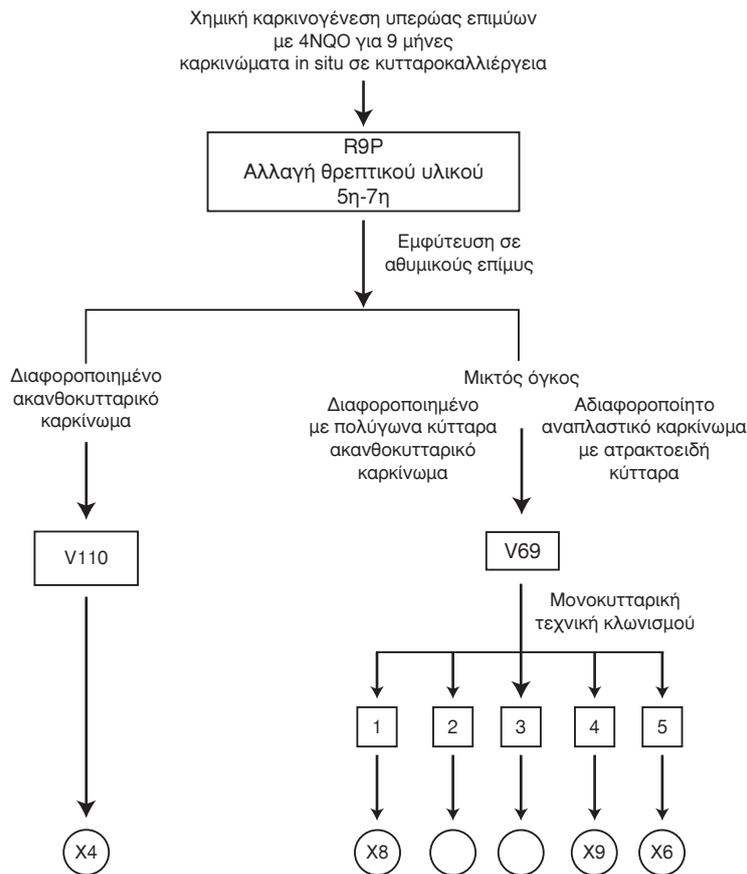
Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της έμμεσης ανοσοϊπεροξειδάσης σε τρία στάδια σε αμινομοποϊίτους κατεψυγμένους ιστούς. Όλες οι επωάσεις έγιναν σε θερμοκρασία δωματίου και για όλες τις πλύσεις και τη διάλυση των αντισωμάτων χρησιμοποιήθηκε ρυθμιστικό διάλυμα PBS (pH 7,4). Οι ιδανικές συγκεντρώσεις φιβρονεκτίνης και κολλαγόνου τύπου VII επιλέχθηκαν αφού δοκιμάστηκε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων αντισωμάτων.

Αφού διαδοχικές τομές από κρουστάτη μονιμοποιήθηκαν σε ακετόνη, η ενδογενής αντίδραση υπεροξειδάσης εξουδετερώθηκε με την επώαση των τομών σε 0,3% υπεροξειδίου του υδρογόνου και απόλυτη μεθανόλη για 10'. Για να εξουδετερωθεί τυχόν μη ειδική αντίδραση οι ιστοί επωάστηκαν αρχικά για 30' σε ορό από το είδος που προήλθε και το δεύτερο αντίσωμα που χρησιμοποιήθηκε. Στη συνέχεια οι τομές επωάστηκαν αρχικά για 60' με αντισώματα φιβρονεκτίνης, και κολλαγόνου VII. Στη συνέχεια μετακινήθηκαν τα αντισώματα μετά από διαδοχικές πλύσεις, και οι τομές επωάστηκαν με το δεύτερο αντίσωμα για 30'. Το αντίσωμα μετακινήθηκε με πλύσεις και οι ιστοί επωάστηκαν με το τρίτο αντίσωμα που ήταν συνδεδεμένο με την ανοσοϊπεροξειδάση. Μετά από πλύσεις η αντίδραση έγινε ορατή με το χρωμογόνο DAB για 5' κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Στη συνέχεια έγινε χρώση αιματοξυλίνης, και μελέτη σε οπτικό μικροσκόπιο. Η αξιολόγηση της χρώσης ως προς την ένταση έγινε από δύο διαφορετικούς κριτές.

Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν τομές ως αρνητικοί μάρτυρες της ανοσοϊστοχημικής χρώσης που περιελάμβαναν είτε την παράλειψη κάποιου από τα τρία αντισώματα, είτε την αντικατάσταση του πρώτου αντισώματος με μη ειδικό αντίσωμα, και τη χρήση μόνο του DAB. Ακόμη πραγματοποιήθηκαν οι απαραίτητοι θετικοί έλεγχοι για την επιβεβαίωση της εξειδίκευσης της χρώσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα X4, X6 χαρακτηρίζονται από εμφανή κυτταρική διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων μαζί με παραγωγή κερατίνης. Τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα X8, X9 χαρακτηρίζονται από ομοιογενή στρώματα αναπλαστικών κυττάρων χωρίς την παρουσία κερατίνης. Τα κερατινοκύτταρα είχαν μορφολογία που ποίκιλε από πολυγωνική έως ατρακτοειδή. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση κατέγραψε θετική αντίδραση για τη φιβρονεκτίνη στα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα X4, X6, γύρω από επιθηλιακά νησίδια, σε σφαίρες κερατίνης, στα τοιχώματα αγγείων, και σε κύτταρα του συνδετικού ιστού (Εικ. 2). Αντίθετα στα αδιαφοροποίητα καρ-

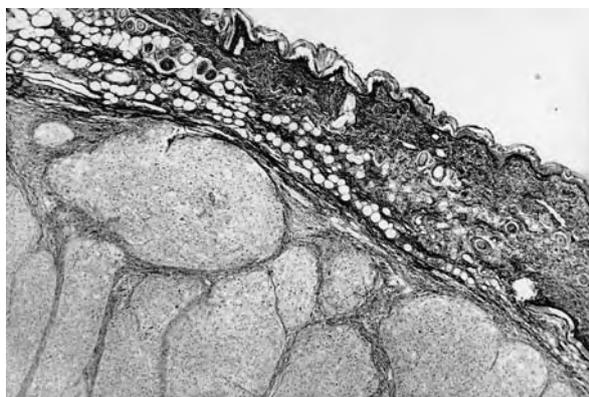


Εικ. 1. Περίγραμμα του μοντέλου χημικής καρκινογένεσης.

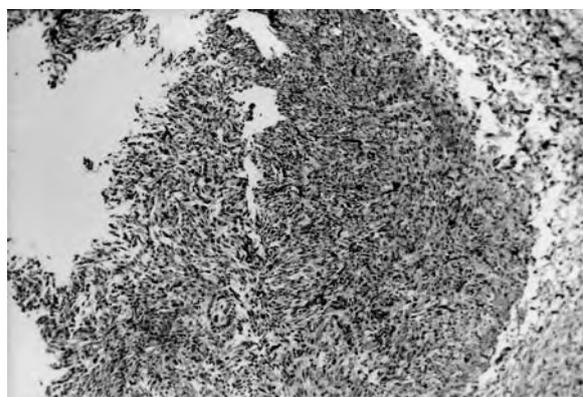
κινώματα X8, X9 η αντίδραση της χρώσης για την φимπρονεκτίνη καταγράφηκε ως παρα πολύ ισχυρή έως αρνητική (Εικ. 3). Η εντόπιση της φимπρονεκτίνης φαίνεται ότι παρουσιάζει ως προς την ένταση της χρώσης, το πάχος της, το βαθμό συνέχειας

της, θετικό συσχετισμό με την ιστολογική διαφοροποίηση των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων.

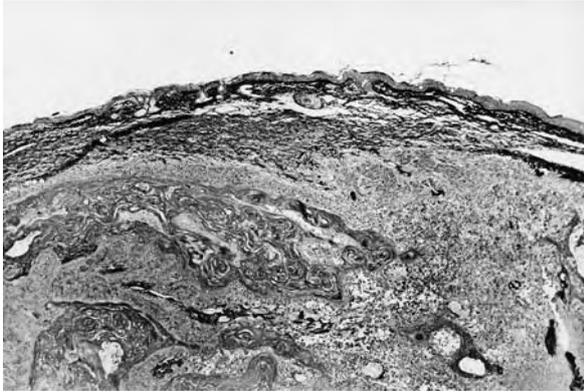
Το κολλαγόνο τύπου VII εντοπίστηκε κυρίως γύρω από επιθηλιακά νησίδια και σφαίρες κερατίνης στα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα X4, X6 (Εικ. 4), όπως και ενδοκυτταρικά σε σημαντικό



Εικ. 2. Θετική έκφραση φимπρονεκτίνης γύρω από επιθηλιακά νησίδια σε καλά διαφοροποιημένο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα επίμυος. (Ανοσοϊστοχημική χρώση φимπρονεκτίνης, αντίχρωση αιματοξυλίνης, αρχική μεγένθυση X 33).

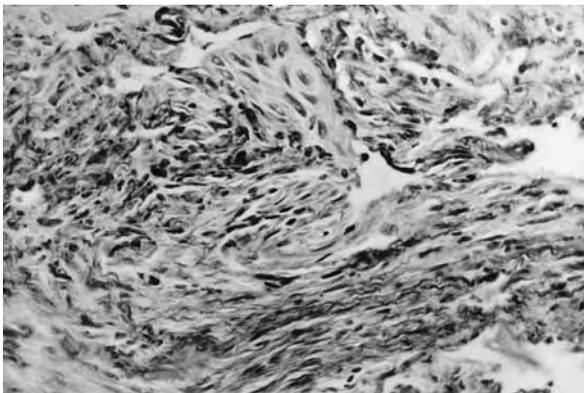


Εικ. 3. Απώλεια έκφρασης της φимπρονεκτίνης σε αδιαφοροποίητο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα επίμυος. (Ανοσοϊστοχημική χρώση φимπρονεκτίνης, αντίχρωση αιματοξυλίνης, αρχική μεγένθυση X 33).



Εικ. 4. Θετική έκφραση κολλαγόνου τύπου VII γύρω από επιθηλιακά νησίδια και σφαίρες κερατίνης, σε καλά διαφοροποιημένο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα επίμυος. (Ανοσοϊστοχημική χρώση κολλαγόνου τύπου VII, αντίχρωση αιματοξυλίνης, αρχική μεγέθυνση X 33).

αριθμό επιθηλιακών κυττάρων, και σε κοκκώδη μορφή στο όριο βασικής μεμβράνης και συνδετικού ιστού. Αντίθετα στα αδιαφοροποίητα καρκινώματα X8, X9 η έκφραση του κολλαγόνου τύπου V II ήταν ανύπαρκτη (Εικ. 5). Φαίνεται ότι η απόκτηση από τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα ενός πιο επιθετικού φαινότυπου συνδυάζεται και με την απώλεια έκφρασης του κολλαγόνου τύπου VII.



Εικ. 5. Απώλεια έκφρασης του κολλαγόνου τύπου VII σε αδιαφοροποίητο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα επίμυος. (Ανοσοϊστοχημική χρώση κολλαγόνου τύπου VII, αντίχρωση αιματοξυλίνης, αρχική μεγέθυνση X 33).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φιμπρονεκτίνη είναι βασική πρωτεΐνη που συμμετέχει στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων και συνδετικού ιστού και επηρεάζει λειτουργίες όπως η κυτταρική διαφοροποίηση και αναπτυξη¹⁰. Επίσης διαθέτει πολλαπλά λειτουργικά τμήματα με τα οποία αλληλεπιδρά με κυτταρικές επιφάνει-

ες, συνδέεται με άλλες πρωτεΐνες όπως γλυκοζαμινογλυκάνες, κυρίως πρωτεογλυκάνες, κολλαγόνο τύπου IV, λαμινίνη. Με αυτά τα πολλαπλά σημεία σύνδεσης λειτουργεί ως συντονιστής για να διευκολύνει τη σύνδεση μεταξύ κυττάρων και εξωκυττάρου πλέγματος¹¹. Επίσης η φιμπρονεκτίνη επιδρά θετικά σε βιολογικές διεργασίες όπως στην επιθηλιακή επούλωση ενισχύοντας την μετανάστευση κερατινοκυττάρων¹².

Η φιμπρονεκτίνη έχει δείχθει ότι αποτελεί μόριο σύνδεσης για τα καρκινικά κύτταρα ώστε να διευκολυνθεί η προσκόλλησή τους στη βασική μεμβράνη και στη συνέχεια η διάσπασή της. Η προσκόλληση στη φιμπρονεκτίνη των καρκινικών κυττάρων ρυθμίζεται από ομάδες μορίων, υποδοχέων κυτταρικής επιφανείας, με πιο γνωστή την οικογένεια των ιντεγκρινών¹³. Εν τούτοις έχει δείχθει σε κυτταροκαλλιέργειες ότι σε σχέση με τη λαμινίνη που επίσης διευκολύνει τη μεταστατική δραστηριότητα των κακοήθων κυττάρων, η φιμπρονεκτίνη φαίνεται ότι διευκολύνει περισσότερο την προσκόλληση στη βασική μεμβράνη καρκινικών κυττάρων με χαμηλότερη αναλογικά μεταστατική δυνατότητα¹⁴. Η άποψη αυτή εξηγεί την παρουσία της φιμπρονεκτίνης στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα που έχει συσχετισθεί με τον σχετικά καλοήγη κλινικά φαινότυπο τους, αφού η εντόπισή της είναι συνήθως έντονη και εκτεταμένη σ' αυτά¹⁵. Αντίθετα αναφέρεται ότι στα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα του στόματος η έκφραση της φιμπρονεκτίνης συμβαδίζει με την εξέλιξη του νεοπλάσματος¹⁶. Πρόσφατα η έκφραση ισομερών μορφών φιμπρονεκτίνης στα ακανθοκυτταρικά νεοπλάσματα του στόματος συσχετίστηκε με την ανάπτυξη μεταστατικών εστιών στους σύστοιχους λεμφαδένες, ακόμη και με αύξηση της θνησιμότητας¹⁷.

Η εντόπιση του κολλαγόνου τύπου VII είναι σχετικά περιορισμένης έκτασης σε σχέση με τα υπόλοιπα μόρια του εξωκυττάρου πλέγματος. Η κυριότερη λειτουργία του είναι ότι αποτελεί κύριο συστατικό των ινιδίων αγκυρώσεως που συνδέουν τη βασική μεμβράνη με τον υποκείμενο συνδετικό ιστό¹⁸. Ο ρόλος του κολλαγόνου τύπου VII στη δομική ακεραιότητα της σύνδεσης δέρματος και επιδερμίδας, έχει εκτεταμένα καταγραφεί στην φουσαλιδώδη επιδερμόλυση, όπου μεταλλάξεις στο μόριο του κολλαγόνου τύπου VII προκαλούν σοβαρές φουσαλιδώδεις βλάβες στο δέρμα¹⁹. Προηγούμενες μελέτες σε διάφορους τύπους κακοήθων νεοπλασμάτων έδειξαν ότι η παρουσία του κολλα-

γόνου τύπου VII σχετίζεται με τη διαφοροποίησή τους και όχι με την προέλευσή τους^{20,21}.

Αναφέρεται ότι η ενδοκυτταρική εντόπιση της έκφρασης του κολλαγόνου τύπου VII πιθανώς σηματοδοτεί την αδυναμία των νεοπλασματικών κυττάρων για εναπόθεσή του εξωκυτταρικά, ενώ η απώλεια έκφρασης του στην περιφέρεια των όγκων δείχνει την αυξημένη πολλαπλασιαστική ικανότητα των νεοπλασματικών κυττάρων, που πιθανώς συνδέεται και με την αύξηση της πιθανότητας για διήθηση²².

Από τα ευρήματά μας προκύπτει η διατήρηση της δυνατότητας των καλά διαφοροποιημένων ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων για την παραγωγή, έκφραση και εναπόθεση των μορίων του εξωκυτταρικού πλέγματος, όπως είναι η φμπρονεκτίνη και το κολλαγόνο τύπου VII, αντίθετα τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα έχουν απώλεσει την ικανότητα αυτή. Η απώλεια της έκφρασης των μορίων του εξωκυττάρου πλέγματος στα αδιαφοροποίητα καρκινώματα είναι δυνατό να οφείλεται είτε στην αδυναμία παραγωγής τους από τα νεοπλασματικά κύτταρα, είτε στον αυξημένο ρυθμό αποδόμησής τους από ένζυμα, είτε στο συνδυασμό και των δύο²³. Συμπερασματικά, σε ιστοπαθολογικό επίπεδο φαίνεται ότι η έκφραση των μορίων του εξωκυττάρου πλέγματος από τα ακανθοκυτταρικά νεοπλάσματα του στόματος στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο καταγράφει μια σημαντική βιολογική παράμετρο της επιθετικότητας του νεοπλάσματος.

ABSTRACT

Poulopoulos A, Epivatianos A, Kagiavis I, Papanagiotou P. Extracellular matrix proteins expression in experimental oral squamous cell carcinomas. *Hell Iatr* 2002, 68: 137 - 142.

This study was undertaken to assess the expression of extracellular matrix proteins fibronectin and collagen type VII in experimental oral cancer with particular regard to its relationship to tumor differentiation. The palates of Sprague Dawley rats were painted with 4-nitroquinoline -1-oxide for 9 months, and lesions were excised and keratinocytes were cultured. Cells were transplanted into nude mice and this resulted in well differentiated squamous cell carcinomas and tumors of mixed morphology. One of the latter was cloned in vitro using a single cell technique. Replantation of these cell lines into nude mice resulted in the

formation of either well differentiated or poorly differentiated tumors. Well differentiated and poorly differentiated tumors were used for immunohistochemical study, and fresh frozen sections were stained with antibodies against fibronectin and collagen type VII. In the well differentiated tumors fibronectin expression was identified around the epithelial islands and the blood vessels and collagen type VII expression was only located around epithelial islands. Whereas in the poorly differentiated tumors there was virtually no staining of these compartments. Our findings suggest the preservation of the ability of the malignant epithelial cells in the well differentiated oral squamous carcinomas to produce extracellular matrix components.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boyle P, Macfarlane GJ, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of mouth cancer in 1989. *J Roy Soc Med* 1990, 83: 724-30.
2. Timpl R, Brown JC. Supramolecular assembly of basement membranes. *Bioessays* 1996, 18: 123-32.
3. Marinkovich MP, Keene DR, Rimberg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn* 1993, 197: 255-67.
4. Amano S, Akutsu N, Matsunaga Y, et al. Importance of balance between extracellular matrix synthesis and degradation in basement membrane formation. *Experimental Cell Res* 2001, 271: 249-62.
5. Yurchenco PD, Schittuy JC. Molecular architecture of basement membranes. *Fed Amer Soc Exp Biol J* 1990, 4: 1577-90.
6. Inoue S. Ultrastructure of basement membranes. *Int Rev Cytol* 1989, 117: 57-98.
7. Nauta JM, Roodenburg JL, Nikkels PG, Witjes MJ, Vermey A. Epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma of the wistar rat palatal mucosa: 4NQO model. *Head Neck* 1996, 18: 441-9.
8. Davies M, Prime SS, Stone AM, et al. Overexpression of autocrine TGF-Beta 1 suppresses the growth of spindle epithelial cells in vitro and in vivo in the rat 4NQO model of oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 1997, 73: 68-74.
9. Patel V, Poulopoulos AK, Levan G, Game SM, Eveson JW, Prime SS. Loss of expression of basement membrane proteins reflects anomalies of chromosomes 3 and 12 in the rat 4-nitroquinoline -N-oxide model of oral carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1995, 16: 17-23.
10. Kosmehl H, Berndt A, Strassburger S, et al. Distribution of laminin and fibronectin isoforms in oral mucosa and oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1999, 81: 1071-9.
11. Schwarzbauer JE. Fibronectin: from gene to protein. *Curr Opin Cell Biol* 1991, 3: 786-91.
12. Nicheleit V, Kaufman AH, Zagachin AU, Dutt JE, Foster

- RB*. Healing corneas express embryonic fibronectin isoforms in the epithelium, subepithelial stroma and endothelium. *Am J Pathol* 1996, 149: 549-55.
13. *Koivisto L, Grenman R, Heino J, Larjava H*. Integrins α5β1, αvβ1 and αvβ6 collaborate in squamous carcinoma cell spreading and migration on fibronectin. *Exp Cell Research* 2000, 255: 10-7.
 14. *Terranova VP, Hujanen ES, Martin GR*. Basement membrane and the invasive activity of metastatic tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 1986, 77: 311-5.
 15. *Peltonen J, Jaakkola S, Lask G, Virtanen I, Utto J*. Fibronectin gene expression by epithelial tumor cells in basal cell carcinomas: an immunocytochemical and situ hybridization. *J Invest Dermatol* 91, 289-95.
 16. *Kannan S, Balaram P, Chandran GJ, et al*. Alterations in expression of basement membrane proteins during tumor progression in oral mucosa. *Histopathology* 1994, 24: 531-7.
 17. *Lyons AJ, Bateman AC, Spedding A, Primrose JN, Mandel U*. Oncofetal fibronectin and oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxill Surg* 2001, 39: 471-7.
 18. *Sitaru C, Kromminga a, Hashimoto T, Brocker EB, Zillickens D*. Autoantibodies to type V II collagen mediate Fc gamma-dependent neutrophil activation and induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *Am J Pathol* 2002, 161 : 301-11.
 19. *Gardella R, Zoppi N, Zambruno G, Barlati S, Colombi M*. Different phenotypes in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients sharing the same mutation in compound heterozygosity with two novel mutations in the type VII collagen gene. *Br J Dermatol* 2002, 147: 450-7.
 20. *Wetzels RHW, Robben HCM, Leigh Im et al*. Distribution patterns of type VII collagen in normal and malignant tissues. *Am J Pathol* 1991, 139: 451-9.
 21. *Wetzels RHW, Van der Velder LA, Schaafsma HE, et al*. Immunohistochemical localization of basement membrane type VII collagen and laminin in neoplasms of head and neck. *Histopathology* 1992, 21: 459-64.
 22. *Kainulainen T, Grenman R, Oikarinen A, Greenspan DS, Salo T*. Distribution and synthesis of type VII collagen in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1997, 26: 414-8.
 23. *Poulopoulos AK*. Basement membrane changes in oral cancer. Bristol UK: 1993. MSc Thesis.

Αλληλογραφία:

ΑΚ. Πουλόπουλος
Εργαστήριο Στοματολογίας
Οδοντιατρικό Τμήμα ΑΠΘ
54006 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

ΑΚ. Poulopoulos
Department of Oral Medicine&Pathology
Aristotle University of Thessaloniki
54006 Thessaloniki
Greece.