

# Ελληνικη Ιατρικη

Τόμος 72 • Τεύχος 1  
Ιανουάριος – Μάρτιος 2006

## Περιεχόμενα

Ενημερωτικό άρθρο	11	Γενετική προσέγγιση στην ανδρική υπογονιμότητα: Μικρο-ελλείψεις του Y χρωμοσώματος Σ. Μασονόριδου, E. Φράγκου-Μασονόριδου
Ερευνητικές εργασίες	22	Μελέτη του μεταβολικού συνδρόμου σε νοσηλευόμενους καρδιολογικούς ασθενείς Γ. Γιαννόλου, Σ.-Λ. Παπαδοπούλου, I. Χατζηζήσης, Γ. Μισιολή, Γ. Σταυρόπουλος, Γ. Πεχλιβανίδης, Γ. Παροχαρίδης, Γ. Λουρίδας
	27	Εκτίμηση των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με την υπερηχογραφική τεχνική του ενδοκορδάνιου duplex Θ. Αρίδα, N. Αρτέμης, I. Μυλωνάς
	35	Επιπολασμός της ηπατίτιδας B και C σε ενήλικα πληθυσμό της Βόρειας Χαλκιδικής X. Συμεωνίδης, N. Συμεωνίδης, K. Μανδραβέλη, E. Σουλιου, E. Χονιάζη, A. Συμεωνίδης, A. Αντωνιάδης
	41	Καμπύλη εκμάθησης της φομποτικής χειρουργικής του παχέος εντέρου και λογισμικό σύστημα Rovimas A. Δόσης, Απ. Καμπαρούδης, F. Bello, J. Hernandez, Θ. Γερασμιδης, A. Darzi
	47	Χορήγηση φοκουρδονίου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία E. Κατσίκα, E. Καπρόνη, X. Παπαγεωργίου, B. Παπανικολάου, Δ. Τακούδας, B. Σδράνη
	52	Η χοήση του σεβοφλουρανίου στην καισαρική τομή, με γενική αναισθησία, σε συγκέντρωση 1% και 2%, σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης X. Χαλκιάς, A. Δανιηλίδης, N. Κλεάρχου, A. Μαμόπουλος, B. Σακελάρης, Θ. Λαζαρίδης, Σ. Σπίνου, A. Σιδηρόπουλος, B. Καραγιάννης
	56	Προσδιορισμός των μορφομετρικών χαρακτηριστικών των επανανευρωμένων μυών ενήλικων επιμύων με υπολογιστικά συστήματα ανάλυσης εικόνων I. Καλπίδης, Δ. Καπουκρανίδου, M. Αλμπάνη

<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	65	<b>Φαινόμενο Raynaud με νέκρωση των δακτύλων από χορήγηση αντινεοπλασματικών φαρμάκων: Αναφορά μιας περίπτωσης</b> <i>M. Αρμενάκα, O. Ιωαννίδης, Δ. Σιάμκουνογης, I. Ρουντένκο, A. Μεγαλόπουλος, M. Σιών</i>
	69	<b>Απόστημα του ψοϊτη. Διαγνωστικοί και θεραπευτικοί χειρισμοί σε δύο ασθενείς και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας</b> <i>I. Βαγόπουλος, M. Γιαβροπούλου, N. Νικολαΐδης, X. Τυχομίδης, X. Μαργαριτίδης, H. Χριστοφορίδης, N. Γρηγοριάδης</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	74	<b>Η ιατρική μεσαιωνική σχολή του Σαλέρνο</b> <i>M. Μυρωνίδου-Τζουβελέκη, K. Καλούσης, K. Βασιλειάδου</i>
<i>Βιβλιοπαρουσίαση</i>	79	

# Helleniki Iatriki

Volume 72 • No 1  
January – March 2006

---

## Contents

<i>Brief review</i>	11	<b>Genetic approach in infertile men: Yq micro-deletions</b> <i>Massouridou S, Frangou-Massourides H.</i>
<i>Investigative papers</i>	22	<b>Study of metabolic syndrome in in-hospital cardiology patients</b> <i>Giannoglou G, Papadopoulou S-L, Chatzizisis I, Misirli G, Stavropoulos G, Pechlivanidis G, Parcharidis G, Louridas G.</i>
	27	<b>Assessment of middle cerebral artery stenosis by transcranial duplex</b> <i>Arida Th, Artemis N, Milonas I.</i>
	35	<b>The prevalence of hepatitis B and C in the adult population of Northen Chalkidiki</b> <i>Symeonidis Ch, Symeonidis N, Mandraveli K, Souliou E, Houiazi E, Symeonidis A, Antoniadis A.</i>
	41	<b>The learning curve of a robotically-assisted large bowel operation and the Rovimas software package</b> <i>Dosis A, Kambaroudis Ap, Bello F, Hernandez J, Gerassimidis Th, Darzi A.</i>
	47	<b>Administration of rocuronium in patients undergoing renal transplantation and in patients with normal renal function</b> <i>Katsika E, Kaprini E, Papageorgiou Ch, Papanikolaou V, Takoudas D, Sdrani V.</i>
	52	<b>The use of low concetration sevoflurane (1-2%) for the maintenance of general anaesthesia during ceasarean section</b> <i>Halkias H, Daniilidis A, Klearxou N, Mamopoulos A, Sakelaris V, Lazaridis Th, Spinou S, Sidiropoulos A, Karagiannis V.</i>
	56	<b>Morphometric characteristics estimation of reinnervated adult rat muscles using image analysis computerized systems</b> <i>Kalpidis J, Kapoukranidou D, Albani D.</i>
<i>Case report</i>	65	<b>Raynaud's phenomenon associated with fingertip necrosis after antineoplastic chemotherapy</b> <i>Armenaka M, Ioannidis O, Siamouris D, Roudenko I, Megalopoulos A, Sion M.</i>

	69	<b>Psoas abscess. Diagnostic and tretment approach in two cases and review of the literature</b> <i>Vagropoulos I, Giavropoulou M, Nikolaidis N, Tichomidis Ch, Margaritidis Ch, Chistoforidis E, Grigoriadis N.</i>
<i>Special article</i>	74	<b>The medieval Medical School of Salerno</b> <i>Myronidou-Tzouveleki M, Kalousis K, Vasiliadou K.</i>
<i>Book review</i>	79	

## Γενετική προσέγγιση στην ανδρική υπογονιμότητα: Μικρο-ελλείψεις του Y χρωμοσώματος

Σεβαστή Μασουρίδου, Ελένη Φράγκου-Μασουρίδου

Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Η υπογονιμότητα αποτελεί σήμερα ένα μεγάλο πρόβλημα, που επηρεάζει περίπου το 10-20% των ζευγαριών. Σε ποσοστό 50% οφείλεται στους άνδρες. Τόσο οι ποιοτικές, όσο και οι ποσοτικές ατυπίες της παραγωγής του σπέρματος χαρακτηρίζουν το 40% των ανδρών που παρουσιάζει υπογονιμότητα. Σε ποσοστό 60-70% των περιπτώσεων η αιτία της μειωμένης σπερματικής λειτουργίας των όρχεων είναι άγνωστη. Έχει γίνει αποδεκτό ότι ο παράγοντας AZF (Azoospermia factor locus) περιέχει γονίδια υπεύθυνα για τη σπερματογένεση και βρίσκεται στο μεγάλο βραχίονα του Y χρωμοσώματος, στα διαστήματα V και VI μεταξύ περιοχών του Yq11.23. Συμπεριλαμβάνει τρεις διακριτές περιοχές, που δεν επικαλύπτονται (AZFa, AZFb, AZFc) και σχετίζονται με την ανδρική υπογονιμότητα. Οι συνηθέστερες μικρο-ελλείψεις Yq είναι εκείνες που βρίσκονται στην περιοχή AZFc. Ο γονιδιακός αυτός τόπος παρουσιάζει επικαλύψεις, που ονομάζονται αμπλικόνια, τα οποία είναι οργανωμένα σε παλίνδρομα για να σταθεροποιούν το λειτουργικό αυτό γονίδιο AZFc. Οι περιοχές AZF, θεωρείται, ότι

κωδικοποιούν πρωτεΐνες που δεσμεύονται με το RNA και ως εκ τούτου πρέπει να μετέχουν στη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων. Ελλείψεις, διπλοποιήσεις ή εστιακές μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών θεωρείται ότι μετέχουν παθολογικά σε ορισμένες περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, που συνδέονται με αζωσπερμία ή ολιγοσπερμία, αλλά και με την παθολογία των όρχεων του ασθενούς. Σε αντίθεση με άλλα γονίδια του τόπου AZFc, τα γονίδια DAZ (Deleted in Azoospermia), δεν μετέχουν όλα στη σπερματογένεση του ανθρώπου, παρουσιάζουν όμως ελλείψεις και διπλοποιήσεις (ελλείψεις δύο ή τέσσερις των αλληλομόρφων γονιδίων DAZ σχετίζονται με αδυναμία σπερματογένεσης). Η μέθοδος PCR (Polymerase Chain Reaction) με τη χρήση STS (Several Sequence-tagged Site) και η εφαρμογή της σύγχρονης τεχνολογίας των chip DNA θα συντελέσει στον προσδιορισμό των ελλείψεων Yq και θα μας διευκολύνει να κατανοήσουμε αυτές τις αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας.  
Ελλην Ιατρ 2006, 72: 11 - 21.

Η υπογονιμότητα αποτελεί σήμερα ένα μεγάλο πρόβλημα, που επηρεάζει περίπου το 10-20% των ζευγαριών<sup>1</sup>. Σε ποσοστό 50% οφείλεται στους άνδρες. Η ανδρική υπογονιμότητα, συνήθως, προκαλείται από απόφραξη της γεννητικής οδού, ενδοκρινικές διαταραχές, κρυψοφρογία ή κιρσοκήλη, ενώ σε πολλές περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς, ενοχοποιούνται γενετικά αίτια. Συνήθως οι άνδρες που έχουν περιορισμένο αριθμό σπερματοζωαρίων (ολιγοζωοσπερμία) ή πλήρη έλλειψη (αζωσπερμία) στο σπέρμα, δεν μπορούν να

τεκνοποιήσουν με φυσιολογικό τρόπο και καταφεύγουν στις τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ειδικά στη μικρογονιμοποίηση (ICSI) και την TESE (Testicular Sperm Extraction)<sup>2,3</sup>.

Τόσο οι ποιοτικές, όσο και οι ποσοτικές ατυπίες της παραγωγής του σπέρματος χαρακτηρίζουν το 40% περίπου του υπογόνιμου ανδρικού πληθυσμού. Σε ποσοστό 60-70% των περιπτώσεων η αιτία της μειωμένης σπερματικής λειτουργίας των όρχεων είναι άγνωστη. Η ανικανότητα σπερματογένεσης αποτελεί την πιο συνηθισμένη αιτία,

της οποίας το 10% οφείλεται σε μικρο-ελλείψεις του Y χρωμοσώματος<sup>4</sup>. Εν τούτοις, έχουν προσδιοριστεί πολλές περιοχές, ειδικότερα στο Y χρωμόσωμα, με πολλές κυτταρογενετικές ατυπίες (ανευπλοειδίες, ελλείψεις, μικρο-ελλείψεις και μετατοπίσεις), που σχετίζονται με την ανδρική υπογονιμότητα<sup>5</sup>. Επίσης, ανευρέθηκαν ορισμένες αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας, όπως κιρσοκήλη, απόφραξη σπερματικών πόρων και ασθένειες ενδοκρινών αδένων<sup>6</sup>.

Είναι γνωστό, ότι οι μικρο-ελλείψεις στο μεγάλο βραχίονα του Y χρωμοσώματος (Yq) σχετίζονται με τους παθογονικούς μηχανισμούς των ανδρών που παρουσιάζουν υπογονιμότητα. Τρεις διακριτές περιοχές που δεν επικαλύπτονται και εντοπίζονται στο διάστημα (interval) 5-6 στον μεγάλο βραχίονα του Y χρωμοσώματος (AZFa, AZFb, AZFc) σχετίζονται με την ανδρική υπογονιμότητα (Πίν. 1). Οι μικρο-ελλείψεις στους τόπους αυτούς AZF, συνδέονται με αξωοσπερμία, καθώς και με ποικιλή ιστολογική εικόνα των όρχεων που κυμαίνεται από σύνδρομο SCO (sertoli cell only syndrome) μέχρι HSG (hypospermatogenesis) και διακοπή της ωρίμανσης της σπερματογένεσης. Η συχνότητα των ελλείψεων σε μία ή περισσότερες από τις περιοχές αυτές του Y χρωμοσώματος, κυμαίνεται από 5-15%. Οι ελλείψεις της AZFc είναι συχνότερες και ανιχνεύονται σε ποσοστό ~13% των αξωοσπερμικών και 6% των ολιγοζωοσπερμικών ανδρών. Οι περισσότερες δημιουργούνται *de novo*. Οι ανδρες που φέρουν την έλλειψη, έχουν φυσιολογικό φαινότυπο, αλλά ανεπαρκή σπερματογένεση<sup>7</sup>. Η φυσιολογική ιστολογία των όρχεων δείχνει δύο

**Πίνακας 1.** Πολλαπλά αντίγραφα του μεγάλου βραχίονα του Y χρωμοσώματος, που περιέχονται στις περιοχές AZF

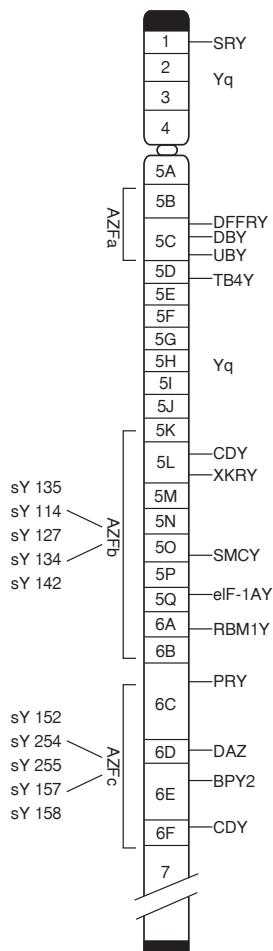
AZFa	USP9Y (DFFRY, Homologue du Drosophila Developmental gene Fats Facets) DRY (Dead Box Y) UTY (Ubiquitous TPR motif) TB4Y (Y isoforme de Thymosine B4Y)
AZFb	RBMY (YRRM, RNA-Binding Motif Y) CDY (Chromodomaine Y) XKRY (XK, Related Y) eIF-1AY (Eucaryotic Translation Initiation Factor 1AY) SMCY (Selected Mouse cDNA sur le Y)
AZFc	DAZ (Deleted inzoospermia) PRY (PTP-BL Related Y) BPY2 (Basic Protein Y2) TTY2 (Testis Transcript Y2) CDY (Chromodomaine Y) RBMY (RNA-Binding Motif Y)

(Κατά McElreavey K, κ.ά. 1999)

τύπους κυττάρων, όπως κύτταρα Leydig και κύτταρα Sertoli, αμφότερα των οποίων απαντούνται για τη φυσιολογική λειτουργία. Η παρουσία μόνον των κυττάρων Sertoli στην ιστολογία των όρχεων έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου SCO, το οποίο συνδέεται με υπογονιμότητα<sup>8</sup>.

## Η ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΟΥ Y ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Στον άνθρωπο το χρωμόσωμα Y περιλαμβάνει το 2-3% των γονιδίων του γονιδιώματος. Είναι πολύ μικρότερο από το X χρωμόσωμα και διαφέρει ως προς το μέγεθος στον πληθυσμό των ανδρών, λόγω των διαφορετικών ποσών της ετεροχρωματίνης. Αποτελείται, κυρίως, από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες (γονίδια, φυευδογονίδια, ενδογονίδια, προερχόμενα εξελικτικά από τους ιούς)<sup>9</sup>. Το χρωμόσωμα Y είναι τελοκεντρικό και περιλαμβάνει ένα μικρό βραχίονα (Yp) και έναν μεγάλο (Yq), οι οποίοι συνδέονται με την κεντρομερική περιοχή. Η περιοχή αυτή είναι σημαντική για το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων. Κυτταρογενετικές μελέτες επέτρεψαν την αναγνώριση τριών περιοχών: τις φυευδοαυτοσωματικές περιοχές (PAR1, PAR2), την ευχρωματική και την ετεροχρωματική περιοχή. (Εικ. 1). Οι φυευδοαυτοσωματικές αντιστοιχούν σε περιοχές του χρωμοσώματος Y, οι οποίες παρουσιάζουν ομολογία με περιοχές του X χρωμοσώματος κατά τη διάρκεια της μείωσης και υφίστανται ανταλλαγές γενετικού υλικού μετά από χιασματοπία (crossing over). Έτσι, οι περιοχές αυτές (PAR1, PAR2) συμπεριφέρονται σαν αυτοσωματικά γονίδια. Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό των γονιδίων (95%) είναι ειδικό για το χρωμόσωμα Y και δεν υφίστανται ανταλλαγή γενετικού υλικού ύστερα από χιασματοπία (*non recombining Y*, ή NRY). Η περιοχή αυτή αντιπροσωπεύει τη μόνη απλοειδική γονιδιωματική περιοχή του ανθρώπινου γονιδιώματος<sup>10</sup>. Περιλαμβάνει ετεροχρωματίνη και ευχρωματίνη. Η ετεροχρωματίνη θεωρείται, ότι είναι γενετικά αδρανής και ότι συντίθεται κυρίως από δύο οικογένειες αλληλουχιών υψηλά επαναλαμβανόμενων DYZ1, DYZ2, που περιέχουν η κάθε μια αντίστοιχα περίπου 5000 και 2000 αντίγραφα. Αντίθετα, η ευχρωματική περιοχή Y αν και περιέχει πολλαπλές, υψηλά επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες, περικλείει ομοίως γονίδια που μετέχουν στον καθορισμό του φύλου, στη ρύθμιση του ύψους, στη σπερματογένεση, στη δημιουργία του γοναδοβλαστώματος ή ακόμη και γονίδια των



**Εικ. 1.** Υχωμόσωμα και ελλείψεις. [Κατά Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Commission “Pratique de la Génétique”, 2001].

οποίων η έλλειψη προκαλεί συμπτώματα που μοιάζουν με εκείνα του συνδρόμου Turner<sup>10,11</sup>.

### ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΩΝ ΠΕΡΙΟΧΩΝ AZFa, AZFb, AZFc

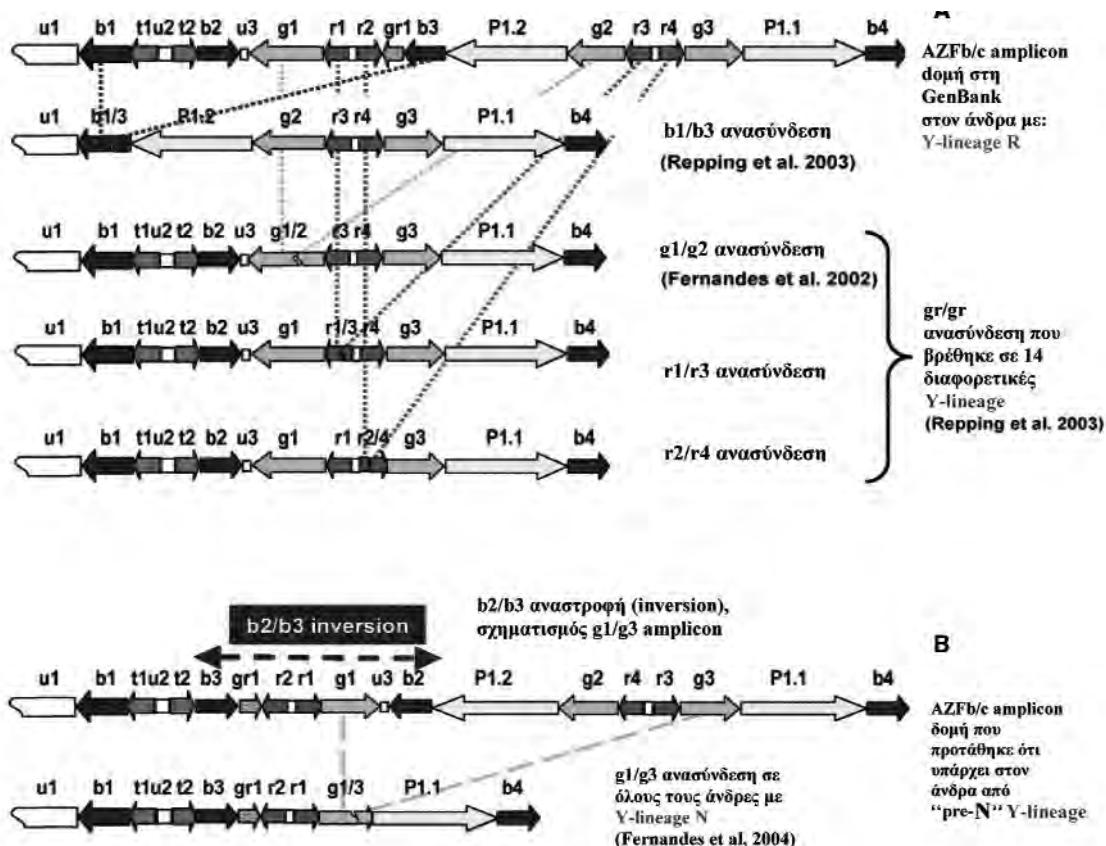
**Περιοχή AZFa:** Η περιοχή AZFa εντοπίζεται στην περιοχή κοντά στο Yq στο μεσοδιάστημα της έλλειψης 5, το μέγεθος της οποίας υπολογίζεται μεταξύ 1-3 Mb. Στην περιοχή αυτή έχουν προσδιοριστεί αρκετά γονίδια είτε με απευθείας άμεση κλωνοποίηση γονιδίων ανθρώπου, είτε με κλωνοποίηση γονιδίων ποντικού και στη συνέχεια με προσδιορισμό του αντίστοιχου ομολόγου του ανθρώπου. Στα γονίδια αυτά συμπεριλαμβάνεται το ομόλογο γονίδιο της *Drosophila*, που σχετίζεται με την ανάπτυξη DEFHY (developmental gene facets), το DBY (dead box Y), το UTY (ubiquitous TPR motif Y) και ένας ισότυπος της θυμοσίνης (thymosine) B4Y (TB4Y). Το γονίδιο DEFHY κω-

δικοποιεί μια πρωτεΐνη που μετέχει στη διαδικασία της αποουμπικούτινώσης. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση, ότι πρέπει να παίζει ρόλο στη γαμετογένεση. Το DBY, υποθέτουμε, ότι κωδικοποιεί μια ARN ελικάση. Το UTY έχει ένα αντίστοιχο, ομόλογο γονίδιο στο ποντίκι, το οποίο πρόσφατα προσδιορίστηκε ότι κωδικοποιεί ένα αντιγόνο Y-T. Το TB4E κωδικοποιεί έναν ισότυπο της Tymosin B4, που μετέχει προφανώς στην κατάσχεση (sequestration) της ακτίνης<sup>11</sup>.

**Περιοχή AZFb:** Η περιοχή αυτή AZFb (Εικ. 1) εκτείνεται μεταξύ του μεσοδιαστήματος της έλλειψης 5 και της περιοχής που βρίσκεται πολύ κοντά στο μεσοδιάστημα της έλλειψης 6. Το μέγεθος της υπολογίζεται μεταξύ 1-3 Mb. Στην πραγματικότητα 5 γονίδια έχουν εντοπιστεί στο μεσοδιάστημα αυτό. Το RBM γνωστό και ως YRRM (RNA-binding motif), το CDY (chromodomaine Y), το XKRY (XK related Y), ο παράγοντας eIF-1A (eukaryotic translation initiation factor 1A), καθώς και το γονίδιο SMCY (selected mouse cDNA on Y). Το RBM, CDY και το XKRY έχουν πολλαπλά αντίγραφα στο μεγάλο βραχίονα του Y χρωμοσώματος. Πάνω από 30 γονίδια και ψευδογονίδια RBM υπάρχουν στους δύο βραχίονες του χρωμοσώματος Y. Κωδικοποιούν για τις πυρηνικές πρωτεΐνες, που είναι ειδικές για τα γαμετοκύτταρα και περιλαμβάνουν ένα motif, που δεσμεύεται με το ARN και 4 motif του SRGY. Η περιοχή AZFb περιέχει τουλάχιστον ένα λειτουργικό αντίγραφο του RBM, που εντοπίζεται στο απομακρυσμένο τμήμα του μεσοδιαστήματος της έλλειψης. Οι ελλείψεις της απομακρυσμένης περιοχής της AZFb (περιοχή sY142-sY145) έχουν συσχετιστεί με την απουσία πρωτεΐνης, η οποία αναγνωρίζεται από ένα αντίσωμα έναντι της RBM στους όρχεις. Η οικογένεια των γονιδίων RBM εμφανίζεται να έχει συγκεκριμένη έκφραση στον πυρήνα των σπερματογονίων και μέσα στα σπερματοκύτταρα I (της μειωτικής διαίρεσης I)<sup>11</sup>.

Τα δύο γονίδια CDY και XKRY εκφράζονται ειδικά στους όρχεις ενήλικα. Το CDY κωδικοποιεί μια καινούργια πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με την ετεροχρωματίνη και κατά συνέπεια τροποποιεί το ADN ή τις χρωμοσωμικές πρωτεΐνες. Το XKRY κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που μοιάζει με το XK, πιθανόν μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με τη μεταφορά δια μέσου της μεμβράνης. Τα δύο αυτά γονίδια SMCY και eIF-1AY κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη ειδική της ιστοσυμβατότητας (H-Y)<sup>11</sup>.

Το γονίδιο eIF-1a έχει χαρτογραφηθεί στο Yq (μεσοδιάστημα 5) και συγκεκριμένα μεταξύ του



**Εικ. 2.** Σχηματική άποψη της «πλαστικότητας» των αμπλικονίων AZFb/c στο Yq11, σύμφωνα με το «The Y Chromosome Consortium» 2002 (Κατά Vogt PH, 2004).

sY127 και sY129. Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί έναν ισότυπο του Y του eIF-1A, που αποτελεί βασικό παράγοντα για την έναρξη της μετάφρασης<sup>11</sup>.

**Περιοχή AZFc:** Η περιοχή AZFc (Εικ. 2) βρίσκεται πλησίον της ετεροχρωματικής περιοχής (Yq11), μια περιοχή που περιέχει γονίδια, τα οποία εκφράζονται στους όρχεις με μεγάλες επαναλήψεις, που ονομάζονται αμπλικόνια<sup>12</sup>. Τα αμπλικόνια οργανώνονται σε παλίνδρομες δομές και συνήθως έχουν >99,9% ομοιότητα (identity). Ομόλογη ανασύνδεση μεταξύ των αμπλικονίων, συνήθως, προκαλεί ελλείψεις και διπλασιασμούς, που εξηγούν το 12% των συνόλου των περιπτώσεων της αξωοσπερμίας και το 6% των περιπτώσεων βαριάς οιγοσπερμίας<sup>13</sup>.

Η περιοχή AZFc έχει μέγεθος περίπου 1,4 Mb και περιέχει τα γονίδια DAZ (Deleted in Azoospermia), δύο αντίγραφα του PRY (PTP-BL related Y), BPY2 (βασική πρωτεΐνη Y2), TTY2 (testis transcript Y2) και αντίγραφα του CDY και RBM. Η βιολογική λειτουργία των DAZ είναι άγνωστη. Το DAZ μεταγράφεται στα κύτταρα γαμετικής

σειράς στον ενήλικα καθώς και στο ομόλογο της *Drosophila*.

Το DAZ είναι ομόλογο με ένα αυτοσωματικό γονίδιο με μόνο επανάληψη του DAZ, που ονομάζεται DAZ1 και βρίσκεται στο 3 χρωμόσωμα του ανθρώπου. Αυτό το γονίδιο DAZ1 εκφράζεται ειδικά στους όρχεις και οι μεταλλάξεις αυτού είναι δυνατόν να αποτελούν αιτία ανδρικής υπογονιμότητας. Κληρονομείται κατά τον υποτελή τύπο. Στο ποντίκι η ατυπία οδηγεί σε πλήρη απουσία παραγωγής γαμετοκυττάρων στους όρχεις και στην ωθήση. Αν και η απουσία του γονιδίου της οικογενείας DAZ είχε προταθεί ως αιτία του φαινότυπου AZFc, πρόσφατα έχουν προταθεί οι ελλείψεις της περιοχής AZFc, που δεν αφορούν στα γονίδια DAZ<sup>11</sup>.

## ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΕΛΛΕΙΨΕΩΝ

Εκτός από ορισμένες σπάνιες ελλείψεις, που κληρονομούνται από τον πατέρα, η πλειονότητα αυτών σχηματίζεται *de novo*. Πιθανόν να σχηματίζονται κατά τη μειωτική διαίρεση στον άνδρα ή κατά

τη γαμετογένεση. Δεν αποκλείεται όμως οι ελλείψεις να δημιουργούνται σε πολύ πρώιμο στάδιο της εμβρυογένεσης, οπότε προκύπτουν άτυπα σπερματογόνια. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μωσαϊκισμό κυττάρων γαμετικής σειράς. Ο τελευταίος αυτός μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει την περίπτωση δύο παιδιών, που γεννήθηκαν με την τεχνική ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) και ήταν φορείς των ελλείψεων Y2, ενώ οι πατέρες τους δεν παρουσιάζαν ελλείψεις του Y2 ανιχνεύσιμες στα λεμφοκύτταρα τους<sup>11</sup>.

**Μικρο-ελλείψεις του Y χρωμοσώματος που συνδέονται με ανδρική υπογονιμότητα:** Είναι γνωστό ότι οι μικρο-ελλείψεις στο μεγάλο βραχίονα του Y χρωμοσώματος (Yq) σχετίζονται με τους παθογονικούς μηχανισμούς της ανδρικής υπογονιμότητας. Τρεις διακριτές περιοχές που δεν επικαλύπτονται και εντοπίζονται στο διάστημα 5-6 στο μεγάλο βραχίονα του Y χρωμοσώματος (AZFa, AZFb, AZFc) σχετίζονται με την υπογονιμότητα των ανδρών.<sup>8</sup> Οι μικρο-ελλείψεις στους τόπους AZF, συνδέονται με αξωοσπερμία, και παρουσιάζουν ποικιλή ιστολογική εικόνα των όρχεων, που κυμαίνεται από σύνδρομο SCO (sertoli cell only syndrome) μέχρι HSG (hypospermatogenesis) και διακοπή της ωρίμανσης της σπερματογένεσης. Η φυσιολογική ιστολογία των όρχεων δείχνει δύο τύπους κυττάρων, όπως κύτταρα Leydig και κύτταρα Sertoli, αμφότεροι των οποίων απαντούνται για την φυσιολογική λειτουργία. Η παρουσία μόνον των κυττάρων Sertoli στην ιστολογία των όρχεων έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου SCO, το οποίο συνδέεται με υπογονιμότητα. Οι περιοχές αυτές AZF θεωρείται ότι κωδικοποιούν πρωτεΐνες που δεσμεύονται με το RNA, και ως εκ τούτου πρέπει να μετέχουν στη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων<sup>14</sup>.

**Μικρο-ελλείψεις του Y χρωμοσώματος και ιδιοπαθής υπογονιμότητα:** Έχει γίνει αποδεκτό ότι ο παράγοντας AZF (Azoospermia factor locus) περιέχει γονίδια υπεύθυνα για τη σπερματογένεση. Ελλείψεις των γονιδίων αυτών θεωρείται ότι μετέχουν παθολογικά σε ορισμένες περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, που συνδέονται με αξωοσπερμία ή ολιγοζωοσπερμία. Από τους 79 ασθενείς, που εξετάσθηκαν στη Β. Ινδία, οι πέντε εμφάνιζαν μικρο-ελλείψεις (6,3%) το λιγότερο σε έναν από τους STS δείκτες. Οι ελλείψεις AZF προσδιορίστηκαν σε άτομα με γνωστή και άγνωστη αιτιολογία του προβλήματος και τουλάχιστον ένας άνδρας με κιρσοκήλη παρουσίαζε υπογονιμότητα<sup>14</sup>.

Στον Ελλαδικό χώρο το 2004, έγινε μελέτη (cross-sectional) σε 61 άνδρες με INOA (Idiopathic non-obstructive azoospermia or severe oligozoospermia). Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν κλινικά 63 περιστατικά ανδρών με ιδιοπαθή υπογονιμότητα. Έγινε έλεγχος για μικρο-ελλείψεις Yq, καθώς επίσης και πλήρης σπερματολογικός, ορμονολογικός και ιστοπαθολογικός έλεγχος (FNA όρχεων). Επιπλέον, μελετήθηκαν 67 άνδρες με υπογονιμότητα από γνωστά αίτια σε σύγκριση με 60 φυσιολογικούς γόνιμους μάρτυρες. Βρέθηκε ότι, ο συνολικός αριθμός μικρο-ελλείψεων ήταν 3% στους άνδρες με ιδιοπαθή υπογονιμότητα, 3% στους άνδρες με υπογονιμότητα από γνωστά αίτια και 0% στους φυσιολογικούς γόνιμους άνδρες. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος PCR και STS (Sequence-Tagged-Sites). Οι άνδρες με ιδιοπαθή υπογονιμότητα είχαν σημαντικά χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, σε σχέση με τους φυσιολογικούς γόνιμους μάρτυρες, επίσης υψηλά επίπεδα της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) και μικρότερο όγκο σπερματοτοστό. Συμπερασματικά, οι άνδρες με INOA εμφάνιζαν πιο βαριά ορχεοπάθεια, σε σχέση με τους υπογόνιμους λόγω γνωστών αιτιών. Οι άνδρες αυτοί πρέπει να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μερικής ανεπάρκειας ανδρογόνων με την ενηλικίωση<sup>15</sup>.

## ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ AZFc

Σε αντίθεση με άλλα γονίδια του τόπου AZFc, τα γονίδια DAZ δεν μετέχουν όλα στην σπερματογένεση του ανθρώπου.

Έχει αποδειχτεί, ότι οι πρώτες παρατηρήσεις που αφορούσαν πολυμορφισμό των περιοχών της χρωματίνης στο Y χρωμόσωμα του ανθρώπου, δεν πρέπει να θεωρηθούν ως ένδειξη για τη μη-λειτουργική κατάσταση του χρωμοσώματος αυτού ή των γονιδίων που αποτελούν μέρος αυτού. Εν τούτοις, παρουσιάζει ενδιαφέρον η μελέτη κάθε μετάλλαξης του Y χρωμοσώματος που προσδιορίστηκε στην περιοχή AZFc. Για παράδειγμα, εάν έλλειψη ή εστιακή μετάλλαξη της περιοχής αυτής που υπάρχει στον πατέρα ασθενούς, στον τόπο AZFc ανδρός με φυσιολογική γονιμότητα, συσχετίζεται με τη μετάλλαξη του γονιδίου AZFc με την παθολογία των όρχεων του ασθενούς<sup>16</sup>.

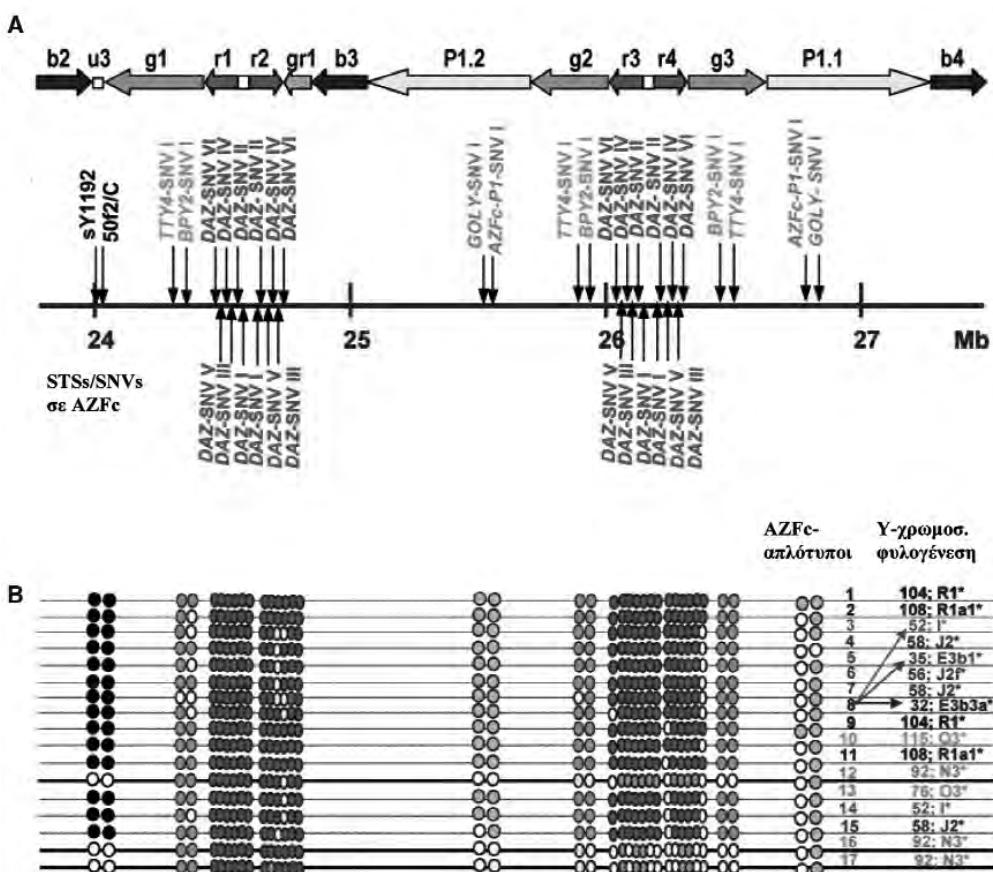
Στον γονιδιακό τόπο AZFc το κρυπτογράφημα αυτό βασίζεται στη μοναδικότητα της δομής της επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας, η οποία είναι οργανωμένη σε παλίνδρομα για να σταθεροποιεί το λειτουργικό γονίδιο AZFc. Τοπικές αστάθειες που συνήθως κληρονομούνται με ομοιο-ολιγομε-

ρείς (blocks) αλληλουχίες διαδοχικών επαναλήψεων και συγκεκριμένα με δομές παλίνδρομων αλληλουχιών θα μπορούσαν να αναστέλλονται από αυτόν τον κάθικα αναδίπλωσης (folding code) στα απλικόνια του γονιδιακού τόπου AZFc (Εικ. 3)<sup>15</sup>. Το γεγονός αυτό επιτρέπει στη δομή AXFc να φαίνεται ως μια δομή, που μετέχει προφανώς βήμα-βήμα σε μια περιοχή ετεροχρονισμάτων του Y χρωμοσώματος που παρουσιάζει πολυμορφισμό σε σχέση με τους προγόνουντες<sup>16</sup>.

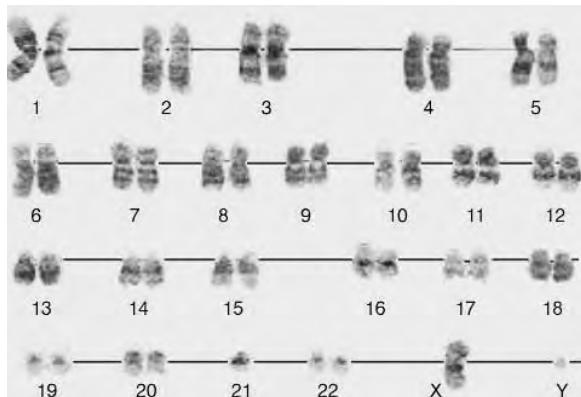
Σε αντίθεση με το ποντίκι και τον επίμιν, η σπερματογένεση στον άνθρωπο εμφανίζεται σε μεγάλο βαθμό αποδιοργανωμένη. Επιπλέον, υγιείς και γόνιμοι άνδρες εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό (επί τοις %) σπερματοζωάρια με άτυπη μιορφολογία και κινητικότητα. Ενδεχομένως, αυτό να εξηγεί την ποικιλότητα της παθολογίας των δραχεών που βρέθηκε σε τομές ιστού δραχεών ανδρών που παρουσιάζαν υπογονιμότητα με ελλείψεις στον γονιδιακό τόπο AZFc (Εικ. 3), και οι οποίες

σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατόν να κληρονομηθούν. Στις κληρονομήσιμες αυτές ελλείψεις του τόπου AZFc, ο αριθμός και η ποιότητα του σπέρματος θα μπορούσε να ήταν ικανοποιητική για τη γονιμότητα του άνδρα<sup>17,18</sup>. Φαίνεται ότι η πρωτογενής επίδραση των ελλείψεων του γονιδιακού τόπου AZFc είναι μόνον μια σημαντική πτώση στον αριθμό των ώριμων σπερματοζωάριων, η οποία στη συνέχεια οδηγεί δευτερογενώς σε μια αυξημένη απώλεια των γαμετοκυττάρων και σε σύνδρομο της απλασίας του σπερματικού επιθηλίου<sup>11</sup>.

Πρόσφατα περιγράφηκε πολυμορφισμός έλλειψης 1,6 Mb που αποτελεί τη συχνότερη μεγαλύτερη έλλειψη του Y χρωμοσώματος<sup>19</sup>. Η έλλειψη αυτή ονομάζεται gr/gr και επηρεάζει την περιοχή AZFc του Y χρωμοσώματος, απομακρύνει τα δύο αντίγραφα του γονιδίου DAZ και μερικές επιπλέον μεταγραφικές μονάδες. Ωστόσο, οι ελλείψεις gr/gr αποτελούν παράγοντα κινδύνου αποτυχίας της σπερματογένεσης<sup>4</sup>.



Εικ. 3. Σχηματική άποψη της δομής των αμπλικονίων AZFc (Y-lineage R), και η εντόπιση μιας σειράς STSs/SNVs κατά 3 Mb της αντίστοιχης GenBank αλληλουχίας μεταξύ 23.79 και 27.49 Mb. Β. Εβδομήντα διαφορετικά σχήματα παρουσίας (κουκκίδες) και απουσίας (κύκλοι) των STS ή AZFc αλληλουχιών (Fernandes et al., 2004) (Κατά Vogt PH, 2004).



**Εικ. 4.** Χρωμοσώματα μετάφασης ( $G$  ξώνες) λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος, που χρωματίστηκαν και διεγέρθηκαν με φυτοαιμαγλοντινή. Ο καρνότυπος αρχικά προσδιορίστηκε ως  $46,X,del(Y)(q11)$ . (Κατά Duell T, 1998).

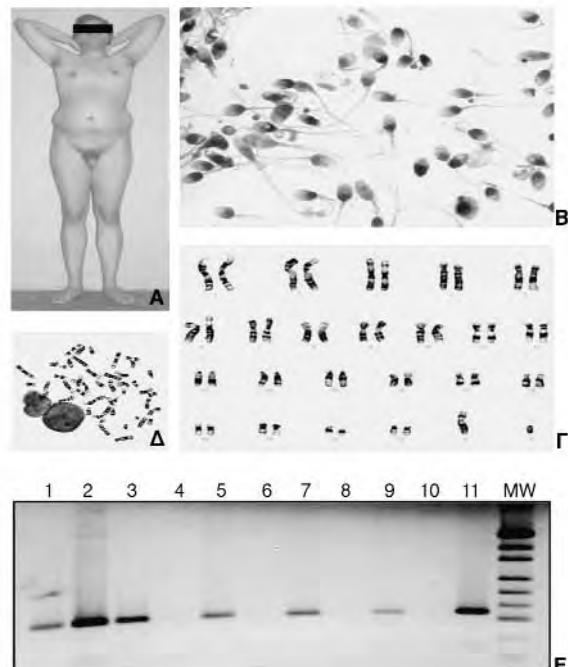
Ελλείψεις των αντιγράφων του γονιδίου DAZ1, και DAZ2 αναφέρθηκε ότι μειώνουν τον αριθμό των σπερματοζωαρίων<sup>19</sup>.

### ΓΟΝΙΔΙΑ DAZ (DELETED IN AZOOSPERMIA) ΚΑΙ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

Ελλείψεις, δύο ή τέσσερις των αλληλομόρφων γονιδίων DAZ (Deleted in Azoospermia), που εντοπίζονται στο Y χρωμόσωμα (Εικ. 4) συνδέονται με αποτυχία σπερματογένεσης. Ο αριθμός δύο των αριθμού αντιγράφων στο DAZ δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Έχει αποδειχτεί με τη μέθοδο PCR, ότι γονίδια DAZ δεν υφίστανται μόνον ελλείψεις, αλλά και διπλοποιήσεις. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό αυτών των μεταλλάξεων και της σχέσης τους με την ανδρική υπογονιμότητα<sup>20</sup>.

### ΜΙΚΡΟ-ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ ΤΟΥ Y ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗ

Μια από τις πιθανές αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας αποτελούν οι μικρο-ελλείψεις του Y χρωμοσώματος στην περιοχή Yq11.23, η οποία ονομάζεται παράγοντας αζωοσπερμίας. Οι ελλείψεις αυτές συνδέονται με αζωοσπερμία ή μερική ολιγοσπερμία (Εικ. 5). Στις περιπτώσεις αυτές, ιστοπαθολογικά ευρήματα των όρχεων συμπεριλαμβάνουν ένα μεγάλο εύρος, από ολική απουσία κυττάρων γαμετικής σειράς (germ cells), μέχρι μειωμένη παραγωγή σπέρματος, κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης. Οι περισσότερες μικρο-ελλείψεις του Y χρωμοσώματος δημιουργούνται *de novo*, είναι όμως δυνατόν να



**Εικ. 5.** Φαινότυπος κυτταρογενετικά φυσιολογικού υπογόνιου ανδρός με μικρο-έλλειψη AZFc. **B.** Ανάλυση σπέρματος, όπου εμφανίζεται υψηλή περιεκτικότητα τοις % σε σπέρματοζωάρια με μορφολογικές ανωμαλίες. **C** και **D**. Μετάφαση με διασπορά χρωμοσωμάτων, όπου παρατηρείται καρνότυπος  $46,XY$ . **E**. Φωτογραφία πηκτής στην οποία διακρίνεται στις σειρές 4, 6, 8 και 10 η έλλειψη στη περιοχή AZFc (Sy255-126 bp) (Κατά Dala R, κ.ά 2004).

κληρονομηθούν από τον πατέρα, είτε με φυσικό τρόπο είτε με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Μελετήθηκε, επίσης, σε σχέση με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, η συσχέτιση μεταξύ των Y-ελλείψεων και της παρουσίας των σπερματοζωαρίων στους όρχεις, ικανότητας γονιμοποίησης και κατάστασης εμβρύου. Να σημειωθεί ότι η κληρονόμηση των ελλείψεων του Y χρωμοσώματος (Εικ. 6) είναι ολανδρική και ως εκ τούτου όλα τα αγόρια των ανδρών με ελλείψεις θα φέρουν την ίδια έλλειψη και πιθανόν να έχουν προβλήματα γονιμότητας. Δεν έχουν προσδιοριστεί άλλες αρνητικές επιδράσεις των ελλείψεων στην υγεία των ανδρών<sup>21</sup>.

### ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΕΛΛΕΙΨΕΩΝ ΤΟΥ Y ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ

Έχει γίνει κατανοητό, ότι η έρευνα που αφορά σε μικρο-ελλείψεις αποτελεί προκαταρκτικό ενδεικτικό μονοπάτι για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας της αποτυχίας της σπερματογένεσης, καθώς επίσης και η συχνότητα και η θέση των γονιδιακών



**Εικ. 6.** Μέθοδοι προσδιορισμού ελλείψεων του Y χρωμοσώματος, που σχετίζονται με ανδρική υπογονιμότητα. Να σημειωθεί ότι, ο όρος απεκκριτικός αντιστοιχεί στις ομάδες των αιτίων που έχουν σχέση με την εκφροντική οδό του σπέρματος και ο όρος εκκριτικός με αίτια τύπου πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης. [Κατά Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Commission « Pratique de la Génétique », 2001].

ελλείψεων και των μεταλλάξεων.

Η μέθοδος PCR (Polymerase Chain Reaction) με τη χρήση STS (Several Sequence-tagged Site) και η εφαρμογή της σύγχρονης τεχνολογίας των chip DNA θα συντελέσει στον προσδιορισμό των ελλείψεων Yq και θα μας διευκολύνει να κατανοήσουμε αυτές τις αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας<sup>11</sup>. Πράγματι, στην Ελλάδα το 2004, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος PCR και η STS, προκειμένου να μελετηθούν οι μικρο-ελλείψεις στο μεγάλο βραχίονα του Y χρωμοσώματος (Yq), σε άνδρες που εμφάνιζαν INOA<sup>15</sup>.

### ΓΟΝΙΔΙΟ USP26 (UBIQUITIN-SPECIFIC PROTEASE 26) ΚΑΙ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

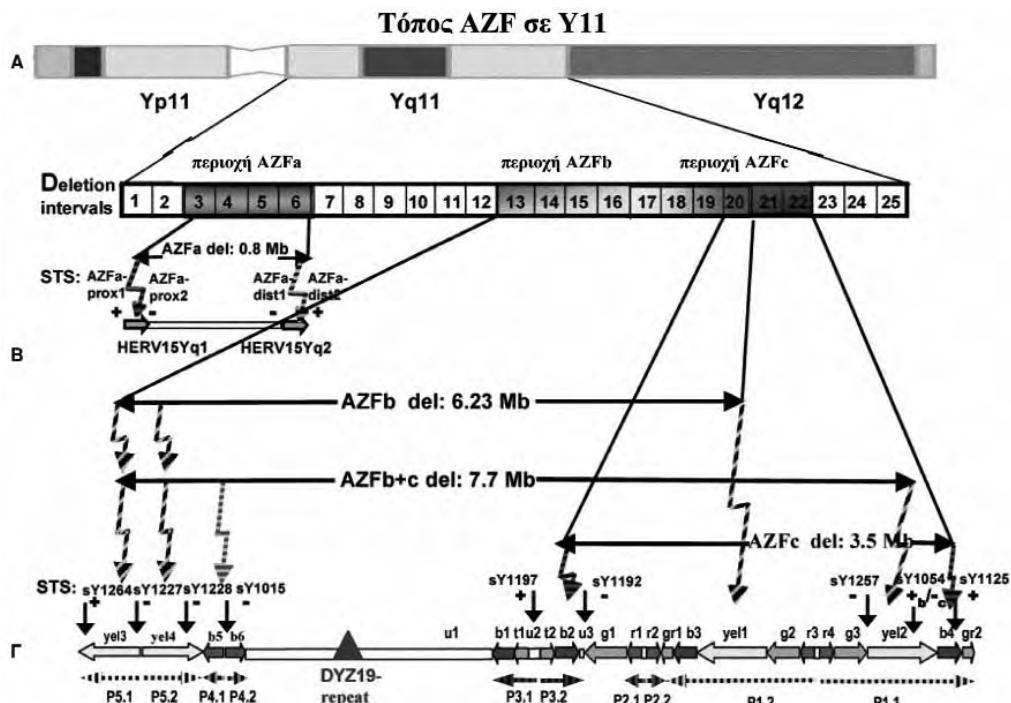
Η πρωτεάση USP26 (Ubiquitin-Specific Protease 26) κωδικοποιείται από ένα φυλοσύνδετο γονίδιο, που εκφράζεται σε ιστό των όρχεων. Το γονίδιο αυτό πιθανόν σχετίζεται με την υπογονιμότητα. Όταν έγινε ανάλυση για τυχόν συμμετοχή αυτού του γονιδίου στη σπερματογένεση και στην υπογονιμότητα, εξετάσθηκαν 42 ασθενείς με σύνδρομο απλασίας του σπερματικού επιθηλίου, προκειμένου να γίνει ανάλυση για μεταλλάξεις. Βρέθηκαν τέσσερις ασθενείς με ακριβώς τις ίδιες τρεις μεταβολές των νουκλεοτιδίων και φυσικά των αλληλουχιών των αμινοξέων, οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν στους 10 μάρτυρες, όπως μεταβολή στη θέση 494<sup>22</sup>. Επίσης, παρατηρήθηκαν δύο πολυμορφισμοί.

Σε μια άλλη ομάδα εξετάστηκαν με την ίδια μέθοδο 69 ασθενείς με σύνδρομο απλασίας του σπερματικού επιθηλίου. Συγκεκριμένα εξετάστηκαν 32 ασθενείς με διακοπή της ωρίμανσης της σπερματογένεσης (maturation arrest) και 142 μάρτυρες. Κανένας από τους μάρτυρες ή τους ασθενείς με διακοπή της ωρίμανσης της σπερματογένεσης (maturation arrest) δεν παρουσίαζε μεταβολή στη θέση 494. Σε τέσσερις από τους ασθενείς με σύνδρομο απλασίας του σπερματικού επιθηλίου, επιπλέον παρατηρήθηκαν οι τρεις ανωτέρω μεταβολές. Η συχνότητα των μεταβολών στην ομάδα αυτή ανέρχεται στο 7,2%. Ένας από τους ασθενείς παρουσίαζε μια έλλειψη στον μεγάλο βραχίονα του Y χρωμοσώματος, ενώ ένας άλλος ασθενής εμφάνισε κιρσοκήλη. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν, ότι οι τρεις μεταβολές πρέπει να μετέχουν στην ανδρική υπογονιμότητα ή πρέπει να αυξάνουν τον κίνδυνο ανδρικής υπογονιμότητας<sup>22</sup>.

Η μέθοδος PCR (Polymerase Chain Reaction) με τη χρήση STS (Several Sequence-tagged Site) και η εφαρμογή της σύγχρονης τεχνολογίας των chip DNA θα συντελέσει στον προσδιορισμό των ελλείψεων Yq και θα μας διευκολύνει να κατανοήσουμε αυτές τις αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας<sup>11</sup>.

### ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η υπογονιμότητα στους άνδρες είναι δυνατόν σήμερα να θεραπευτεί με τη βοήθεια τεχνικών που



**Εικ. 7.** Σχηματική άποψη του τόπου *AZF* στο *Yq11*. **B.** Πλήρης έλλειψη της περιοχής *AZFa*, η οποία συνήθως σχετίζεται με σύνδρομο *SCO*, και προκαλείται με ανασύνδεση. **C.** Οι πέντε πιθανές παλίνδρομες δομές *P1-P5* και η επανάληψη *DYZ19* στη περιοχή *AZFc* (Κατά *Vogt 2004*).

έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα, όπως ICSI (intracytoplasmic sperm injection) (Εικ. 8) και IVF (in vitro fertilization).

Εν τούτοις, οι ελλείψεις στο χρωμόσωμα Υ κατέχουν θέση προβλήματος για το λόγο ότι παρατηρούνται στους άρρενες απογόνους, οι οποίοι μεταβιβάζουν το πρόβλημα της υπογονιμότητας στην επόμενη γενεά.

Η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Ανδρολογίας προκειμένου να διαπιστώθει η υπογονιμότητα στους άνδρες, μεταξύ άλλων προτείνει ότι απαιτείται τουλάχιστον ανάλυση δύο τόπων STS από κάθε μια από τις περιοχές *AZFa*, *AZFc*, *AZFc* για να προσδιορισθούν οι μικρο-ελλείψεις<sup>23,24</sup>.

Στη Β. Ινδία όταν μελετήθηκαν οι μικρο-ελλείψεις του Υ χρωμοσώματος σε σχέση με την ολιγοσπερμία και αξωοσπερμία<sup>14</sup> με τη μέθοδο της PCR, σε άνδρες που παρουσίαζαν ολιγοσπερμία και αξωοσπερμία, πριν από την εφαρμογή των τεχνικών ICSI/IVF βρέθηκε, ότι άνδρες με μερικές (partial) ελλείψεις του Υ χρωμοσώματος των σωματικών κυττάρων είχαν άρρενες απογόνους με βαριά (severe) ολιγοσπερμία και μη αποφρακτική (non-obstructive) αξωοσπερμία πριν από τη θεραπεία με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.<sup>25</sup>

**Γονιδιακή θεραπεία για την ανδρική υπογονι-**

**μότητα που οφείλεται σε μικρο-ελλείψεις του Υ χρωμοσώματος:** Όταν οι ερευνητές προσδιορίσουν ακριβώς τις λειτουργίες των πρωτεΐνων που κωδικοποιούν τα γονίδια της περιοχής *AZF*, θα μπορέσουν να αποκαταστήσουν τη γονιμότητα στον άνδρα, με αντικατάσταση των πρωτεΐνων που λεί-



**Εικ. 8.** Πρόσληψη σπέρματος άμεσα από ένα ωάριο, οπότε είναι δυνατόν να υπερπηδηθεί η υπογονιμότητα. (Κατά *KJ και BTL 2001, www.sciam.com*).

πουν, προφανώς με προσθήκη εκείνων των γονιδίων που παρουσιάζουν έλλειψη<sup>26</sup>.

Ως εκ τούτου, η έρευνα που αφορά μικρο-ελλείψεις του Y χρωμοσώματος αποτελεί προκαταρκτικό ενδεικτικό μονοπάτι για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας της αποτυχίας της σπερματογένεσης, καθώς επίσης και η συχνότητα και η θέση των γονιδιακών ελλείψεων και των μεταλλάξεων.

## ABSTRACT

**Massouridou S, Frangou-Massourides H. Genetic approach in infertile men: Yq micro-deletions.** *Hell Iatr 2006, 72: 11-21.*

Infertility is a major problem affecting about 10-20% of couples. A male factor is assumed to be responsible in about 50% of the infertile couples. Both quantitative and qualitative abnormalities in sperm production are characteristically present in 40% of infertile males. The origin of reduced testicular sperm function in about 60-70% of cases is unknown. Recent data show that AZF (Azoospermia factor locus) contains genes that are responsible for spermatogenesis, located in the interval 5-6 of the long arm of the Y chromosome. AZF contains three distinct non-overlapping regions, designated as AZFa, AZFb, AZFc, and they are associated with impaired spermatogenesis in human. These AZF regions are putative RNA binding proteins and may be involved in the regulation of gene expression. The majority of AZF deletions are de novo. Deletions of AZFc are the most common and are associated with oligospermia or azoospermia. The AZFc region in distal Yq11, is a region that contains genes expressed in the testis and long direct and indirect repeats called amplicons. Amplicons are organized into palindromic structures and often have >99.9% identity. Homologous recombination between amplicons, often causes deletions and duplications that explain 12% of all azoospermias and 6% of severe oligospermias. Deletions, duplications or point mutations may also be associated with testis pathology. In contrast to other genes of the AZFc locus, the DAZ genes (Deleted in Azoospermia) are not all involved in human spermatogenesis, although they also present deletions and duplications (two or four deletions of DAZ allele genes are associated with spermatogenesis failure). PCR (Polymerase Chain Reaction) and STS (Several Sequence-tagged Site) technology, as well as chip DNA, will be useful tools in Yq deletion determi-

nation, and will help to investigate those causes of idiopathic infertility.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Krausz C, Murci LQ, McElreavey K. Prognostic value of Y chromosome micro-deletion analysis. *Hum Reprod* 2000, 15: 1431-4.
- Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, et al. Outcome in the second year of life after in vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet* 2001, 357: 2080-4.
- Silver SJ, Repping S. Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Hum Reprod Update* 2002, 8: 217-29.
- de Llanos M, Ballesca JL, Gazquez C, Margarit E, Oliva R. High frequency of gr/gr chromosome Y deletions in consecutive oligospermic ICSI candidates. *Hum Repr* 2005, 20: 216-20.
- Krausz C, Meyts ERD, Larsen IF, Murci QL, McElreavey K, Skakkeback NE. Double blind Y chromosome micro deletion analysis in men with known sperm parameters and reproductive hormone profile: microdeletion is specific for spermatogenetic failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 2638-42.
- WHO. WHO Laboratory Manual for Examination of Human Semen and Cervical Mucus Interaction, (3rd ed) Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- Αγγελοπούλου P, Μαντάς Δ. Χρωμόσωμα Y και ανδρική υπογονιμότητα. *Ιατρική* 2005, 87(4): 296-307.
- Vogel T, Speed RM, Teague P. Mice with Y chromosome deletion and reduced Rbm genes on a heterozygous Dazl null background mimic a human azoospermic factor phenotype. *Hun Reprod* 1999, 14: 3023-9.
- Williams & Wilkins Gelehrter TD, Collins Fs. Principles of Medical Genetics, 2nd edition. 1998: 177.
- Fernandes S, Huellen K, Goncalves J, et al. High frequency of DAZ1/DAZ2 gene deletions in parents with severe oligozoospermia. *Mol Chem* 2002, 8: 286-98.
- Vogt PH, Fernandes S. Polymorphic DAZ gene family in polymorphic structure of AZFc locus: Artwork or functional for human spermatogenesis? *Apmis* 2003, 111(1): 115.
- Scaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003, 423: 825-37.
- Fernandes S, Paracchini S, Meyer LH, Floridia G, Tyler-Smith C, Vogt PH. A large AZFc deletion removes DAZ3/DAZ4 and nearby genes from men in Y haplogroup. *Am J Hum Genet* 2004, 74: 180-7.
- Mittal RD, Singh G, Srivastava A, et al. Y chromosome micro-deletions in idiopathic infertility from Northern India. *Annales Genet* 2004, 47: 331-7.
- Giannouli Ch, Goulis DG, Lampropoulos A, Lissens W, Tarlatzis BC, Bontis JN, Papadimas J. Idiopathic non-obstructive azoospermia or severe oligozoospermia: a cross-sectional study in 61 Greek men. *Int J Androl*

- 2004, 27: 101-7.
16. Akgun E, Zahn J, Baumes S, et al. Pallindrome resolution and recombination in the mammalian germ line. *Mol Cell Biol* 1997, 17: 5559-70.
17. Repping S, Skaletsy H, Brown L, et al. Polymorphism for a 1,6 Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet* 2003, 35: 247-51.
18. Unnerus V, Fellman J, De La Chapelle A. The length of the human Y chromosome. *Cytogenetics* 1967, 6: 213-27.
19. Mikelsaar AV, Tuur SJ, Kaosaar ME. Human karyotype polymorphism. I. Routine and fluorescence microscopic investigation of chromosomes in a normal adult population. *Humangenetik* 1973, 20: 89-101.
20. Witzl K, Sehic A, Terzic R, Peterlin B. Copy number of DAZ genes in Slovenian and Bosnian general population. *Coll Antropol* 2004, 28 Suppl 2: 238-9.
21. Kolarova J, Vrtel R, Vodicka R, Capkova P, Santavy J. Microdeletion of the azoospermia factor as one of the causes of male infertility. *Cas Lek Cesk* 2003, 142(4): 211-5.
22. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Steirteghem AV, Liebaers I. Possible role of USP26 in patients with severely impaired spermatogenesis. *Eur J Hum Genet* 2004, doi: 10.1038/sj.ejhg.5201335.
23. Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B, et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in Azoospermia) gene in azoospermia and severe oligospermia. *Fertil Steril* 1999, 67: 542-7.
24. Konialis CP. Current molecular genetic approaches to the laboratory investigation of Y-chromosome microdeletions in infertile men. *Aviょ 2001, 4(3): 175-9.*
25. Yao G, Chen G, Pen T. Study of Y micro deletions in the Y chromosome of infertile men with idiopathic oligo or azoospermia. *J Assisted Reprod Genet* 2001, 18: 612-6.
26. Karin J, Bruce TL. Why the Y is so weird. *Sci Am* 2001: 42-7.
- Αλληλογραφία:*  
Σ. Μασουρίδου  
Αίαντος 6  
40 Εκκλησιές  
546 36 Θεσσαλονίκη
- Corresponding Author:*  
S. Masouridou  
Eantos G.  
40 Eklissies  
546 36 Thessaloniki  
Greece

## Μελέτη του μεταβολικού συνδρόμου σε νοσηλευόμενους καρδιολογικούς ασθενείς

Γ. Γιαννόγλου, Σ-Λ. Παπαδοπούλου, Ι. Χατζηζήσης, Γ. Μισιρλή,  
Γ. Σταυρόπουλος, Γ. Πεχλιβανίδης, Γ. Παρχαρίδης, Γ. Λουρίδας

Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Σκοπός της εργασίας ήταν η έρευνα της συχνότητας και των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) σε νοσηλευόμενους στην Α' Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης. Εξετάστηκαν 153 νοσηλευόμενοι κατά το διάστημα 30/07/2004 έως 12/01/2005. Στα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν, καταγράφηκαν τα κριτήρια του ΜΣ κατά NCEP ATP III, οι παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), οι διαγνώσεις εξόδου και άλλες παράμετροι. Μελετήθηκε η συσχέτιση των παραγόντων κινδύνου και των κλινικών εκδηλώσεων της ΣΝ με το ΜΣ. Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$ . Από το σύνολο των εξετασθέντων 55,6% ήταν άντρες ( $n=85$ , μέση ηλικία  $63,3 \pm 12$  έτη) και 44,4% γυναίκες ( $n=68$ , μέση ηλικία  $66,8 \pm 14$  έτη).

Από την ομάδα των γυναικών το 58,8% είχε ΜΣ και από την ομάδα των αντρών το 41,2%, διαφορά στατιστικά σημαντική ( $p<0,05$ ). Η συχνότητα του ΜΣ στις ηλικίες 60-79 ετών βρέθηκε 57,7%, ενώ στις ηλικίες 40-59 ετών 33,3%, διαφορά στατιστικά σημαντική ( $p=0,01$ ). Στα άτομα με ΜΣ υπήρχε σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα σταθερής στηθάγχης (14,7%) σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΜΣ (3,8%), ( $p<0,05$ ). Συγκρίνοντας την ομάδα του ΜΣ με την ομάδα χωρίς ΜΣ ως προς τους παράγοντες κινδύνου, διαπιστώθηκε ότι υπερλιπιδαιμία είχε το 79,5% έναντι 46,2% ( $p<0,001$ ), παχυσαρκία το 86,9% έναντι 55,4% ( $p<0,001$ ), σακχαρώδη διαβήτη το 38,4% έναντι 7,7% ( $p<0,001$ ) και αρτηριακή υπέρταση στο 79,5% έναντι 41,5% ( $p<0,001$ ).

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 22 - 26.

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι μια οργανική διαταραχή, που αντιπροσωπεύει έναν πολυσύνθετο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου. Η διαγνωσή του συμβάλλει σε μια γενικότερη θεώρηση του συνόλου των οργανισμού του εξεταζόμενου, σε ακριβέστερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και σε σωστότερη αντιμετώπιση του ασθενούς. Το σύνδρομο περιγράφηκε αρχικά ως «σύνδρομο X» από το Reaven το 1988<sup>1</sup>. Είναι επίσης γνωστό με την ονομασία «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη», ενώ πρόσφατα περιλήφθηκε στον πίνακα διεθνούς κατάταξης νόσων (International Classification of Disease-ICD-9) με την ονομασία «δυσμεταβολικό σύνδρομο» και κωδικό 277.7. Χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, αυξημέ-

να τριγλυκερίδια, αθηρογενετική δυσλιπιδαιμία (όπως χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης), αρτηριακή υπέρταση, υψηλό σάκχαρο αίματος και/ή αντίσταση στη ινσουλίνη. Το μεταβολικό σύνδρομο συνοδεύεται επίσης από προθρομβωτικά και προφλεγμονώδη χαρακτηριστικά στο αίμα.

Σύμφωνα με τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου κατά NCEP ATP III<sup>2</sup> (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III-Εθνικό εκπαιδευτικό πρόγραμμα των ΗΠΑ για τη χοληστερόλη, 3<sup>o</sup> συμπόσιο για τη θεραπεία των ενηλίκων), η διάγνωση τίθεται όταν είναι παρόντες τρεις από τους εξής πέντε παράγοντες: 1) κεντρική παχυσαρκία (περιφερειακά μεσης στο ύψος της λαγονίου ακρολοφίας  $\geq 102$  cm για

**Πίνακας 1.** Διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου κατά ATP III

**Διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου κατά ATP III**

1. Κεντρική παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης στο ύψος της λαγονίου ακρολοφίας)
  - Ανδρες  $\geq 102$  cm
  - Γυναίκες  $\geq 88$  cm
2. Αυξημένα τριγλυκερίδια  $\geq 150$  mg/dL
3. Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη
  - Ανδρες  $<40$  mg /dL
  - Γυναίκες  $<50$  mg/dL
4. Αυξημένη αρτηριακή πίεση: Συστολική  $\geq 130$  και/ή διαστολική  $\geq 85$  mm Hg
5. Αυξημένη γλυκόζη νηστείας  $\geq 110$  mg/dL

τους άνδρες και  $\geq 88$  cm για τις γυναίκες), 2) αυξημένα τριγλυκερίδια  $\geq 150$  mg/dL, 3) ελαττωμένη HDL χοληστερόλη (άνδρες  $<40$  mg /dL, γυναίκες  $<50$  mg/dL), 4) αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική  $\geq 130$  και/ή διαστολική  $\geq 85$  mmHg), 5) αυξημένη γλυκόζη νηστείας ( $\geq 110$  mg/dL) (Πίν. 1). Η κατάταξη της κεντρικής παχυσαρκίας ως πρώτου παραγόντα κινδύνου στον πίνακα 1 αντικατοπτρίζει τη σημασία της για την παθογένεση του ΜΣ. Ακόμα και μια μέτρια αύξηση της περιφέρειας της μέσης στο ύψος της λαγονίου ακρολοφίας, πέραν της οριακής τιμής των 102 cm στους άνδρες ή των 88 cm στις γυναίκες, μπορεί να συσχετιστεί με την ανάπτυξη πολλαπλών μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, ειδικά σε φυλετικές ομάδες που ίσως έχουν γενετική προδιάθεση για αντίσταση στην ινσουλίνη (όπως οι Νοτιο-Ασιάτες). Σύμφωνα με το NCEP ATP III, δεν είναι απαραίτητη η μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη προκειμένου να διαγνωστεί το ΜΣ.

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά το διάστημα μεταξύ Ιουλίου 2004 και Ιανουαρίου 2005 εξετάσθηκαν 153 νοσηλευόμενοι στην Α' Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης. Η μελέτη των ασθενών περιελάμβανε κλινική εξέταση, έλεγχο εργαστηριακών ευρημάτων και ένα ερωτηματολόγιο. Στο ερωτηματολόγιο καταγράφηκαν προσωπικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία, κοινωνικό και μορφωτικό επίπεδο, καταγωγή), τα κριτήρια του ΜΣ κατά NCEP ATP III, οι παραγόντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου (κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση), οι διαγνώσεις εξόδου των ασθενών και άλλες παράμετροι, δύος το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για τη μελέτη των παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου εξαιρέθηκαν ερωτηματολόγια 15 ασθενών λόγω ελλιπών δεδομένων.

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέ-

το SPSS 11.5, Chicago, IL, USA. Όλα τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσος όρος  $\pm$  SD και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το  $p < 0,05$ . Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το  $\chi^2$  test, και η μελέτη των πιθανών παραγόντων κινδύνου (risk factors) για το μεταβολικό σύνδρομο έγινε με τη λογιστική παλινδρόμηση.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

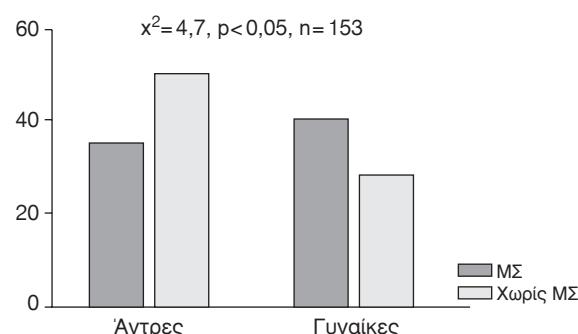
Από το σύνολο των εξετασθέντων ( $n=153$ ), το 49% είχε ΜΣ ( $n=75$ ). Επί του συνολικού δείγματος, το 55,6% ήταν άντρες ( $n=85$ , μέσης ηλικίας  $63,3 \pm 12$  έτη) και το 44,4% γυναίκες ( $n=68$ , μέσης ηλικίας  $66,8 \pm 14$  έτη).

Από την ανάλυση της κατανομής του ΜΣ στα δύο φύλα προέκυψε, ότι από την ομάδα των γυναικών ( $n=68$ ) το 58,8% είχε ΜΣ και από την ομάδα των αντρών ( $n=85$ ) το 41,2%, διαφορά στατιστικώς σημαντική ( $p < 0,05$ ) (Εικ. 1).

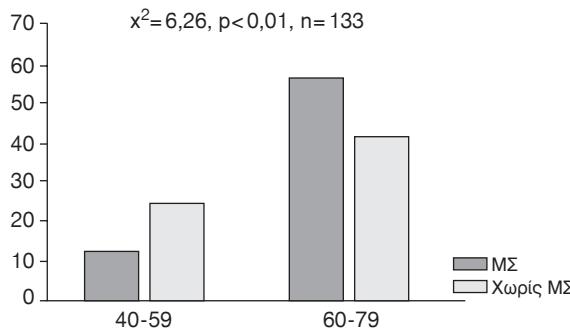
Η συχνότητα του ΜΣ αυξανόταν με την πρόσθιο της ηλικίας. Συγκεκριμένα, στις ηλικιακή ομάδα 60-79 έτη ( $n=97$ ) βρέθηκε στο 57,7% των εξετασθέντων, ενώ στην ομάδα 40-59 έτη ( $n=36$ ) στο 33,3%, διαφορά στατιστικά σημαντική ( $p=0,01$ ) (Εικ. 2). Οι δύο αυτές ηλικιακές ομάδες αντιπροσωπεύουν το 86,9% του συνολικού μας δείγματος.

Η συσχέτιση των επιμέρους κλινικών εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου (ασταθής στηθάγχη, σταθερή στηθάγχη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια) με το ΜΣ έδειξε, ότι στα άτομα με ΜΣ ( $n=75$ ) υπήρχε σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα σταθερής στηθάγχης σε ποσοστό 14,7% σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΜΣ ( $n=78$ ), όπου το ποσοστό ήταν 3,8% ( $p < 0,05$ ) (Εικ. 3).

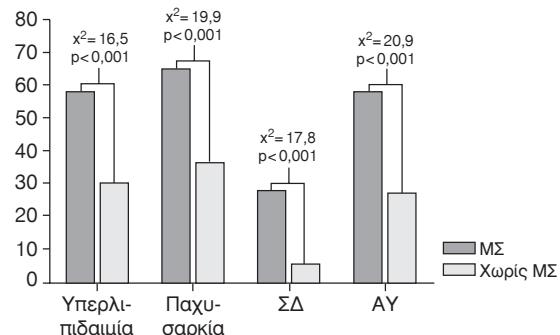
Συγκρίνοντας την ομάδα του ΜΣ ( $n=73$ ) με την ομάδα χωρίς ΜΣ ( $n=65$ ) ως προς τους παραγόντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου, διαπιστώθηκαν διαφορές μεγάλης στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των δύο ομάδων για τους περισσότερους παραγόντες. Ειδικότερα, η υπερλιπιδαιμία



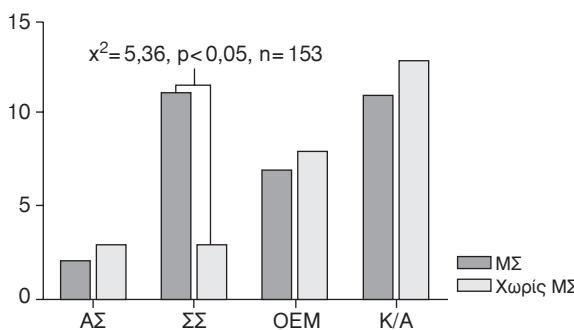
Εικ. 1. Κατανομή του ΜΣ στα 2 φύλα.



**Εικ. 2.** Συχνότητα του ΜΣ στις ηλιακές ομάδες 40-50 και 60-79.



**Εικ. 4.** Συχνότητα των επιμέρους παραγόντων κινδύνου ΣΝ σε ασθενείς με ΜΣ και χωρίς ΜΣ.



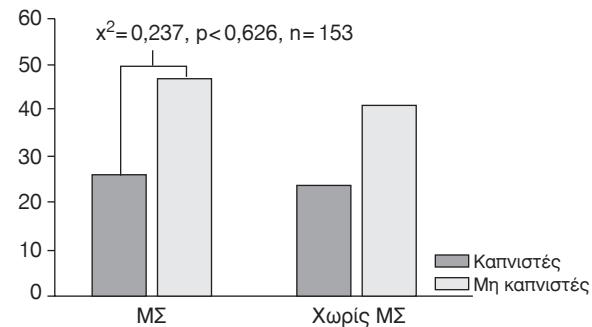
**Εικ. 3.** Συχνότητα των επιμέρους κλινικών εκδηλώσεων ΣΝ σε ασθενείς με ΜΣ και χωρίς ΜΣ (ΑΣ: Ασταθής στηθάγχη, ΣΣ: Σταθερή στηθάγχη, OEM: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, K/A: Καρδιακή ανεπάροχεια).

υπήρχε στο 79,5% έναντι 46,2% ( $p<0,001$ ), η παχυσαρκία στο 86,9% έναντι 55,4% ( $p<0,001$ ), ο σακχαραδηγός διαβήτης στο 38,4% έναντι 7,7% ( $p<0,001$ ) και η αρτηριακή υπέρταση στο 79,5% έναντι 41,5% ( $p<0,001$ ) (Εικ. 4). Ο μόνος παράγοντας κινδύνου για τον οποίο δεν υπήρχε αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν το κάπνισμα, με ποσοστά 35,6% έναντι 36,9% αντίστοιχα (Εικ. 5).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για την εργασία προτιμήθηκαν τα κριτήρια κατά NCEP ATP III αντί αυτών της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO), δεδομένου ότι δεν περιλαμβάνουν ως κριτήριο την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία είναι σχετικά δύσκολο να μετρηθεί και επομένως αποτελούν ένα απλούστερο εργαλείο για την αναγνώριση του ΜΣ. Εξάλλου από άλλες έρευνες έχει διαπιστωθεί, ότι η συχνότητα του ΜΣ ανευρίσκεται η ίδια, ανεξάρτητα από το ποια κριτήρια έχουν χρησιμοποιηθεί<sup>4</sup>.

Από τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής



**Εικ. 5.** Συχνότητα του καπνίσματος σε ασθενείς με ΜΣ και χωρίς ΜΣ.

προκύπτει ότι το ΜΣ είναι πιο συχνό στις γυναίκες, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με άλλες αντίστοιχες έρευνες που αναφέρονται στον πληθυσμό της Ευρώπης συνολικά<sup>5</sup>. Παρόλα αυτά άλλες έρευνες δείχνουν ότι η συχνότητα του ΜΣ μεταξύ των δύο φύλων ποικίλει από χώρα σε χώρα<sup>4,6</sup>.

Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνεται σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας. Το γεγονός αυτό μπορεί να θεωρηθεί αναμενόμενο, καθώς οι περισσότεροι από τους παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνονται στα κριτήρια του ΜΣ έχουν την τάση να αυξάνονται με την ηλικία. Σε αντίστοιχες έρευνες τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα, καθώς σε κάποιες φαίνεται ότι η ηλικία δεν επηρεάζει την συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου<sup>4</sup>, ενώ από άλλες προκύπτει το αντίθετο<sup>6</sup>.

Η μελέτη μας έδειξε μεγάλη διαφορά σε όλους τους επιμέρους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς με ΜΣ, εκτός από το κάπνισμα. Πολλοί από τους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται στα κριτήρια του ΜΣ, οπότε

είναι ίσως αναμενόμενο να είναι αυξημένοι στους ασθενείς αυτούς. Από τις στατιστικά σημαντικές διαφορές που παρατηρήθηκαν στην υπερλιπιδαιμία, την παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη και την αρτηριακή υπέρταση διαφαίνεται ότι οι συγκεκριμένοι παραγόντες κινδύνου ενδέχεται να συνδέονται μεταξύ τους παθογενετικά, ενώ για άλλους, όπως το κάπνισμα, δεν συμβαίνει κάτι τέτοιο. Το μεγαλύτερο ποσοστό των καπνιστών, εστω και στατιστικά μη σημαντικό, μεταξύ ατόμων χωρίς ΜΣ σημαίνει, ότι το κάπνισμα δρα ως ανεξάρτητος παράγων κινδύνου και δείχνει τις σοβαρές συνέπειές του σε άτομα χωρίς ΜΣ.

Από τις κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου η ασταθής στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ΣΝ δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, αντίθετα με άλλες έρευνες<sup>7</sup>. Η σταθερή στηθάγχη, ωστόσο, παρουσίασε μεγαλύτερη, στατιστικά σημαντική, συχνότητα στα άτομα με ΜΣ. Το γεγονός αυτό ίσως να οφείλεται στο μικρό δείγμα της έρευνας.

Από τα κριτήρια του ΜΣ, η παχυσαρκία εμφανίζεται με τη μεγαλύτερη συχνότητα (86,9%) στα άτομα με ΜΣ, γεγονός που συμφωνεί με τα ευρήματα άλλων έρευνών<sup>7,8</sup>. Από τους εξετασθέντες η υποομάδα των διαβητικών ασθενών παρουσίασε ΜΣ σε ποσοστό 84,9%, γεγονός που συμβαδίζει με ευρήματα άλλων έρευνών. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι οι διαβητικοί έχουν πολύ μεγάλες πιθανότητες να αναπτύξουν ΜΣ<sup>4,7</sup>.

Το δείγμα της έρευνας ήταν ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν στο νοσοκομείο για κάποιο καρδιολογικό πρόβλημα. Συνεπώς, δεν αντιπροσωπεύει το γενικό πληθυσμό, αλλά είναι μια μελέτη για το μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς καρδιολογικής κλινικής. Ως εκ τούτου τα συμπεράσματά μας δεν μπορούν να αναχθούν στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, είναι μια ενδεικτική μελέτη για την συχνότητα του ΜΣ στην Ελλάδα και συγκεκριμένα σε πληθυσμό με καρδιολογικά προβλήματα.

Είναι σαφές ότι το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μια κλινική οντότητα που συναντάται σε μεγάλο ποσοστό και στα ελληνικά νοσοκομεία, όπως σε όλες τις ανεπτυγμένες χώρες και οφείλεται κατά κύριο λόγο στο σύγχρονο τρόπο ζωής και διατροφής. Δεδομένης της βαρύτητάς του ως προδιαθεσικού παραγόντα για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας του, καθίσταται αναγκαία η πρωτογενής και δευ-

τερογενής πρόληψη των επί μέρους παραγόντων του.

## ABSTRACT

**Giannoglou G, Papadopoulou S-L, Chatzizisis I, Misirli G, Stavropoulos G, Pechlivanidis G, Parcharidis G, Louridas G. Study of metabolic syndrome in in-hospital cardiology patients. Hell Iatr 2006; 72: 22-26.**

The aim of this study was to assess the frequency of the metabolic syndrome (MetS) in hospitalized patients, of the 1st Cardiology Department of the AHEPA University Hospital, during the period 2004-2005. In total, 153 patients were examined clinically and by a questionnaire, which included the NCEP ATP III diagnostic criteria for MetS. The coronary heart disease (CHD) risk factors and other socio-educational data were also recorded. The study group included 85 men and 68 women, with mean ages  $63.3 \pm 12$  yrs and  $66.8 \pm 14$  yrs, respectively. The prevalence of MetS was significantly higher in women than in men (58.8% vs. 41.2%,  $p<0.05$ ,  $n=153$ ). The age group 60-79 yrs revealed higher incidence of MetS, in comparison with ages 60-79 yrs (57.7% vs. 33.3%,  $p=0.01$ ,  $n=133$ ). The frequency of stable angina was higher in patients with MetS than in patients without MetS (14.7% vs 3.8%,  $p<0.05$ ,  $n=153$ ). Comparing each individual CHD risk factor in patients with and without MetS, a significantly higher presence of all risk factors was found in the Mets group, except for smoking (abdominal obesity: 86.9% vs. 55.4%,  $p<0.001$ ,  $n=138$ ; hyperlipidemia: 79.5% vs. 46.2%,  $p<0.001$ ,  $n=138$ ; type 2 diabetes mellitus: 38.4% vs. 7.7%,  $p<0.001$ ,  $n=138$ ; hypertension: 79.5% vs. 41.5%,  $p<0.001$ ,  $n=138$ ). In conclusion, the presence of MetS is higher in women and in ages  $>60$  yrs. Patients who have MetS suffer more frequently from angina.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
2. Expert Panel (ATP III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
3. Λευκός ΝΠ. Μεταβολικό σύνδρομο. Αρτηριακή Υπέρταση 1999; 8: 13-34.

4. Gorter PM, Olijhoek JK, Van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ. Prevalence of the Metabolic Syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurism. *Atherosclerosis* 2004, 173: 363-9.
5. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, et al. The incidence and persistence of the NCEP metabolic syndrome. The French DESIR study. *Diabetes Metab* 2003, 29: 526-32.
6. Deerochanawong C, Suwanwalaikorn S, Nitayanant W et al. MetS Insights 2004, 4: 18.
7. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Growing Clinical Challenge. *Medscape Cardiology* 2004, 8: 2.
8. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004, 79: 379-84.

*Αλληλογραφία:*

Γ. Γιαννόγλου  
Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
Στ. Κυριακίδη 1  
546 36 Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

G. Giannoglou  
1st Department of Cardiology  
Aristotle University  
AHEPA Hospital  
1, St. Kyriakidi Str.  
546 36 Thessaloniki  
Greece

## Εκτίμηση των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με την υπερηχογραφική τεχνική του ενδοκράνιου duplex

Θ. Αρίδα, Ν. Αρτέμης, Ι. Μυλωνάς

Β' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Η ανάπτυξη του διακρανιακού υπερηχογραφήματος (TCD) και της πιο πρόσφατης μεθόδου του διακρανιακού duplex (TCCD) με τις τεχνικές frequency-TCCD και Power Doppler Imaging (PDI) προσέφερε νέες δυνατότητες στη διάγνωση των ενδοκράνιων αρτηριακών στενώσεων. Σε 27 ασθενείς με στένωση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, που διαγνώσθηκαν με το TCD, εκτιμήσαμε τη διαγνωστική ικανότητα του διακρανιακού duplex. Με την f-TCCD τεχνική μετρήσαμε τη μέγιστη συστολική ταχύτητα ροής στο στενωμένο τμήμα της αρτηρίας. Χρησιμοποιώντας την power mode τεχνική μετρήσαμε την διάμετρο της αρτηρίας στο αντίστοιχο τμήμα. Όλοι οι ασθενείς στη συνέχεια εξετάστηκαν με ψηφιακή αγγειογραφία. Οι στενώσεις ταξινομήθηκαν

σε 3 κατηγορίες: όχι στένωση, στένωση <50% και στένωση ≥50%. Η αναγνώριση και η ταξινόμηση των στενώσεων με τα υπερηχογραφικά κριτήρια, που χρησιμοποιήθηκαν με την f-TCCD τεχνική παρουσίασαν εξαιρετική συσχέτιση με την αντίστοιχη αγγειογραφική τοξινόμηση ( $k=0,93$  για τις στενώσεις <50% και  $k=1$  για τις στενώσεις ≥50%). Αντίθετα η φτωχή συσχέτιση, που διαπιστώθηκε μεταξύ των μετρήσεων της διαμέτρου με την power mode τεχνική και των αγγειογραφικών ευρημάτων, υποδεικνύει ότι η τεχνική αυτή δεν ενδείκνυται για την αναγνώριση και εκτίμηση της στένωσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.  
Ελλην Ιατρ 2006, 72: 27 - 34.

Η αθηρωματικής αιτιολογίας στένωση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας αποτελεί λιγότερο συχνή αιτία εγκεφαλικής ισχαιμίας σε σχέση με την εμβολή<sup>1,2</sup>. Ωστόσο η διάγνωση αυτής είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι προσφέρει τη δυνατότητα έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης πριν την εμφάνιση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Πριν τη χρήση της αγγειογραφίας η διάγνωση της αθηρωματικής νόσου των εγκεφαλικών αρτηριών μπορούσε να γίνει μόνο με αυτοψία<sup>3,4</sup>. Η εφαρμογή της αγγειογραφίας κατέστησε δυνατή τη διάγνωση κατά τη διάρκεια της ζωής. Ωστόσο, ο κύριος επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εξέτασης, σε συνδυασμό με την έλλειψη αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας της θεραπείας, είχε

σαν αποτέλεσμα την περιορισμένη χρήση της μεθόδου για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study<sup>5</sup>, καθώς και οι πολλά υποσχόμενες ενδείξεις από την εφαρμογή αγγειοπλαστικής<sup>6,7</sup> για την αντιμετώπιση της εστιακής αθηρωματικής στένωσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, κατέστησαν προφανή την ανάγκη ύπαρξης μη αιματηρών διαγνωστικών μεθόδων

Η ανάπτυξη του διακρανιακού υπερηχογραφήματος (TCD) το 1982 από τον R.Aaslid<sup>8</sup>, η πρόσφατη ανάπτυξη της τεχνικής της μαγνητικής αγγειογραφίας<sup>9</sup>, καθώς και η εμφάνιση της νεότερης υπερηχογραφικής τεχνικής του ενδοκράνιου

Duplex<sup>10</sup>, αποτέλεσαν σημαντικότατες εξελίξεις στο διαγνωστικό τομέα και σήμερα έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την ψηφιακή αγγειογραφία στη διάγνωση των ενδοκράνιων αρτηριακών στενώσεων.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της χρησιμότητας του έγχρωμου ενδοκράνιου Duplex στην αναγνώριση και εκτίμηση των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν δύο ομάδες απόμων. Η πρώτη ομάδα (ομάδα ελέγχου) αποτελούνταν από 30 άτομα (16 άνδρες/14 γυναίκες), ηλικίας 25-68 ετών (μέσος όρος  $\pm$  σταθερά απόκλιση:  $54,5 \pm 9,2$  έτη), χωρίς προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικής, καρδιολογικής ή αιματολογικής νόσου, τα οποία επιπλέον δεν παρουσίασαν παθοιλογικά ευρήματα κατά την υπερηχογραφική εξέταση της εξωκράνιας και ενδοκράνιας μοίρας της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.

Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από 27 ασθενείς (15 άνδρες / 12 γυναίκες), με μέσο όρο ηλικίας  $\pm$  σταθερά απόκλιση:  $64,39 \pm 7,5$  έτη, οι οποίοι παρουσίαζαν ενδείξεις στενωτικής βλάβης στη μέση εγκεφαλική αρτηρία με το διακρανικό υπερηχογράφημα.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς στους οποίους διαπιστώθηκε υπερηχογραφικά, αιμοδυναμικά σημαντική βλάβη της εξωκράνιας μοίρας των εγκεφαλικών αρτηριών, δηλαδή βλάβη στην οποία είχαμε είτε κινητοποίηση της παράπλευρης κυκλοφορίας, είτε σημαντική ελάττωση της ταχύτητας ροής στο αντίστοιχο ενδοκράνιο τμήμα, λόγω της εξωκράνιας στένωσης. Επίσης αποκλείστηκαν οι ασθενείς στους οποίους, στην εξέταση με το TCD, διαπιστώθηκαν ανεπαρκή οστικά παράθυρα.

Μάρτυρες και ασθενείς εξετάστηκαν αρχικά με TCD και στη συνέχεια με τη μέθοδο του έγχρωμου Duplex. Οι ασθενείς αργότερα εξετάστηκαν με ενδαρτηριακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA).

Για την αποφυγή επίδρασης της γνώσης του αποτελέσματος του υπερηχογραφικού ελέγχου, στην εκτίμηση των αγγειογραφιών, η εκτίμηση και ταξινόμηση των στενωτικών βλαβών επαναλήφθηκε με το τέλος της μελέτης, επί του συνόλου των αγγειογραφιών και με κρυμμένα τα στοιχεία του ασθενή. Αυτή ήταν και η τελική ταξινόμηση στην οποία στηρίχθηκε η μελέτη.

## 1. Υπερηχογραφικός έλεγχος

Το εξωκράνιο τμήμα των εγκεφαλικών αρτηριών εξετάστηκε με υπερηχογραφικό μηχάνημα Ultramark 9 HDI της ATL (Bothel, USA) χρησιμοποιώντας μετατροπέα υπερήχων (linear) 7.5 MHz. Η υπερηχογραφική εκτίμηση των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας έγινε βάσει των ήδη δημοσιευθέντων κριτηρίων<sup>11</sup>. Το ενδοκράνιο τμήμα των εγκεφαλικών αρτηριών εξετάστηκε με συσκευή TCD (TC-2-64 EME, Überlingen, Germany) και κεφαλή 2.25 MHz.

Εστιακή ανέσηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας (ΜΣΤ) δύο σταθερές αποκλίσεις πάνω από τη φυσιολογική τιμή, όπως αυτή είχε καταγραφεί στους μάρτυρες θεωρού-

νταν ενδεικτική στένωσης<sup>12</sup>.

Για τη μελέτη οι στενώσεις κατηγοριοποιήθηκαν ως 0% (όχι στένωση), <50% και  $\geq$ 50%. Για την ταξινόμηση των στενώσεων χρησιμοποιήσαμε την διαβάθμιση που ακολουθεί και η οποία στηρίζεται σε ήδη αξιολογημένα κριτήρια προσαρμοσμένα στις δικές μας τιμές<sup>13,14,15</sup>: 0%: <140 cm/sec, <50%: 140-209 cm/sec,  $\geq$ 50%:  $\geq$  210 cm/sec.

Στη συνέχεια ακολουθούσε η εξέταση με την τεχνική του ενδοκράνιου Duplex και την frequency-based τεχνική (f-TCCD) με μηχάνημα Ultramark 9, χρησιμοποιώντας μετατροπέα υπερήχων 2,25 MHz.

Για την ομοιογένεια των αποτελεσμάτων καθορίσθηκε, από την αρχή της μελέτης, η ροή προς τον πομπό να εμφανίζεται με αποχώρωσης του κόκκινου και η ροή αντίθετα από τον πομπό με τις αποχώρωσης του μπλε.

Οι εγκεφαλικές αρτηρίες του πρόσθιου τμήματος της εγκεφαλικής κυκλοφορίας αναγνωρίστηκαν μέσω του κροταφικού παραδύρου, με βάση την ανατομική τους εντόπιση.

Μετά την έγχρωμη απεικόνιση και αναγνώριση της αρτηρίας, ακολουθούσε μέτρηση της ταχύτητας. Πάντα γινόταν προσπάθεια οι μετρήσεις να λαμβάνονται από ευθέα αρτηριακά τμήματα, μήκους τουλάχιστον 2 εκ. και διατηρώντας τη γωνία, μεταξύ της υπερηχογραφικής δέσμης και της αρτηρίας  $<60^{\circ}$ .

Για την ταξινόμηση των στενώσεων χρησιμοποιήσαμε τα όρια ταχύτητας, όπως αυτά έχουν διατυπωθεί από τον Rother και τους συν.<sup>14</sup> και τον Baumgartner και τους συν.<sup>15</sup>, προσαρμοσμένα στις δικές μας τιμές και με διόρθωση της τιμής της ταχύτητας, βάσει της γωνίας πρόσπτωσης της υπερηχογραφικής δέσμης.

Για την ταξινόμηση των στενώσεων χρησιμοποιήσαμε τα ακόλουθα όρια ταχύτητας: 0%: <155 cm/sec, <50%: 155-219 cm/sec,  $\geq$ 50%:  $\geq$  220 cm/sec.

Μετά την εφαρμογή της f-TCCD τεχνικής ακολουθούσε απεικόνιση και αναγνώριση της αρτηρίας με την τεχνική του Power Doppler Imaging (PDI)<sup>16</sup>. Στη συνέχεια γινόταν προσπάθεια μέτρησης της διαμέτρου της αρτηρίας στο σημείο της στένωσης με κέρδοσορα, ο οποίος τοποθετούνταν κάθετα στα εξωτερικά όρια αυτής. Για τη μέτρηση των στενώσεων των ενδοκράνιων αρτηριών δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής πλήρως αξιολογημένες μέθοδοι. Έτσι, η εκτίμηση των στενώσεων έγινε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο η οποία χρησιμοποιήθηκε και στη WASID<sup>5</sup> και βασίζεται στην εξίσωση<sup>17</sup> :% στένωση: [1-(Δστεν/ Δφυσιολ.)]  $\times$  100, όπου Δστεν η διάμετρος της αρτηρίας στο σημείο της στένωσης, και Δφυσιολ. η διάμετρος στο πιο ευρύ φυσιολογικό σημείο της αρτηρίας κεντρικέρα της στένωσης. Στην περίπτωση που η στένωση εντοπίζοταν στο κεντρικό τμήμα της αρτηρίας, η μέτρηση του Δφυσιολ. γινόταν στο πιο ευρύ παράλληλο και ευθύ περιφερικό τμήμα (Εικ. 1).

Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων εκτιμήθηκε με τη χρήση ανάλυσης εξετάσης/ επανεξετάσης με 2η επαναλαμβανόμενη μέτρηση 15 λεπτά μετά την πρώτη σε 15 ασθενείς με στενώσεις.

## 2. Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία

Εκλεκτική ενδαρτηριακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς με καθετηριασμό της μητριαίας αρτηρίας. Οι συνηθισμένες λήψεις της εξω-



**Εικ. 1.** A) Υπερηχογραφική απεικόνιση στένωσης της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας  $\geq 50\%$  και B) η αντίστοιχη αγγειογραφική απεικόνιση.

κράνιας και ενδοκράνιας κυκλοφορίας ήταν η προσθιοπίσθια και οι πλάγιες.

Για τη μέτρηση των στενώσεων χρησιμοποιήθηκε παρόμοια η εξίσωση:  $\% \text{στένωση} : [1-(\Delta \text{στεν.} / \Delta \text{φυσιολ.})] \times 100^{17}$ . Για τη μέτρηση, κάθε φορά γινόταν επιλογή της προσθιοπίσθιας ή πλάγιας προβολής (όπου αυτό ήταν δυνατό), στην οποία φαινόταν μεγαλύτερη η στένωση. Στη συνέχεια γινόταν εισαγωγή της αγγειογραφίας σε ηλεκτρονικό υπολογιστή και ακολουθούσε μεγέθυνση τρεις φορές, κατά μέσο όρο, ώστε να είναι δυνατή η εξαγωγή ακριβών μετρήσεων. Οι μετρήσεις γινόταν με τη χρήση προγράμματος AutoCAD 2000 και με τη χρήση κέρσορα ο οποίος τοποθετούνταν κάθετα στο αρτηριακό τοίχωμα στο επιλεγμένο σημείο.

Η αναπαραγωγιμότητα των μετρήσεων εκτιμήθηκε με τη χρήση ανάλυσης εξέτασης /επανεξέτασης με 2η επαναλαμβανόμενη μέτρηση σε 15 ασθενείς με στενώσεις.

Οι αγγειογραφίες ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες: 1) με φυσιολογικά ευρήματα 2) στένωση  $< 50\%$  και 3) στένωση  $\geq 50\%$ .

### 3. Στατιστική ανάλυση

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο συσχέτισης, μεταξύ των τιμών της ΜΣΤ με τη μέθοδο του TCD και του f-TCCD.

Ο συντελεστής συσχέτισης και χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της αξιοποίησης των μετρήσεων των αρτηριακών στενώσεων με τις τεχνικές DSA και PDI, καθώς και για την περιγραφή της συμφωνίας μεταξύ των αγγειογραφικών μετρήσεων και των αντίστοιχων υπερηχογραφικών. Τιμές του  $r > 0$  θεωρήθηκαν ενδεικτικές ύπαρξης συσχέτισης,  $< 0,4$  ενδεικτικές φτωχής συσχέτισης, τιμές μεταξύ  $0,41-0,75$  ενδεικτικές αρκετά καλής συσχέτισης και  $> 0,75$  ενδεικτικές εξαιρετικής συσχέτισης.

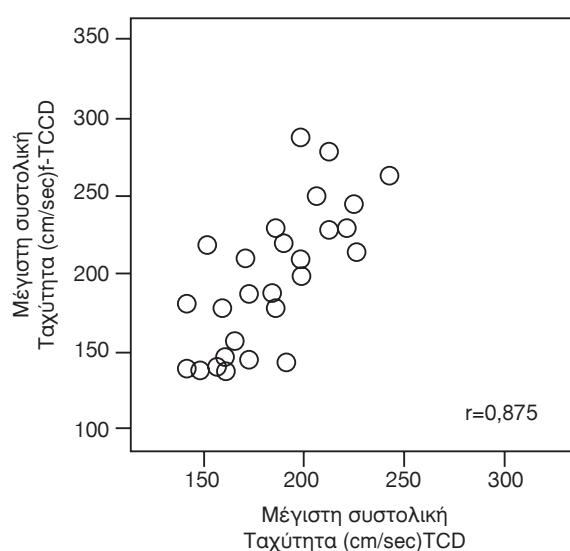
### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με τη μέθοδο του TCD διαπιστώθηκαν 27 στενώσεις στη μέση εγκεφαλική αρτηρία - 17 ταξινομήθηκαν ως  $< 50\%$ , με μέση τιμή ΜΣΤ  $179 \pm 22$  cm/sec και 10 ως  $\geq 50\%$  με μέση τιμή ΜΣΤ  $252 \pm 30$

cm/sec.

Χρησιμοποιώντας την f-TCCD τεχνική, η στένωση παρουσιαζόταν σαν μια περιγεγραμμένη περιοχή με αύξηση της ταχύτητας της αιματικής ροής. Τα αρτηριακά τιμήματα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας απεικονίσθηκαν ικανοποιητικά εκτός από δύο περιπτώσεις. Οι διορθωμένες ΜΣΤ βάσει της γωνίας πρόσπτωσης της υπερηχογραφικής δέσμης (f-TCCD) παρουσιάζαν υψηλή συσχέτιση με τις αντίστοιχες ταχύτητες, που καταγράφηκαν με το TCD ( $r=0,875$ ) (Εικ. 2). Η ΜΣΤ με την f-TCCD τεχνική βρέθηκε να είναι  $4,6 \pm 11\%$  υψηλότερη σε σχέση με το TCD για τη μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Χρησιμοποιώντας την PDI τεχνική, η μέση εγκεφαλική αρτηρία απεικονίστηκε επαρκώς σε



**Εικ. 2.** Συσχέτιση των μετρήσεων της Μέγιστης Συστολικής Ταχύτητας με τις υπερηχογραφικές τεχνικές.

όλες τις περιπτώσεις. Διαπιστώθηκαν 22 στενώσεις <50% και 5 στενώσεις ≥50%.

### Συσχέτιση f-TCCD – Ψηφιακής αγγειογραφίας

Η ψηφιακή αγγειογραφία έδειξε 27 στενώσεις, 17<50% και 10≥50% στους 27 ασθενείς που εξετάστηκαν (Πίν. 1).

Στις στενώσεις της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας <50% και χρησιμοποιώντας τα κριτήρια που έχουν αναφερθεί με τη f-TCCD τεχνική, η συμφωνία μεταξύ ψηφιακής αγγειογραφίας και έγχρωμου Duplex είχε σαν αποτέλεσμα τιμή  $\kappa=0,93$ , τιμή που υποδεικνύει εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων. Στην ομάδα αυτή είχαμε μια ψευδώς θετική στένωση (Εικ. 3) και μια ψευδώς αρνητική στένωση.

Στην ψευδώς θετική στένωση πριν την αγγειογραφία υπερηχογραφικά καταγράφηκε μέγιστη συστολική ταχύτητα 182 cm/sec. Μετά την αγγειογραφία στην επανεξέταση του ασθενούς η ταχύτητα βρέθηκε 178 cm/sec παραμένοντας ενδεικτική στενώσεως <50%.

Στις στενώσεις της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ≥50% υπήρξε πλήρης συμφωνία όπως φαίνε-

ται και από τον πίνακα 1 ( $\kappa=1$ ).

Οι δύο διαφορετικές μετρήσεις στην ομάδα των ασθενών, που έγινε επαναμέτρηση της αγγειογραφικής στένωσης, βρέθηκαν να έχουν πολύ καλή συσχέτιση με συντελεστή  $\kappa=1$ ,  $p<0,005$ .

### Συσχέτιση PDI τεχνικής (μέτρηση διαμέτρου) – Ψηφιακής αγγειογραφίας

Χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις της διαμέτρου με την τεχνική PDI στους ασθενείς στους οποίους ακολούθησε DSA, διαπιστώθηκαν 22 στενώσεις <50% και 5 ≥50% (Πίν. 2).

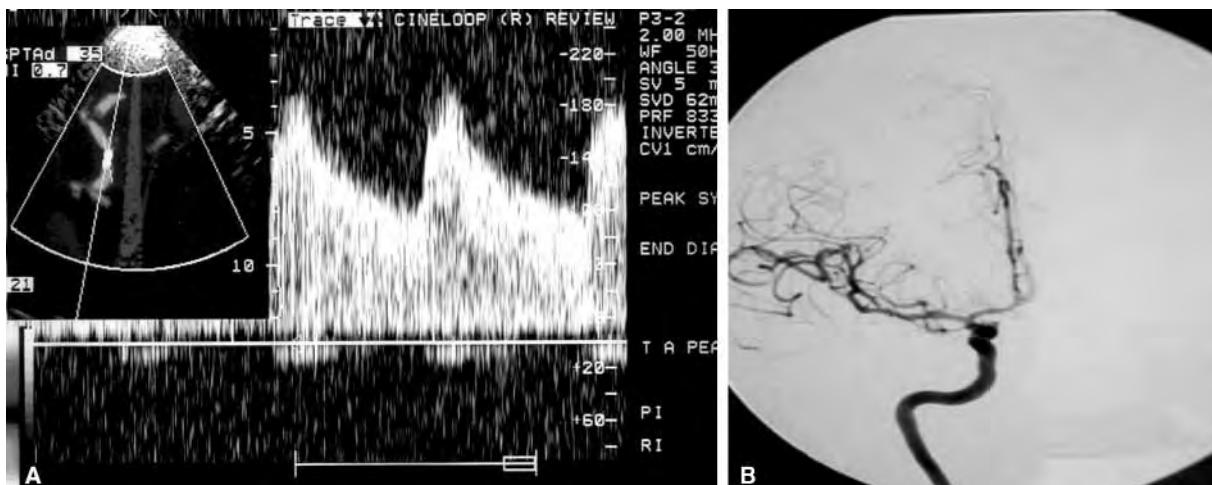
Από τον πίνακα φαίνεται, ότι αν και οι δύο τεχνικές συμφώνησαν και κατέταξαν όμοια 21 στενώσεις, 5 αγγειογραφικές στενώσεις ≥50% κατατάχθηκαν ως <50% με τη PDI τεχνική (Εικ. 4) και μία στένωση <50% δεν αναγνωρίστηκε σαν στένωση με την τεχνική PDI. Επίσης διαπιστώθηκε μια ψευδώς θετική στένωση <50%. Ο συντελεστής συμφωνίας  $\kappa$  βρέθηκε ίσος με 0,46, υποδεικνύοντας φτωχή συσχέτιση των δύο τεχνικών για τις στενώσεις της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με την DSA και την f-TCCD

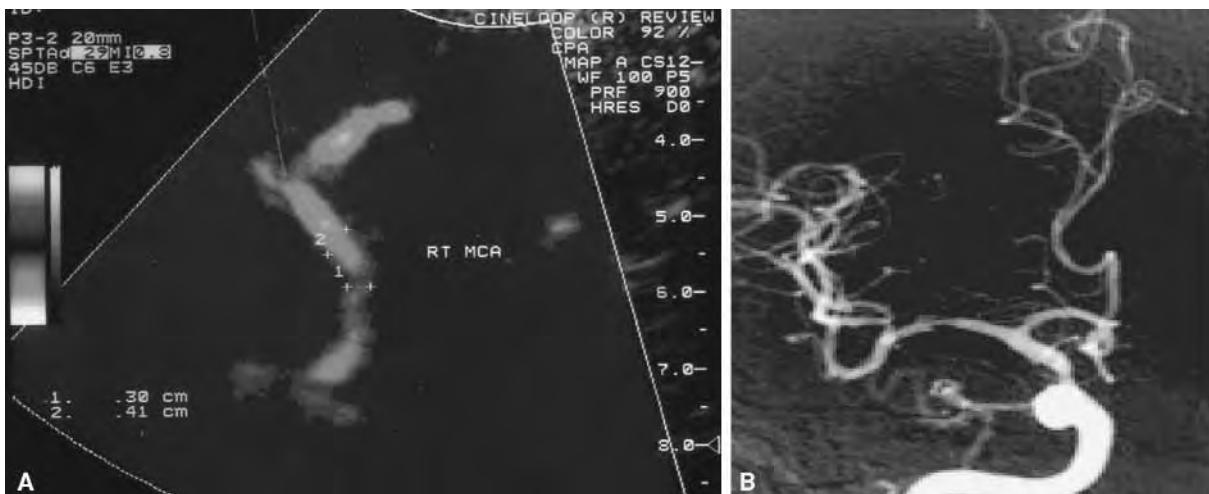
f-TCCD			
DSA	ΚΦ.	<50%	≥50%
ΚΦ.	–	1	–
<50%	1	16	–
≥50%	–	–	10

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με την PDI τεχνική και την DSA

PDI			
DSA	ΚΦ.	<50%	≥50%
ΚΦ.	–	1	–
<50%	1	16	–
≥50%	–	5	5



**Εικ. 3.** α) Υπερηχογραφική στένωση της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας <50%, β) δεν απεικονίζεται στην ψηφιακή αγγειογραφία.



Εικ. 4. α) Υπερηχογραφική στένωση (τεχνική PDI) <50%, β) Η αγγειογραφία αποκάλυψε στένωση ≥50%.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αθηρωμάτωση είναι μια συστηματική νόσος, που εξελίσσεται προοδευτικά. Στη λευκή φυλή φαίνεται, ότι η εξωκράνια μοίρα των καρωτίδων αρτηριών, πάσχει σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, από ότι η ενδοκράνια μοίρα των εγκεφαλικών αρτηριών<sup>18</sup>. Ωστόσο, η ενδοκράνια αθηρωματική νόσος, προοδευτικά αρχίζει και αναγνωρίζεται ως ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας για εμφάνιση Ισχαμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων<sup>19</sup> (IAEE).

Η ικανότητα μας να αναγνωρίζουμε τις ενδοκρανιες αρτηριακές στενώσεις βελτιώθηκε σημαντικά με την εισαγωγή του διακρανιακού υπερηχογραφήματος στο διαγνωστικό έλεγχο ασθενών με IAEE<sup>8,12</sup>. Η τεχνική αυτή διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζει υψηλή ευασθησία και ειδικότητα στην αναγνώριση των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και του καρωτιδικού σιφωνίου<sup>20-22</sup>. Ωστόσο η μέθοδος αυτή έχει κάποιους περιορισμούς. Ακριβής τοποθέτηση του δειγματοληπτικού όγκου και διόρθωση της γωνίας πρόσπτωσης της υπερηχογραφικής δέσμης, δεν είναι δυνατή, εφόσον η μέθοδος ουσιαστικά είναι τυφλή.

Η εφαρμογή της μεθόδου του έγχρωμου duplex με τις τεχνικές frequency και power, στην οποία ουσιαστικά προστέθηκε χρώμα στο ηχητικό σήμα, οδήγησε στην απεικόνιση των εγκεφαλικών αγγείων και παρείχε σημαντικές πληροφορίες για την ανατομική εντόπιση και πορεία τους<sup>23,24</sup>.

Η frequency-based τεχνική παρέχει πληροφορίες σχετικές με τη ροή και τη κατεύθυνση αυτής. Όμως η χαμηλή ροή και ο στροβιλισμός περιορίζουν την απεικόνιση των στενώσεων<sup>25</sup>.

Εναλλακτικά, χρησιμοποιήθηκε η power-based τεχνική. Στην τεχνική αυτή, χρησιμοποιείται η ένταση (power) του σήματος, παράμετρος που θεωρητικά έχει τη δυνατότητα να αποκαλύψει σε πραγματικό χρόνο τις μεταβολές του μεγέθους των αγγείων. Η ένταση του σήματος σε αυτή, εξαρτάται από τον αριθμό των κινουμένων ερυθρών αιμοσφαιρίδων και όχι από τη συχνότητα. Η τεχνική αυτή είναι ανεξάρτητη από τη γωνία πρόσπτωσης των υπερήχων, δεν υπόκειται σε φαινόμενο παραμόρφωσης του σήματος (aliasing), ενώ παρέχει καλύτερη αναλογία σήματος-θορύβου<sup>26</sup>.

Σε *in vitro* μετρήσεις, φάνηκε ότι οι τιμές της έντασης του σήματος (power) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση των μεταβολών του μεγέθους στα εγκεφαλικά αγγεία<sup>27,28</sup>.

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσουμε τη συμβολή του ενδοκράνιου έγχρωμου Duplex στην αναγνώριση και στην εκτίμηση της στένωσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, χρησιμοποιώντας τις διαφορετικές δυνατότητες, που μας παρέχουν οι δύο τεχνικές έγχρωμης απεικόνισης.

Στη μελέτη μας η ταξινόμηση των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε τρεις κατηγορίες με τη μέθοδο του διακρανιακού υπερηχογραφήματος, αλλά και του f-TCCD, έγινε, χρησιμοποιώντας τη μέγιστη συστολική ταχύτητα, γιατί έχει φανεί, ότι αυτή αυξάνει με την αύξηση του βαθμού της στένωσης<sup>29</sup>. Επιπλέον, έχει φανεί ότι η αξιοπιστία των μετρήσεων της, τόσο με το TCD όσο και με την f-TCCD τεχνική είναι υψηλή<sup>30</sup>.

Διαπιστώσαμε ότι η μέγιστη συστολική ταχύτητα ήταν υψηλότερη με την f-TCCD τεχνική σε σχέση με την TCD. Σε ανάλογες μελέτες<sup>31,32</sup> επί-

σης έχουν διαπιστωθεί υψηλότερες συστολικές ταχύτητες. Η διαφορά αυτή οφείλεται στη διόρθωση της γωνίας πρόσπτωσης των υπερήχων.

Οι μέθοδοι μέτρησης της στένωσης της έσω καρωτίδας αρτηρίας στην ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία είναι καλά επιβεβαιωμένοι.<sup>33</sup>

Αντίστοιχα για τη μέτρηση των ενδοκράνιων στενώσεων δεν υπάρχει επαρκώς αξιολογημένη μέθοδος. Αυτή η έλλειψη οφείλεται, κυρίως, στο ότι μέχρι πρόσφατα υπήρχαν περιορισμένα δεδομένα, για την επίδραση της σοβαρότητας της ενδοκράνιας αρτηριακής στενωτικής βλάβης, στο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ.

Η εξίσωση που χρησιμοποιήσαμε για τη μέτρηση της ενδοστενωτικής διαμέτρου φαίνεται ότι παρουσιάζει επαναλήψιμα αποτελέσματα<sup>17</sup>, παρά το γεγονός ότι δεν είναι απόλυτα σωστή, εφ' όσον στηρίζεται σε μετρήσεις σε μια προβολή της αρτηρίας. Σαφώς, τις περισσότερες φορές οι στενώσεις είναι ασύμμετρες όταν τις παρατηρούμε σε εγκάρδια διάμετρο. Εποι., μια στένωση 50% σε δύο προβολές, ουσιαστικά αντιστοιχεί σε στένωση 75% του αυλού της αρτηρίας. Ωστόσο, στην καθημερινή πράξη, στις αγγειογραφικές εικόνες που λαμβάνουμε συνήθως, παρουσιάζεται η προβολή με τη μεγαλύτερη ελάττωση της διαμέτρου της αρτηρίας.

Χρησιμοποιώντας λοιπόν τα συγκεκριμένα υπερηχογραφικά κριτήρια, διαπιστώσαμε υψηλή συσχέτιση μεταξύ αυτών και της ψηφιακής αγγειογραφίας, όσον αφορά στην ταξινόμηση των στενώσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ( $\kappa=0,93$  και  $\kappa=1$ ). Σε ανάλογες μελέτες διαπιστώθηκε επίσης συμφωνία σε υψηλό βαθμό μεταξύ των υπερηχογραφικών (f-TCCD) και των αγγειογραφικών ευρημάτων<sup>15,34</sup>.

Στη μελέτη αυτή, για στενώσεις <50%, είχαμε μια ψευδώς θετική περίπτωση. Στην επανεξέταση του αισθενούς τα ευρήματα μας παρέμεναν σταθερά.

Παρά το γεγονός, ότι η ψηφιακή αγγειογραφία αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς, συχνά αμφισβητείται η ακρίβεια της στην εκτίμηση των ενδοκράνιων αρτηριακών στενώσεων<sup>13,14,21</sup>. Αυτό σχετίζεται με τον αριθμό των προβολών, δύο ή μίας, που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση τρισδιάστατων βλαβών. Στις περισσότερες περιπτώσεις δε γίνεται απεικόνιση σε δύο προβολές και αρκετά συχνά είναι δύσκολη η αξιόπιστη μέτρηση της ενδοστενωτικής διαμέτρου, λόγω του μικρού μεγέθους των αρτηριών.

Μπορεί λοιπόν, η ψηφιακή αγγειογραφία να μην είναι τόσο ευαίσθητη στην αναγνώριση μικρού βαθμού στενωτικών βλαβών<sup>13,20,21</sup>. Αντίθετα, το διακρανιακό υπερηχογράφημα και η f-TCCD τεχνική μπορούν να αποκαλύψουν μικρές αιμοδυναμικές μεταβολές, όπως, αύξηση της συστολικής ταχύτητας και σήματα χαμηλής συχνότητας που προκαλούνται από ανωμαλίες του τοιχώματος. Είναι συνεπώς, μάλλον απίθανο, το διακρανιακό υπερηχογράφημα να ταξινόμησε λάθος μικρές αυξήσεις της ταχύτητας, σαν στένωση μικρού βαθμού, εφ' όσον φυσιολογικές τιμές της μέγιστης συστολικής ταχύτητας, έχουν ληφθεί από μεγάλες σειρές ασθενών<sup>12,30</sup>.

Από όσο γνωρίζουμε, η μελέτη μας είναι η πρώτη στην οποία έγινε προσπάθεια να συσχετίστεί η μέτρηση της διαμέτρου των αρτηριών με την τεχνική power, σε αισθενείς με ενδοκράνιες στενώσεις, με τα αντίστοιχα ευρήματα της ψηφιακής αγγειογραφίας.

Ο συντελεστής συμφωνίας  $\kappa=0,46$  που διαπιστώθηκε για τη μέση εγκεφαλική αρτηρία είναι ενδεικτικός φτωχής συσχέτισης. Αν και σε κλινικές μελέτες, η εφαρμογή της τεχνικής αυτής βελτίωσε τη διαγνωστική ακρίβεια στην αναγνώριση αρτηριακών στενωτικών βλαβών<sup>35,36</sup>, σε *in vitro* μελέτες φάνηκε, ότι η απεικόνιση της φοίης με την τεχνική αυτή επηρεάζεται από παράγοντες που σχετίζονται με τη φύση της ράγισης με την τεχνική αυτή επηρεάζεται από παράγοντες που σχετίζονται με τη φύση της ράγισης<sup>37,38</sup>.

Παρά το γεγονός ότι η τεχνική αυτή παρουσιάζει ελάχιστη εξάρτηση από τη γωνία πρόσπτωσης της υπερηχογραφικής δέσμης και ή ένταση του σήματος διατηρείται σταθερή ακόμη και αν υπάρχει μεταβολή της συχνότητας λόγω μεταβολής της γωνίας πρόσπτωσης της δέσμης, σε πειραματικά μοντέλα φάνηκε ότι μικρές μεταβολές της έντασης μπορούν να σημειωθούν. Οι μεταβολές αυτές σχετίζονται, κυρίως, με την εφαρμογή φίλτρου για την απάλειψη παρασίτων κίνησης. Πάνω από ένα εύρος χαμηλών ταχυτήτων, τιμήμα του υπερηχογραφικού σήματος ελαττώνεται λόγω του φίλτρου κίνησης και έτσι μειώνεται η φωτεινότητα της εικόνας<sup>39</sup>. Επιπλέον, η αναλογία μεταξύ της έντασης του σήματος και του μεγέθους της αρτηρίας μπορεί να υιοθετηθεί ως σωστή, αν η ένταση της προσπίπτουσας δέσμης παραμένει σταθερή κατά μήκος του αγγείου σε όλες τις μεταβολές του μεγέθους του. Αυτό μάλλον δεν ισχύει, εκτός αν τα αγγεία είναι πολύ μικρά, διότι μεταβολές της έντασης στη δέσμη είναι ενδογενές χαρακτηριστικό των περισ-

σύτερων υπερηχογραφικών πεδίων. Πρόσθετα, το τελικό σχήμα της δέσμης, εξαρτάται από τα φυσικά χαρακτηριστικά του μέσου, μέσω του οποίου διέρχεται. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στην περίπτωση των εγκεφαλικών αρτηριών, όπου το κροταφικό οστό είναι γνωστό ότι προκαλεί παραμόρφωση της δέσμης<sup>40,41</sup>. Η παραμόρφωση αυτή, σε πειραματική μελέτη, φάνηκε ότι είναι δυνατόν να προκαλέσει σημαντικά λάθη στον προσδιορισμό της διαμέτρου των αργείων<sup>38</sup>. Τέλος οι μεταβολές της εγκαρδίας διαμέτρου των αρτηριών κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, οι οποίες μπορούν να κυμαίνονται, όπως έχει φανεί μεταξύ 10-20%, πιθανά επηρεάζουν τις μετρήσεις<sup>42</sup>.

Τα αποτελέσματα μας λοιπόν δείχνουν, ότι η υπερηχογραφική τεχνική Power Doppler Imaging είναι ανεπαρκής στην εκτίμηση της διαμέτρου των εγκεφαλικών αρτηριών, υποδεικνύοντας ότι πιθανά και άλλοι παράγοντες, εκτός από το μέγεθος της αρτηρίας, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ένταση του λαμβανόμενου σήματος.

## ABSTRACT

**Arida Th, Artemis N, Milonas I. Assessment of middle cerebral artery stenosis by transcranial duplex. Hell Iatr 2006, 72: 27-34.**

The development of transcranial Doppler (TCD) and of the most recently described method of transcranial Duplex (TCCD) has opened a new noninvasive diagnostic window for the evaluation of intracranial arterial stenosis. In 27 patients with arterial stenosis of the middle cerebral artery, as indicated by TCD, we assess the diagnostic ability of transcranial Duplex for detecting and estimating the degree of stenosis. Using f-TCCD and the incident angle correction technique we measured the peak systolic flow velocity. Using Power mode technique a diameter measurement was carried out at the stenotic lesion. Digital Subtraction Angiography (DSA) was performed thereafter in all patients. Stenosis was classified into 3 grades: no stenosis, stenosis <50% and stenosis ≥50%. Elevated velocities on f-TCCD examination correlate excellently with intracranial stenosis of middle cerebral artery, as detected by DSA ( $\kappa=0.93$  for stenosis <50% and  $\kappa=1$  for stenosis ≥50%). On the other hand, correlation of power mode measurements of stenotic diameter with DSA was poor, suggesting that power mode is not a suitable technique for measurement and grading of middle cerebral artery stenosis.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hinton RC, Mohr JP, Ackerman RH, Fischer CM. Symptomatic middle cerebral artery stenosis. Ann Neurol 1979, 5: 152-157.
- Caplan L, Babikian V, Helgason C, DeWitt D, Patel D, Stein R. Occlusive disease of the middle cerebral artery. Neurology 1985, 35: 975-82.
- Moniz E. L'encéphalographie artérielle, son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. Rev Neurol 1927, 2: 72-90.
- Atunes JL. Egas Moniz and cerebral angiography. J Neurosurg 1974, 40: 427-32.
- Major Ongoing Stroke Trials. Warfarin versus aspirin for Intracranial Disease. Stroke 1999, 2256-61.
- Sam Shin Y, Yong Kim S, Young Bang O, et al. Early experiences of elective stenting for symptomatic stenosis of the M1 segment of the middle cerebral artery: report of three cases and review of the literature. J Clin Neurosci 2003, 10: 53-59.
- Jiang WJ, Wang YJ, Du B, et al. Stenting of Symptomatic M1 stenosis of Middle cerebral artery. An Initial experience of 40 patients. Stroke 2004, 35: 1375
- Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg 1982, 57: 769-74.
- Wilms G, Bosmans H, Demaerel PH, and Marchal G. Magnetic Resonance angiography of the intracranial vessels. Eur J Radiol 2001, 38(1): 10-18.
- Fuhurata H. New evolution of transcranial tomography (TCT) and transcranial color Doppler Tomography (TCCT). Neurosonology 1989, 1: 8-15.
- Hennericci M, Neuerburg -Heusler D. Extracranial Cerebral Arteries in Vascular Diagnosis with Ultrasound. New York: Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998: 53-70.
- Hennericci M, Rautenberg W, Schwartz A. Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity-Part2. Surg Neurol 1987, 27: 523-32.
- Babikian VL, Sloan MA, Tegeler CH, et al. Transcranial Doppler Validation study. J Neuroimaging 1993, 3: 242-49.
- Rother J, Schwartz A, Wentz KU, Rautenberg W, Hennericci M. Middle cerebral artery stenoses: assessment by magnetic resonance angiography and transcranial Doppler ultrasound. Cerebrovasc Dis 1994, 4: 273-79.
- Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of ≥50% and <50 % intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. Stroke 1999, 30: 87-92.
- Postert T, Meves S, Bornke C, Przuntek H, Buttner T. Power Doppler compared to color-coded Duplex in the assessment of the basal cerebral circulation. J Neuroimaging 1997, 7: 221-6.
- Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. AJNR 2000, 4: 643-46.
- Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlu-

- sive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 1986, 17: 648-55.
19. *Boggouslavsky J, Barnett HJM, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor I*. EC/IC Bypass study group: atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke* 1986, 17(6): 1112-20.
  20. *Ley-Pozo J, Ringelstein EB*. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol* 1990, 28: 640-47.
  21. *Rorick R, Nichols FT, Adams RJ*. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke* 1994, 25: 1931-34.
  22. *de Bray JM, Joseph PA, Jeanvoine H, Maugn D, Dauzat M, Plassard F*. Transcranial Doppler evaluation of middle cerebral artery stenosis. *J Ultrasound Med* 1988, 7(11): 611-6.
  23. *Bartels E, Flugel KA*. Quantitative measurements of blood flow velocity in basal cerebral arteries with transcranial Duplex color-flow imaging. A comparative study with conventional transcranial Doppler sonography. *J Neuroimaging* 1994, 4: 77-81.
  24. *Martin PJ, Evans DH, Naylor AR*. Measurement of blood flow velocity in the basal cerebral circulation: advantages of transcranial color-coded sonography over conventional transcranial Duplex. *J Clin Ultrasound* 1995, 23: 21-6.
  25. *Grewing B, Morgertern C, Driesner F, Kallwellis G, Walker ML, Kessler Ch*. Cerebrovascular disease assessed by color-flow and Power Doppler ultrasonography: comparison with digital subtraction angiography in internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1996, 1: 95-100.
  26. *Baumgartner RW, Schmid C, Baumgartner I*. Comparative study of power-based versus mean frequency-based transcranial color-coded duplex sonography in normal adults. *Stroke* 1996, 27: 101-4.
  27. *Saini VD, Maulik D, Nanda NC, Rosenzweig MS*. Computerized evaluation of blood flow measurement indices using Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1983, 9: 657-6.
  28. *Harer C, Thomas C*. Influence of various factors on the Doppler flow index measured in a flow model. *J Neuroimaging* 1995, 5: s86.
  29. *Can U, Furie KL, Suwanwela N, et al*. Transcranial Doppler ultrasound criteria for hemodynamically significant internal carotid artery stenosis based on residual lumen diameter calculated from en bloc endarterectomy specimens. *Stroke* 1997, 28: 1966-71.
  30. *Totaro R, Marini C, Cannarsa C, Prencipe M*. Reproducibility of Transcranial Doppler sonography: a validation Study. *Ultrasound Med Biol*, 1992, 18: 173-77.
  31. *Grewing B, Schminke U, Motsch L, Brassel F, Kessler C*. Transcranial Duplex sonography of middle cerebral artery stenosis: a comparison of color-coding techniques frequency-or power-based Doppler and contrast enhancement. *Neuroradiology* 1998, 40: 490-5.
  32. *Kaps M, Behrman B*. Blood flow velocity in basal cerebral arteries: transcranial color-coded sonography compared to conventional transcranial Doppler .In: Oka M ed. Recent advances in neurosonology. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 1992, 331-4.
  33. *Fox AJ*. How to measure carotid stenosis, *Radiology* 1993, 186: 316-18.
  34. *Kimura K, Yasaka M, Wada K, Minematsu K, Yamaguchi T, Otsubo R*. Diagnosis of Middle cerebral artery stenosis by transcranial color-coded real time sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998, 19: 1893-96.
  35. *Schmidt P, Sliwka U, Simon SG, Johanes N*. High-grade stenosis of the internal carotid artery assessed by color and power Doppler imaging. *J Clin Ultrasound* 1998, 26, 85-9.
  36. *Steinke W, Meairs S, Ries S, Hennerici M*. Sonographic assessment of carotid artery stenosis: comparison of power Doppler imaging and color Doppler flow imaging. *Stroke* 1996, 27: 91-4.
  37. *Jain SP, Fan PH, Philpot EF, et al*. Influence of various instrument settings on the flow information derived from the power mode. *Ultrasound Med Biol* 1997, 17: 49-54.
  38. *Deverson S, Evans DH*. The effects of beam shape on the ability to predict changes in vessel size from Doppler signal power. *Ultrasound Med Biol* 2000, 26: 2: 245-53.
  39. *Mizushige K, Ueda T, Yuba M, et al*. Dependence of power Doppler image on high pass filter Instrumented in ultrasound machine. *Ultrasound Med Biol* 1999, 25(9), 1389-93.
  40. *Deverson S, Evans DH, Bouch DC*. The effects of temporal bone on Transcranial Doppler ultrasound beam shape. *Ultrasound Med Biol* 2000, 26, 239-44.
  41. *White DN, Curry GR, and Stevenson RJ*. The acoustic characteristics of the skull. *Ultrasound Med Biol* 1978, 4: 225-252.
  42. *Percival J, Wardlow JM, Cannon J*. Observer variability in the measurement of the size of intracranial aneurysms using power TCD. *J Neuroimaging* 1998, 8: 77-7.

*Αλληλογραφία:*

Θ. Αρίδα

Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ

Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

1 Στ. Κυριακίδη

546 36 Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

Th. Arida

B' Department of Neurology

AHEPA Hospital

1, St. Kyriakidi Str.

546 36 Thessaloniki

Greece

## Επιπολασμός της ηπατίτιδας Β και Σε ενήλικα πληθυσμό της Βόρειας Χαλκιδικής

Χ. Συμεωνίδης<sup>1</sup>, Ν. Συμεωνίδης<sup>1</sup>, Κ. Μανδραβέλη<sup>2</sup>, Ε. Σούλιου<sup>2</sup>,  
Ε. Χουϊάζη<sup>1</sup>, Α. Συμεωνίδης<sup>1</sup>, Α. Αντωνιάδης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Κέντρο Υγείας Παλαιοχωρίου Χαλκιδικής

<sup>2</sup> Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

<sup>3</sup> 1<sup>ο</sup> Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

**Περίληψη.** Η έλλειψη στοιχείων που αφορούν στον επιπολασμό της ηπατίτιδας Β και Σε στον ενήλικα γενικό πληθυσμό της Βόρειας Χαλκιδικής ώθησε μία ομάδα ιατρών του Κέντρου Υγείας Παλαιοχωρίου (Κ.Υ.Π.) να προσδιορίσει τους δείκτες της ηπατίτιδας Β και Σε, ώστε να εξακριβωθεί εάν υπάρχει ανάγκη λήψεως επιπρόσθετων μέτρων. Δείγμα ορού αίματος λήφθηκε από 399 υγείες ενήλικες της περιοχής ευθύνης του Κ.Υ.Π. Προσδιορίστηκαν οι εξής δείκτες ηπατίτιδας: anti-HCV, HBsAg, anti-HBs και anti-HBc. Ο επιπολασμός των ατόμων με anti-HCV βρέθηκε 0,25%, η αναλογία των φορέων ηπατίτιδας Β (HBsAg) βρέθηκε 4,51%, ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά με-

ταξύ ανδρών και γυναικών ως προς το HBsAg ( $\chi^2$ : 2,498,  $p=0,114$ ). Ο επιπολασμός του anti-HBc βρέθηκε συνολικά 45,61% και υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ( $\chi^2$ : 19,435,  $p<0,001$ ), ενώ βρέθηκε να αυξάνεται στατιστικά σημαντικά με την ηλικία (από 14,03% στην ομάδα ηλικιών 21-30 ετών σε 75% στην ομάδα 71-80 ετών). Συμπεραίνεται ότι η ηπατίτιδα Β αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας για την περιοχή και τα προγράμματα εμβολιασμού και πρόληψης θα πρέπει να εντατικοποιηθούν, ενώ δεν υπάρχει πρόβλημα με την ηπατίτιδα Σ.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 35 - 40.

Οι ηπατίτιδες Β και Σε αποτελούν λοιμώξεις με παγκόσμια διασπορά και τα τελευταία χρόνια έχουν συγκεντρώσει το ενδιαφέρον των υπηρεσιών υγείας.

Οι τρόποι μετάδοσης των αντιστοίχων δύο ιών είναι παρόμοιοι, κυρίως παρεντερικοί. Οι δύο ιοί δύμως μπορεί να μεταδοθούν και με άμεση επαφή αίματος και άλλων σωματικών υγρών, είτε ενδοδερμικά, είτε μέσω των βλεννογόνων, είτε μετά σεξουαλική επαφή<sup>1</sup>. Η μετάδοση της λοιμωξης από μητέρες, χρόνιους φορείς ηπατίτιδας Β (HBsAg) καθώς και μητέρες με οξεία ηπατίτιδα Β έχει καταγραφεί στις Η.Π.Α<sup>2,3</sup>. Λοιμωξη μετά από κατάποση λοιμώδους υλικού έχει επίσης αποδειχτεί παρόλο που δε συμβαίνει μέσω του γαστρεντερι-

κού σωλήνα, αλλά μικρών λύσεων της συνεχείας του στοματικού βλεννογόνου<sup>4</sup>.

Σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, υπάρχει τάση μείωσης της επίπτωσης της ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα τα τελευταία χρόνια. Τα καταγεγραμμένα κρούσματα μειώθηκαν από 333 το 1991 σε 164 το 1997. Έως το 1997, όλα τα κρούσματα ηπατίτιδας κατηγοριοποιούνταν ως ηπατίτιδα Α, Β και non-A non-B. Στην τελευταία κατηγορία, που συμπεριλαμβάνει και την ηπατίτιδα Σ, υπάρχει επίσης μία τάση μείωσης στην παρατηρούμενη επίπτωση. Τα καταγεγραμμένα κρούσματα μειώθηκαν από 69 το 1991 σε 42 το 1996. Πάντως θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτά τα στοιχεία

μπορεί να συμπεριλαμβάνουν και άλλους τύπους ηπατίτιδας<sup>5</sup>. Από το 1998 η συστηματική και επισταμένη καταγραφή και η παρακολούθηση όλων των ειδικών λοιμώξεων γίνεται από το Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ) σύμφωνα με το οποίο, τα αναφερθέντα κρούσματα ηπατίτιδας Β μειώθηκαν από 253 το 1998 σε 175 το 2004. Το 1998 τα αναφερθέντα κρούσματα ηπατίτιδας C ήταν 118 και τα επόμενα έτη κυμαίνονταν μεταξύ 163 (κατά το 1999) και 21 (κατά το 2004). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε αυτά τα νοσήματα η πληρότητα δήλωσης είναι χαμηλή και η επίπτωση των δηλωθέντων κρουσμάτων συχνά υποεκτιμά την πραγματική, αλλά μπορεί να αποτελεί αξιόπιστο μέτρο για την εκτίμηση των διαχρονικών τάσεων<sup>6</sup>.

Η έλλειψη στοιχείων που αφορούν στον επιπλασμό αυτών των δύο ειδικών λοιμώξεων στο γενικό πληθυσμό της Βόρειας Χαλκιδικής ώθησε μία ομάδα ιατρών του Κέντρου Υγείας Παλαιοχωρίου (Κ.Υ.Π.) να προσδιορίσει τους δείκτες της ηπατίτιδας Β και C ώστε να εξακριβωθεί εάν υπάρχει ανάγκη λήψης επιπρόσθετων μέτρων προφύλαξης από τις τοπικές υπηρεσίες υγείας. Το Κ.Υ.Π. όπου διεξάχθηκε η έρευνα βρίσκεται στην αγροτική περιοχή της Βόρειας Χαλκιδικής. Ως τμήμα του Εθνικού Συστήματος Υγείας παρέχει πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας σε πληθυσμό περίπου 25.000 ατόμων.

Ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β συμπεριλαμβάνεται στο πρόγραμμα εμβολιασμού των παιδιών. Πρέπει επίσης να εμβολιάζονται ενήλικες που ανήκουν στις οιμάδες υψηλού κινδύνου, δημόσιας ιατρικού και νοσηλευτικό προσωπικό, οδοντίατροι, μέλη οικογενειών φορέων HBsAg, χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών και οι ερωτικοί τους σύντροφοι, άνδρες ομοφυλόφιλοι, πολυμεταγγιζόμενα άτομα, παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες φορείς ηπατίτιδας Β, κάθε άτομο που έχει εκτεθεί σε μόλυνση μετά από τραυματισμό με βελόνα σύριγγας, και ταξιδιώτες σε χώρες όπου ενδημεί η ηπατίτιδα Β<sup>7</sup>. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας C. Η εθνική πολιτική για την προφύλαξη έναντι της νόσου συμπεριλαμβάνει προφυλακτικά μέτρα όπως αυξημένη προσοχή για το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό όταν χειρίζονται αίμα και τα παράγωγά του.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### Πληθυσμός της μελέτης

Μελετήθηκαν 399 ενήλικα άτομα ηλικίας 21-80 ετών (μέση ηλικία ± τυπική απόκλιση:  $50,12 \pm 15,83$  έτη) εκ των οποίων 159 (39,84%) ήταν άνδρες και 240 (60,15%) ήταν γυναίκες

**Πίνακας 1.** Επιπολασμός ατόμων με HBsAg και anti-HBc ανάλογα με την ηλικία στη Βόρειο Χαλκιδική

Ηλικιακή ομάδα Έτη	Εξετασθέντες No	HBsAg No (%)	anti-HBc No (%)
21-30	57	2 (3,50)	8 (14,03)
31-40	69	1 (1,44)	17 (24,63)
41-50	71	3 (4,22)	28 (39,43)
51-60	75	6 (8,00)	45 (60,00)
61-70	95	5 (5,26)	58 (61,05)
71-80	32	1 (3,12)	24 (75,00)
<b>Σύνολο</b>	<b>399</b>	<b>18 (4,51)</b>	<b>180 (45,11)</b>

(Πίν. 1). Όλα τα ανωτέρω άτομα προσήλθαν στο Κ.Υ.Π. για τακτικό εργαστηριακό έλεγχο. Από τη λήψη ενός σύντομου απομικρού αναμνηστικού διαπιστώθηκε ότι κανένας από τους εξετασθέντες δεν ανέφερε οξεία λοιμωξηή ή λοιμωξηή από ηπατίτιδα. Δέκα άτομα ανέφεραν ότι είχαν εμβολιαστεί έναντι της ηπατίτιδας Β.

### Μέθοδος

Ένα δείγμα ορού αίματος λήφθηκε από κάθε ένα από τους εξετασθέντες και διατηρήθηκε στους -20° C μέχρι της εξετάσεώς του. Αποφύγθηκε μία φορά και οι προσδιορισμοί των ηπατικών δεικτών έγιναν εις διπλούν. Προσδιορίστηκαν οι εξής ηπατικοί δείκτες: επιφανειακό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg), αντίσωμα έναντι του επιφανειακού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBs) και αντίσωμα έναντι του αντιγόνου του πυρήνα του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBc) καθώς και αντίσωμα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (anti-HCV). Οι ανωτέρω ορολογικοί δείκτες ανιχνεύτηκαν με τη χρήση του AxSym System της Abbott το οποίο βασίζεται στην μικροσωματιδιακή ενζυμοανοσοδοκιμασία (Microparticle Enzyme Immunoassay MEIA). Οι προσδιορισμοί έγιναν στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ.

### Στατιστική ανάλυση

Η δοκιμασία  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για την εξακρίβωση ύπαρξης στατιστικής σημαντικότητας κατά τη σύγκριση του επιπλασμού των συγκεκριμένων δεικτών μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση του επιπλασμού των δεικτών της ηπατίτιδας Β μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων του πληθυσμού της μελέτης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε στο 5%. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 12.0.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όσον αφορά στην ηπατίτιδα C, μόνο ένα άτομο από τα 399 είχε προστατευτικά αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) στον ορό του.

Η ενεργός λοιμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) χαρακτηρίζεται από την ανίχνευση του

Πίνακας 2. Επιπολασμός ατόμων με HBsAg και anti-HBc ανάλογα με την ηλικία και το φύλο στη Βόρεια Χαλκιδική

Ηλικιακή ομάδα Έτη	Εξετασθέντες No.	Άνδρες HBsAg(+) No.(%)	anti-HBc(+) No. (%)	Εξετασθέντες No.	Γυναίκες HBsAg(+) No. (%)	anti-HBc(+) No. (%)
21-30	8	0 (0,00)	2 (25,00)	49	2 (4,08)	6 (12,24)
31-40	18	0 (0,00)	4 (22,22)	51	1 (1,96)	13 (25,49)
41-50	31	1 (3,22)	12 (38,70)	40	2 (5,00)	16 (40,00)
51-60	38	4 (10,52)	25 (65,78)	37	2 (5,40)	20 (54,05)
61-70	41	3 (7,31)	32 (78,04)	54	2 (3,70)	26 (48,14)
71-80	23	1 (4,33)	19 (82,60)	9	0 (0,00)	5 (55,55)
Σύνολο	159	9 (5,66)	94 (59,11)	240	9 (3,75)	86 (35,83)

HBsAg στον ορό. Στον πληθυσμό της μελέτης το HBsAg ανιχνεύθηκε σε 18 (4,51%) άτομα (Πίν. 1). Από αυτά τα 9 (5,66%), από τα 159, ήταν άνδρες και 9 (3,75%), από τα 240, ήταν γυναίκες (Πίν. 2). Βρέθηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών όσον αφορά στην ενεργό λοιμωξή από τον HBV ( $\chi^2$ : 2,498,  $p=0,114$ ).

Ο προσδιορισμός των ατόμων με anti-HBc είναι ο καλύτερος δείκτης για τη διαπίστωση της διασποράς του HBV σε ένα πληθυσμό. Ο επιπολασμός του anti-HBc βρέθηκε αρκετά υψηλός: 45,11% (180 από τα 399 άτομα) (Πίν. 1). Από τα 180 άτομα τα 94 (59,11%), από τα 159, ήταν άνδρες και τα 86 (35,83%), από τα 240, ήταν γυναίκες (Πίν. 2). Βρέθηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών όσον αφορά στο anti-HBc με υπεροχή των ανδρών ( $\chi^2$ : 19,435,  $p<0,001$ ).

Από τα 399 άτομα που εξετάστηκαν, τα 10 ανέφεραν ότι είχαν εμβολιασθεί έναντι του HBV. Δεν προσκόμισαν όμως καμία απόδειξη του εμβολιασμού τους. Από αυτά τα 10 άτομα, μόνο σε ένα ανιχνεύθηκαν προστατευτικά αντισώματα στον ορό (anti-HBs).

Τα δεδομένα αναλύθηκαν και με βάση την ηλικία. Διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός των ατόμων με anti-HBc κλιμακώνεται από 14,03% στην ομάδα ηλικιών μεταξύ 21-30 ετών σε 75,00% στην ομάδα ηλικιών μεταξύ 71-80 ετών (Πίν. 1). Καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό του anti-HBc μετά από σύγκριση μεταξύ της ηλικιακής ομάδας 21-30 ετών και καθεμίας από τις υπόλοιπες ( $p=0,044$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  αντίστοιχα). Ομοίως, μεταξύ της ηλικιακής ομάδας 31-40 ετών και 51-60, 61-70, 71-80 ετών βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ) ενώ δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομά-

δων 31-40 και 41-50 ετών ( $p=0,117$ ). Ανάλογα ευρήματα παρατηρήθηκαν μεταξύ των ηλικιών 41-50 ετών και 51-60, 61-70, 71-80 ετών ( $p=0,015$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,001$  αντίστοιχα). Τέλος, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων 51-60 και 61-70, 71-80 ( $p=0,928$  και  $p=0,102$  αντίστοιχα) και μεταξύ των ομάδων 61-70 και 71-80 ( $p=0,106$ ). Επομένως σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνάς μας, ο επιπολασμός της ηπατίτιδας Β αυξάνεται με την ηλικία, άλλοτε στατιστικά σημαντικά και άλλοτε όχι. (Πίν. 1).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι η ηπατίτιδα Β δεν αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στην περιοχή της Βόρειας Χαλκιδικής. Αυτό μπορεί να υποστηριχθεί από το γεγονός ότι μόνο 1 άτομο (0,25%) από τα 399 είχε αντισώματα έναντι του HCV.

Στον αντίποδα, η ηπατίτιδα Β αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στην περιοχή. Το HBsAg στον ορό το οποίο δείχνει ενεργό λοιμωξή από τον ιό ανιχνεύθηκε στο 4,51%. Ο επιπολασμός του anti-HBc, που δείχνει τη διασπορά του ιού, είναι υψηλός ειδικά μεταξύ των ανδρών (59,11% στη μελέτη μας) και γίνεται στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος με την ηλικία στο σύνολο των εξετασθέντων ατόμων (από 14,03% στην ομάδα ηλικιών μεταξύ 21-30 ετών σε 75,00% στην ομάδα ηλικιών μεταξύ 71-80 ετών).

Υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες που έχουν διεξαχθεί στο γενικό πληθυσμό. Στη χώρα μας, τα διαθέσιμα στοιχεία για τις διάφορες περιοχές έχουν σύλλεγει κυρίως από ομάδες εθελοντών δοτών αιματος, οι οποίοι δεν αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού μιας περιοχής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας τέτοιας μελέτης, που έγινε στην Κρήτη, σε εθελοντές αιμοδότες

το ποσοστό των θετικών στο HBsAg ήταν μεγαλύτερο στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (0,41% έναντι 0,28%) και με τη μεγαλύτερη συχνότητα να παρατηρείται στους άνδρες σε μικρότερες ηλικίες από ότι στις γυναίκες. Για τον ίο της ηπατίτιδας C, οι γυναίκες (0,49%) μολύνονταν πιο συχνά από τους άνδρες (0,37%)<sup>8</sup>. Σε μια παρόμοια μελέτη, που έγινε σε δύτες αύματος, οι έχοντες το HBsAg βρέθηκε ότι ήταν 0,84%<sup>9</sup>. Σε έρευνα πληθυσμού σε περιοχή της Μακεδονίας, η ορθοθετικότητα του HBsAg ήταν 5,7%<sup>10</sup>. Η ορθοθετικότητα στην ηπατίτιδα B και C έχει επίσης μελετηθεί σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως άτομα με σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα. Σε μία από αυτές τις μελέτες, ο επιπολασμός των δεικτών του HBV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) ανάμεσα σε HIV θετικούς Έλληνες ασθενείς ήταν 67,4% ενώ ο επιπολασμός των ατόμων με anti-HCV ήταν 13,8%<sup>11</sup>.

Σε μια μελέτη σε διαφορετικές περιοχές της Καταλονίας στην Ισπανία, ο επιπολασμός του HBsAg ήταν 1,69% ενώ ο επιπολασμός του anti-HCV ήταν 2,64% του γενικού πληθυσμού. Παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός του anti-HCV και όχι του HBsAg αυξανόταν με την ηλικία<sup>12</sup>. Στη Βρόεια Ιταλία στο 3,3% δείγματος του γενικού πληθυσμού βρέθηκαν anti-HCV αντισώματα<sup>13</sup>. Σε μία παρόμοια μελέτη στο γενικό πληθυσμό της περιοχής της Φλάνδρας στο Βέλγιο τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά. Η αναλογία των φορέων του HBsAg ήταν 0,7% και η επίπτωση του anti-HCV ήταν 0,87%<sup>14</sup>. Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν και από μία μελέτη των δεικτών της ηπατίτιδας B σε ενήλικα Γερμανικό πληθυσμό: η αναλογία των φορέων του HBsAg ήταν 0,62% και του anti-HBc ήταν 8,71% (πολύ χαμηλό σε σχέση με το 45,11% της δικής μας μελέτης)<sup>15</sup>. Τα αποτελέσματα των ερευνών του επιπολασμού των HBV και HCV είναι σχεδόν όμοια σε Βέλγιο και Γερμανία όπως δείχθηκε παραπάνω.

Την ίδια εποχή μια μελέτη σε Δανούς εθελοντές αιμοδότες έδειξε ορθοθετικότητα 0,7% για το anti-HBc<sup>16</sup> ενώ μελέτη σε Γερμανούς εθελοντές αιμοδότες έδειξε ορομεταστροφή για το 2004 0,6/100.000 για τον HBV και 1,3/100.000 για τον HCV<sup>17</sup>.

Ο επιπολασμός και η επίπτωση αυτών των δύο λοιμώξεων διαφέρει μεταξύ διαφορετικών περιοχών στον κόσμο αλλά και μεταξύ διαφορετικών περιοχών της ίδιας χώρας. Εκτιμάται ορολογικά από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης των Ασθενειών των Η.Π.Α. (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) ότι το 5% του γενικού πληθυ-

σμού των Η.Π.Α. έχει παρούσα ή παρελθούσα λοιμωξη από τον ίο της ηπατίτιδας B (HBV) και ότι το 0,4-0,5% πάσχει από χρόνια λοιμωξη<sup>18</sup>. Στις Η.Π.Α. καταγράφηκαν 7.844, 7.996 και 7.526 περιστατικά οξείας λοιμωξης από ηπατίτιδα B για τα έτη 2001, 2002 και 2003, αντίστοιχα. Σύμφωνα με το CDC τα αναφερόμενα κρούσματα ηπατίτιδας C στις Η.Π.Α. ανήλθαν σε 3.976, 1.835 και 1.102 για τα έτη 2001, 2002 και 2003, αντίστοιχα<sup>19</sup>. Από μία περιοχή του Καναδά αναφέρεται ότι η επίπτωση της οξείας λοιμωξης από τον HBV μειώθηκε σημαντικά από 6,52/100.000 κατοίκους το 1996 σε 0,86/100.000 κατοίκους το 2003, ενώ η χρόνια λοιμωξη από τον HBV αυξήθηκε από 42,96/100.000 κατοίκους το 1992 σε 71,47/100.000 το 2003<sup>20</sup>.

Αντίστοιχες μελέτες έγιναν και σε αναπτυσσόμενες χώρες. Παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της Ιταλίας και της Ισπανίας αναφέρονται σε μελέτη γενικού πληθυσμού του Πακιστάν όπου το 5,31% ήταν θετικό για anti-HCV και το 2,56% θετικό για το HbsAg<sup>21</sup>. Στην Κορέα, η ορθοθετικότητα του HBsAg στους άνδρες ήταν 5,1% και στις γυναίκες ήταν 4,1%<sup>22</sup>. Ακόμη, μελέτη σε Λιβανέζους αιμοδότες έδειξε HbsAg θετικό στο 0,6% αυτών και συνολική αναλογία έκθεσης στον HBV στο 10%<sup>23</sup>.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η ορθοθετικότητα στην ηπατίτιδα B και C αυξάνεται σημαντικά όταν ερευνάται σε ομάδες υψηλού κινδύνου π.χ. χρήστες ναρκωτικών ή άτομα χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου. Σε μελέτη που έγινε σε ένα πληθυσμό αστέγων στην Καλιφόρνια των Η.Π.Α., οι δείκτες HBsAg και anti-HCV βρέθηκε ότι ήταν 1,17% και 41,7% αντίστοιχα<sup>24</sup>. Παρόμοια μελέτη που έλαβε χώρα στη Νέα Υόρκη αναφέρει ότι αντισώματα για τον HCV (anti-HCV) ανιχνεύθηκαν στο 32% μιας ομάδας αστέγων και αντισώματα για τον HBV (anti-HBc) ανιχνεύθηκαν στο 47% της ίδιας ομάδας<sup>25</sup>. Το γεγονός ότι η χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τις ηπατίτιδες B και C επιβεβαιώνεται και από ένα σημαντικό αριθμό μελετών. Σε μία από αυτές στην Ισπανία, η ορθοθετικότητα των δεικτών των HBV και HCV σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ήταν σημαντικά αυξημένη σε σχέση με μη-χρήστες: για το HBsAg ήταν 8,2% έναντι 2,7%, για το anti-HBc ήταν 55,0% έναντι 20,7% και για το anti-HCV ήταν 87,6% έναντι 35,3%<sup>26</sup>. Σε παρόμοια μελέτη που αφορά χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών στη Βορειοδυτική Ουαλία, το 27% είχαν anti-HBc αντισώματα και το 23% είχαν anti-HCV<sup>27</sup>. Ο

αλκοολισμός θεωρείται επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Σε μελέτη σε αλκοολικούς στο Ισραήλ, 8% του πληθυσμού της μελέτης ήταν HBsAg θετικοί, 32% ήταν anti-HBc θετικοί και 8% ήταν anti-HCV θετικοί<sup>28</sup>.

Το υγιειονομικό προσωπικό (ιατροί, νοσηλευτές) αποτελούν ακόμη μια ομάδα υψηλού κινδύνου. Η λοιμωξη από HBV έχει γίνει αποδεκτή ως ένας επαγγελματικός κίνδυνος<sup>29</sup>. Ο κίνδυνος HBV λοιμωξης σχετίζεται πρωταρχικά με το βαθμό της επαφής με αίμα κατά την εργασία και από την ύπαρξη ή όχι του HbeAg στον ασθενή. Σε μελέτες υγιειονομικού προσωπικού που τραυματίστηκαν από βελόνες με αίμα μολυσμένο με HBV, ο κίνδυνος ανάπτυξης κλινικής ηπατίτιδας B ήταν 22% με 31%, εάν το αίμα ήταν HBsAg και HbeAg θετικό. Συγκριτικά, ο κίνδυνος ανάπτυξης κλινικής ηπατίτιδας από βελόνα μολυσμένη με HBsAg η οποία δεν ήταν μολυσμένη HBeAg ήταν 1-6%<sup>27</sup>. Αντιθέτως, ο HCV δεν μπορεί να μεταδοθεί αποτελεσματικά μέσω των εκθέσεων σε μολυσμένο αίμα λόγω επαγγέλματος. Μετά από επαφή με HCV θετικό ασθενή η μέση επίπτωση της ορομετατροπής είναι 1,8%<sup>30</sup>.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η διασπορά του ιού της ηπατίτιδας B στη Βόρεια Χαλκιδική είναι υψηλή και αυξάνεται με την ηλικία. Είναι πιθανόν η αύξηση της διασποράς του HBV με την αύξηση της ηλικίας να μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια των σεξουαλικά ενεργών ηλικιών. Το γεγονός ότι οι νέοι είναι λιγότερο μολυσμένοι μπορεί να αποδοθεί στη βελτίωση των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας σε σύγκριση με τις προηγούμενες δεκαετίες. Οι παρόμοιοι τρόποι μετάδοσης των ηπατιτίδων B και C κατέστησαν δυνατή κοινή στρατηγική για την αποφυγή της μετάδοσης της λοιμωξης. Συνιστάται να εφαρμοστούν συγκεκριμένα προγράμματα με στόχο τη συστηματική ενημέρωση του ενήλικα πληθυσμού αναπαραγωγικής ηλικίας. Αυτά τα προγράμματα πρέπει να επισημαίνουν τους τρόπους μετάδοσης καθώς και τους δυνητικούς κινδύνους για την υγεία σε περίπτωση λοιμωξης.

Όπως φαίνεται από τη μελέτη αυτή ο επιπλασμός και η διασπορά της νόσου είναι αρκετά υψηλότερη από άλλες περιοχές του αναπτυγμένου κόσμου. Για το λόγο αυτό είναι αναγκαίο να ληφθούν ορισμένα μέτρα πρόληψης, όπως ο προγεννητικός έλεγχος των εγκύων για το HbsAg, ένα πρόγραμμα εμβολιασμού των ενηλίκων που αντι-

μετωπίζουν υψηλό κίνδυνο λοιμωξης, καθώς και ένα πρόγραμμα εμβολιασμού του ενήλικα πληθυσμού αναπαραγωγικής ηλικίας έναντι της ηπατίτιδας B. Αυτά τα μέτρα σε συνδυασμό με τον εμβολιασμό των νεογνών και παιδιών που εφαρμόζεται κατά τα τελευταία χρόνια μπορεί να αποδειχτεί αποτελεσματική ασπίδα προστασίας του πληθυσμού έναντι της ηπατίτιδας B.

## ABSTRACT

*Symeonidis Ch, Symeonidis N, Mandraveli K, Souliou E, Houiazi E, Symeonidis A, Antoniadis A. The prevalence of hepatitis B and C in the adult population of Northern Chalkidiki. Hell Iatr 2006, 72: 35-40.*

The lack of data concerning the prevalence of hepatitis B and C in the general population of Northern Chalkidiki, led us to examine the need for precautionary measures to be taken by the local health authorities. Blood samples were taken from 399 randomly selected healthy adults, among those attending the Paleochori Health Center. The markers used were anti-HCV, HBsAg and anti-HBc. Anti-HCV prevalence was 0.25%. HBV carrier rate was 4.51%. There was no statistically significant difference between men and women regarding the HBV carrier rate ( $\chi^2$ : 2,498,  $p=0.114$ ). Anti-HBc prevalence was 45.61% and was found to be increasing with age (escalating from 14.03% in the 21-30 years group to 75.00% in the 71-80 years group). A statistically significant difference between men and women regarding the anti-HBc prevalence was found ( $\chi^2$ : 19.435,  $p<0.001$ ). Hepatitis B is a significant health problem in our area, whereas hepatitis C is not. Immunization and education programs must be applied in the area.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Robinson SW. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. Routes of Hepatitis B transmission. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 1667-1669.
2. Schweitzer IL, Dunn AEF, Peters RL. Viral hepatitis in neonates and infants. Am J Med 1973, 55: 762.
3. Tong MJ, Thursby M, Rakela J. Studies of the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. Gastroenterology 1981, 80: 999.
4. Stevens CE, Beasley RP, Tsui V. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975, 292: 771.

5. Εθνική Στατιστική Υπηρεσία. Αθήνα, 1991-1997. Social Welfare and health statistics. Hellenic Republic National Statistical Service of Greece. Athens 1991-1997.
6. Δηλωθέντα κρούσματα ηπατίτιδας B και C. Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων, Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Αθήνα 2004.
7. Παπαπαναγάντον IK, Κυριαζόπουλον-Δαλαΐνα B. Ιός ηπατίτιδας B. Στο: Ιατρική Μικροβιολογία και Ιολογία. 2η έκδοση. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2004: 289-298.
8. Koulentaki M, Spanoudakis S, Kantidaki E, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5-year study. *J Viral Hepat* 1999, 6: 243-8.
9. Kyriakis KP, Foudoulaki LE, Papoulia EI, Sofroniadou KE. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first-time and sporadic blood donors in Greece: 1991-1996. *Transfus Med* 2000, 10: 175-80.
10. Βαγιωνά T, Ρουμελιώτον A, Γοργοριάδον A, Παπαεναγέλον Γ. Επιτολασμός της ηπατίτιδας B στη Βόρειο Ελλάδα. Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας 1991, 36: 438-43.
11. Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, Molangeli S, Giakeraki A, Kordossis T. The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of diseased AIDS patients. *J Infect* 2000, 40: 127-31.
12. Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, et al. Prevalence of hepatitis B and C in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc)* 2002, 119: 90-5.
13. Campello C, Poli A, Dal Molin G, Besozzi-Valentini F. Seroprevalence, viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: a community-based population study in Northern Italy. *Infection* 2002, 30: 7-12.
14. Beutels M, Damme P van, Aelvoet W, et al. Prevalence of hepatitis A, B and C in the Flemish population. *Eur J Epidemiol* 1997, 13: 275-80.
15. Jilg W, Hottentrager B, Weiberger K, et al. Prevalence of markers of hepatitis B in the adult German population. *J Med Virol* 2001, 63: 96-102.
16. Christensen PB, Titlestad IL, Homburg KM, Georgsen J, Kristensen T. Hepatitis B core antibodies in Danish blood donors: a surrogate marker of risk behaviour. *Vox Sang* 2001, 81: 222-7.
17. Offergeld R, Ritter S, Faensen D, Hamouda O. HIV, HCV, HBV and syphilis infections among blood donors in Germany 2003-2004 Report of the Robert Koch Institute in accordance with Article 22 of the Transfusion Act. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2005 Oct 26, Epud ahead of print.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases. United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002, 49: 53.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases. United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003, 52: 16.
20. Hong Z, Smart G, Zaniewski G, et al. Epidemiological study of hepatitis B infection in Manitoba, Canada 1992-2003. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, 24: 464-70.
21. Khokhar N, Gill ML, Malik GJ. General seroprevalence of hepatitis C and hepatitis B virus infections in population. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004, 14: 534-6.
22. Lee DH, Kim JH, Nam JJ, Kim HR, Shin HR. Epidemiological findings of hepatitis B infection based on 1998 national health and nutrition survey in Korea. *J Korean Med Sci* 2002, 17: 457-62.
23. Ramia S, Ramlavi F, Kanaan M, Klayme S, Naman R. Frequency and significance of antibodies against hepatitis B core (anti-HBc) antigen as the only serological marker for hepatitis B infection in Lebanese blood donors. *Epidemiol Infect* 2005, 133: 695-9.
24. Cheung RC, Hanson AK, Maganti K, Keefe EB, Matsui SM. Viral hepatitis and other infectious diseases in a homeless population. *J Clin Gastroenterol* 2002, 34: 476-80.
25. Rosenblum A, Nuttbrock L, McQuistion HL, Magura S, Joseph H. Hepatitis C and substance use in a sample of homeless people in New York City. *J Addict Dis* 2001, 20: 15-25.
26. Rodriguez OE, Gil MLM, Santana JFH, Cañal JML, Sanchez AMM. Prevalence of serologic markers of HBV, HCV, HDV and HIV in non-injection drug users compared to injection drug users in Gran Canaria, Spain. *Eur J Epidemiol* 1998, 14: 555-61.
27. Craine N, Walker AM, Williamson S, Brown A, Hope VD. Hepatitis B and hepatitis C seroprevalence and risk behaviour among community-recruited drug injectors in North West Wales. *Commun Dis Public Health* 2004, 7: 216-219.
28. Shrag I, Shinar E, Bar-Shany S, Amos L. Hepatitis B and C markers among alcoholics in Israel: High incidence of HCV infection. *Eur J Epidemiol* 1998, 14: 333-7.
29. Mast EE, Alter MJ. Prevention of hepatitis B infection among health care workers. In: Ellis RW ed: Hepatitis B vaccine in clinical practice. Marcel Dekker, 1993: 295-307.
30. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposure in health care workers. *Am J Infect Control* 1995, 23: 273-7.

**Αλληλογραφία:**

Χ. Συμεωνίδης  
Αλεξάνδρου Μιχαηλίδη 1Γ  
546 40 Θεσσαλονίκη

**Corresponding Author:**

Ch. Symeonidis  
Alexandrou Mixailidi 1C  
546 40 Thessaloniki  
Greece

## Καμπύλη εκμάθησης της ρομποτικής χειρουργικής του παχέος εντέρου και λογισμικό σύστημα Rovimas

A. Δόσης<sup>1</sup>, Απ. Καμπαρούδης<sup>2</sup>, F. Bello<sup>1</sup>, J. Hernandez<sup>1</sup>,  
Θ. Γερασιμίδης<sup>2</sup>, A. Darzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgical Oncology & Technology, Imperial College,  
St Mary's Hospital, London, UK

<sup>2</sup> Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Η ρομποτική χειρουργική, ιδίως με τη χρήση των νέας γενιάς χειρουργικών ρομπότ, όπως το Da Vinci Telemomanipulator System, προσπαθεί να ελαττώσει τα μειονεκτήματα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής, αφού προσφέρει ελευθερία και ακρίβεια χειρουργικών κινήσεων και τρισδιάστατη απεικόνιση. Απαιτεί όμως εκμάθηση αλλά και αξιολόγηση αυτής της εκμάθησης. Με σκοπό την αντικειμενική αξιολόγηση της καμπύλης εκμάθησης στη ρομποτική λαπαροσκοπική χειρουργική των αναστομώσεων του παχέος εντέρου κατασκευάσαμε το λογισμικό σύστημα ROVIMAS (Robotic Video Motion Analysis Software). Το λογισμικό ROVIMAS καταγράφει και αναλύει σε πραγματικό χρόνο την κινητική των χεριών και του Video από το Da Vinci σύστημα. Η ανάλυση των κινήσεων των δύο χεριών και του Video βρίσκονται σε πλήρη συντονισμό, με αποτέλεσμα ο χειρουργός να έχει στη διάθεσή του δεδομένα για το χρόνο του, τον αριθμό κινήσεων, το μήκος της τροχιάς και την ταχύτητα των χεριών του, ενώ παρέχεται η δυνατότητα εστίασης και ανάλυσης μεμονωμένων τμημάτων της καμπύλης, κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Έτσι κάθε στιγμή, σε παρόντα και αναδρομικό χρόνο ο εκπαιδευόμενος μπορεί να εκτιμήσει τη δεξιοτεχνία του και να βελτιώσει τα λάθη του. Για την εκτίμηση της εκμάθησης στη ρομποτική χειρουργική του παχέος εντέρου χρησιμοποιήθηκε

συνθετικό έντερο και δημιουργήθηκαν δύο Ομάδες εκπαιδευομένων χειρουργών, μιας ΕΜΠΕΙΡΗΣ με ένα χειρουργό, που είχε ήδη περισσότερες των 100 λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές και μιας ΜΗ ΕΜΠΕΙΡΗΣ με δώδεκα χειρουργούς, που είχαν λιγότερες των 50 λαπαροσκοπικών χολοκυστεκτομών. Καθένας προγματοποίησε από πέντε διαδοχικές προσπάθειες δημιουργίας τελικο-τελικής αναστόμωσης σε ένα στρώμα, με ράμφα Vicryl 3/0. Κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας του χειρουργείου ο χειρουργός συζητούσε με τον υπεύθυνο του ROVIMAS κάθε στοιχείο της καμπύλης και ειδικά ότι αντιστοιχούσε σε ατέλειες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, με το σύστημα ROVIMAS κατορθώθηκε αύξηση του επιπέδου της εκμάθησης με μείωση του χρόνου εκπλήρωσης της αναστόμωσης, με εξοικονόμηση των χειρουργικών κινήσεων και με μείωση του μήκους της τροχιάς των χεριών, ενώ η ποιοτική ανάλυση, που έγινε με το σύστημα OSATS, ανέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας προσπάθειας του χειρουργού. Συμπεραίνεται ότι το σύστημα ROVIMAS αξιολογεί αντικειμενικά τη χειρουργική ικανότητα, προσφέροντας ταυτόχρονα σημαντική βοήθεια στην εκμάθηση της ρομποτικής χειρουργικής του παχέος εντέρου.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 41 - 46.

Η ενδοσκοπική χειρουργική, που περιλαμβάνει τη λαπαροσκοπική και τη δομποτική χειρουργική, έχει επιδείξει τα τελευταία χρόνια αλματώδη εξέλιξη που οφείλεται αφ' ενός στην τεχνολογική εξέλιξη, αφετέρου στην ενασχόληση όλο και περισσότερων χειρουργών με το συγκεκριμένο αντικείμενο. Όμως, για να είναι τα αποτελέσματα αυτών των μεθόδων ικανοποιητικά, απαιτείται συστηματική εκταίδευση των χειρουργών προκειμένου να αποκτηθεί η αναγκαία χειρουργική δεξιοτεχνία, αλλά και αντικειμενική αξιολόγηση αυτής της εκπαίδευσης, για να μπορούν να εξάγονται αξιόπιστα συμπεράσματα<sup>1,4</sup>. Η αξιολόγηση, ακόμη και σήμερα, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι υποκειμενική και βασίζεται σε απλές παρατηρήσεις και μετρήσεις με τη χρήση της «φρόμιας απόδοσης ή checklists» και ταυτόχρονη μελέτη της μαγνητοσκοπημένης επέμβασης<sup>4</sup>.

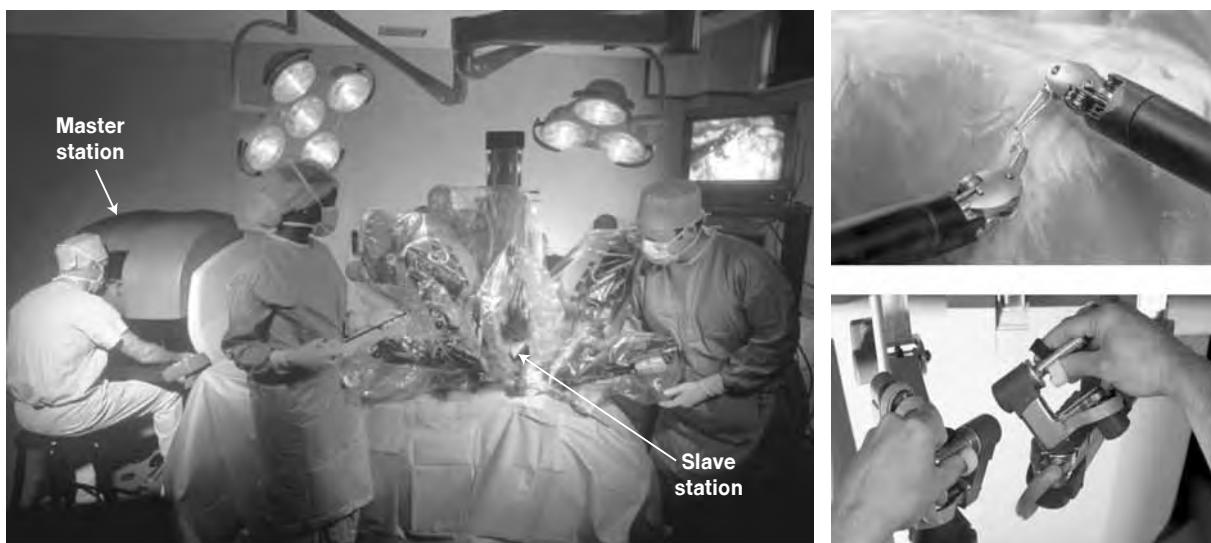
Ο αριθμός των χειρουργικών κινήσεων και το μήκος της τροχιάς των χεριών του χειρουργού, που αποτελούν αντικειμενικά στοιχεία της δεξιοτεχνίας του, δεν μπορούν να μετρηθούν μ' αυτά τα παραδοσιακά συστήματα αξιολόγησης<sup>5</sup>. Είναι δύναμις δυνατό με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικών δεκτών που εφάπτονται στα χέρια του χειρουργού να γίνει ακριβής καταγραφή αυτών των στοιχείων, που μετατρέπομενα σε ειδικές γραφικές παραστάσεις να αποτελέσουν ένα αντικειμενικό σύστημα αξιολόγησης της εκμάθησης, της δεξιοτεχνίας αλλά και της εμπειρίας του<sup>6</sup>.

Το λογισμικό σύστημα ROVIMAS (Robotic Video Motion Analysis Software) που αναπτύχθηκε στο Τμήμα Χειρουργικής Ογκολογίας και Τε-

χνολογίας του Imperial College, στο Νοσοκομείο St Mary's του Λονδίνου επιτρέπει την καταγραφή των κινηματικών παραμέτρων των χεριών του χειρουργού σε πραγματικό χρόνο. Έχει δηλαδή τη δυνατότητα να αναλύει το μήκος της τροχιάς του χεριού, τον αριθμό των χειρουργικών κινήσεων, τον ολικό χρόνο χειρουργικής επέμβασης και την ταχύτητα των κινήσεων των χεριών. Ως εκ τούτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντικειμενική αξιολόγηση της καμπύλης εκμάθησης της λαπαροσκοπικής, αλλά και της δομποτικής χειρουργικής.

Ένα από τα πιο γνωστά συστήματα δομποτικής χειρουργικής είναι το *da Vinci™ telemanipulator system*, που αποτελείται από τον κεντρικό σταθμό (master station) και από το δευτερεύον δομποτικό σύστημα (slave station) που μιμείται επακριβώς τις κινήσεις του χειρουργού που εργάζεται μέσω της κύριας κονσόλας (Εικ. 1) παρέχοντας δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης του χειρουργικού πεδίου μέσω στερεοσκοπικής ενδοσκοπικής κάμερας, ισχυρό φακό μεταβλητής εστίασης (zooming), απεικόνιση υψηλής ευκρίνειας, και τέλος, αρθρωτές χειρουργικές άκρες, που επιτρέπουν την ελευθερία κίνησης του καρπού<sup>7</sup>.

Με σκοπό λοιπόν την αντικειμενική αξιολόγηση της καμπύλης εκμάθησης των χειρουργών στη δομποτική λαπαροσκοπική χειρουργική των αναστομώσεων του παχέος εντέρου σχεδιάσαμε πρόγραμμα στο λογισμικό σύστημα ROVIMAS, που μετρούσε το μήκος της τροχιάς του χεριού, τον αριθμό των χειρουργικών κινήσεων, τον ολικό χρόνο και τις ταχύτητες των χεριών.



**Εικ. 1.** Το *da Vinci* telemanipulator system αποτελείται από τον κεντρικό σταθμό (master station) και από το δευτερεύον δομποτικό σύστημα (slave station), που μιμείται τις κινήσεις του χειρουργού.



**Εικ. 2..** Το λογισμικό ROVIMAS κατά τη διάρκεια δοκιμαστικής καταγραφής/ανάλυσης λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής. Στον οριζόντιο άξονα εμφανίζεται ο χρόνος (sec). Στο κάτω κεντρικό μέρος εμφανίζεται το video προερχόμενο από την ενδοσκοπική κάμερα. Επίσης εμφανίζεται ο αριθμός κινήσεων και το μήκος της τροχιάς του χεριού (path length).

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ειδικοί ακροδέκτες τοποθετούνται στα χέρια του χειρουργού που μετέχει, για την αυτόματη μετατροπή κάθε κίνησής τους σε γραφική παράσταση διαφορετικού χρώματος για κάθε χέρι. (Εικ. 2). Η γραφική αυτή παράσταση μεταβάλλεται και καταγράφει τα στοιχεία του μήκους της τροχιάς των χειριών, του αριθμού και της ταχύτητάς τους, ως περιοχές έντονης δραστηριότητας (υψηλές καμπύλες) και περιοχές μέτριας δραστηριότητας (χαμηλές καμπύλες). Επιπλέον, συνδυάζεται αυτόματα με την αντίστοιχη πραγματική εικόνα της χειρουργικής επέμβασης. Ως εκ τούτου ανά πάσα στιγμή είναι διαθέσιμη και η αναδρομική μελέτη της καμπύλης και η ανεύρεση των αιτίων που προκάλεσαν την έντονη ή ήπια δραστηριότητα του χειρουργού. Οι μετέχοντες χειρουργοί χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην Ομάδα Α μετέχει ένας χειρουργός που ήδη έχει κάνει περισσότερες των 100 λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές και θεωρείται η έμπειρη ομάδα. Στην Ομάδα Β μετέχουν 12 χειρουργοί ο καθένας των οποίων έχει πραγματοποιήσει λιγότερες των 50 λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές και θεωρείται η ομάδα με την μικρή εμπειρία.

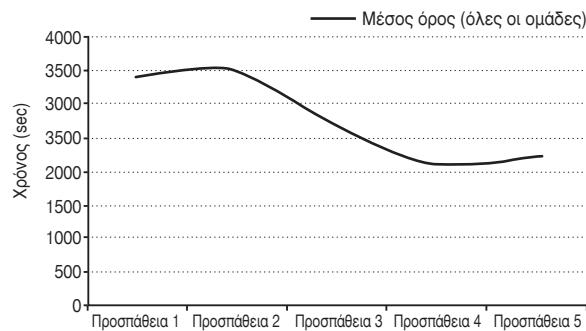
Κάθε χειρουργός πραγματοποιεί πέντε διαδοχικές προσπάθειες δημιουργίας τελικο-τελικής αναστόμωσης σε ένα στρώμα με ράμμα Vicryl 3/0, σε συνθετικό παχύ έντερο, στη χειρουργική αίθουσα και σε συνθήκες πραγματικού χειρουργείου. Κατά τη διάρκεια αλλά και μετά το πέρας του χειρουργείου, ο χειρουργός συζητά με τον υπεύθυνο του ROVIMAS κάθε στοιχείο της καταγραφείσας καμπύλης και ειδικότερα τα τμήματα που αφορούν και αντιστοιχούν σε ατέλειες.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

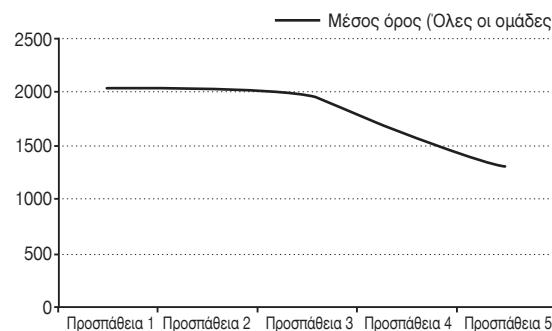
Από την ανάλυση των στοιχείων των γραφικών παραστάσεων που προκύπτουν από τη δημιουργία των αναστομώσεων παρατηρούνται τα εξής:

α) Ο χρόνος δημιουργίας εκάστης αναστόμωσης σταδιακά μειώνεται από την πρώτη έως την πέμπτη προσπάθεια για τους χειρουργούς και των δύο Ομάδων. Η καμπύλη μείωσης του χρόνου δημιουργίας της αναστόμωσης είναι περισσότερο απότομη στη λιγότερο έμπειρη ομάδα (Ομάδα Β), σε σχέση με την αντίστοιχη καμπύλη της έμπειρης ομάδας (Ομάδα Α). Αυτό οφείλεται στον ταχύτερο ρυθμό εκμάθησης των χειρουργών της λιγότερο έμπειρης ομάδας (Ομάδα Β), λόγω καλύτερης αποδοχής και εκτέλεσης των υποδειξεων που ακολουθούν και στην ανάλυση των στοιχείων που προκύπτουν από την καταγραφή της κάθε προσπάθειας (Εικ. 3, 4).

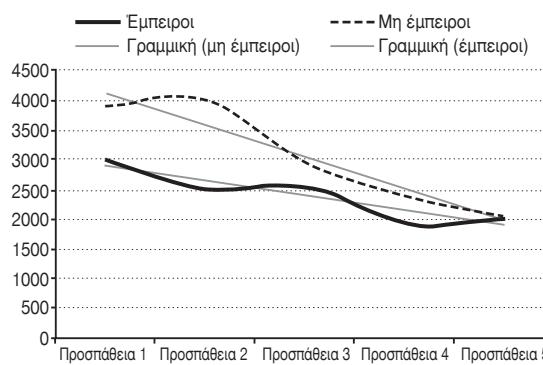
β) Ο αριθμός των κινήσεων των χεριών των χειρουργών, όπως και το εύρος αυτών των κινήσεων σταδιακά μειώνεται από αναστόμωση σε αναστόμωση για τους συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες (Εικ. 5), με αποτέλεσμα να μειώνεται και το μήκος της τροχιάς των χειριών με αντίστοιχη ελάττωση και του ποσοστού των εγχειρητικών ρυμποτικών επιπλοκών.



**Εικ. 3.** Μείωση του χρόνου εκμάθησης σε κάθε αναστόμωση, όπως φαίνεται από το γράφημα των μέσου όρου όλων των ομάδων.



**Εικ. 5.** Μείωση του αριθμού των χειρουργικών κινήσεων (δεξιά και αριστερό χέρι) σε κάθε αναστόμωση για όλες τις ομάδες.



**Εικ. 4.** Σύγκριση μεταξύ ΕΜΠΕΙΡΗΣ και ΜΗ ΕΜΠΕΙΡΗΣ ομάδας. Η ΜΗ ΕΜΠΕΙΡΗ ομάδα βελτιώθηκε με μεγαλύτερο ρυθμό σε σχέση με την ΕΜΠΕΙΡΗ.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η λαπαροσκοπική χειρουργική και τελευταία η δριμποτοική λαπαροσκοπική χειρουργική βελτιώσαν ιδιαίτερα τα αποτελέσματα της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής, γιατί προκαλούν μικρότερης έκτασης χειρουργικό τραύμα, ελαττώντων το χρόνο νοσηλείας, σχεδόν μηδενίζουν το μετεγχειρητικό άλγος, παρέχουν καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα και βοηθούν στην ταχύτερη κοινωνική και εργασιακή επανένταξη των ασθενών. Όμως, η συγκεκριμένη τεχνική απαιτεί και σωστή εκμάθηση, αλλά και δυνατότητα αξιολόγησης αυτής της εκμάθησης, γιατί οι όποιες επιπλοκές προκύπτουν κατά κανόνα είναι χειρότερες αυτών της αντίστοιχης κλασικής χειρουργικής, δυσκολότερα αντιμετωπίσμες και με συχνά κακή πρόγνωση<sup>1-3</sup>.

Ο όρος ‘καμπύλη εκμάθησης’ έχει χρησιμοποιηθεί με αυξημένη συχνότητα για χειρουργικές και διαγνωστικές μεθόδους, ως σημείο αναφοράς της διαδικασίας εκμάθησης της γνώσης και της βελτιώ-

σης της δεξιοτεχνίας. Είναι απαραίτητο να ελέγχεται και να αξιολογείται αφενός μεν η πρόοδος στην εκμάθηση δεξιοτήτων των ειδικευομένων στην χειρουργική, αφετέρου δε δια βίου η εμπειρία και δεξιοτεχνία των ειδικών χειρουργών. Η σημαντικότερά της φαίνεται από τα προβλήματα και τις επιπλοκές που δημιουργούνται κατά την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής σε ασθενείς από μη-έμπειρους σ' αυτή χειρουργούς. Ως εκ τούτου και η χρήση συνθετικών μοντέλων, που αποσκοπούν στην εξομοίωση πραγματικών συνθηκών είναι απαραίτητη για την απόκτηση δεξιοτεχνίας από μη-έμπειρες ομάδες, αλλά και για τη συντήρηση υψηλών επιδόσεων από έμπειρους χειρουργούς. Επιπλέον, η χρήση των συνθετικών μοντέλων επιτρέπει τον καθορισμό συγκεκριμένων δεδομένων εκτέλεσης μιας χειρουργικής τακτικής, γεγονός, που διευκολύνει τη μέτρηση και τη σύγκριση αντικειμενικών μαθηματικών παραμέτρων<sup>1-4</sup>.

To λογισμικό ROVIMAS (Robotic Video Motion Analysis Software), που αναπτύχθηκε στο τμήμα μας, επιτρέπει την καταγραφή των κινηματικών παραμέτρων του χεριού σε πραγματικό χρόνο από το da Vinci telemomanipulator system, αναλύει παραμέτρους όπως το μήκος της τροχιάς του χεριού, τον αριθμό των χειρουργικών κινήσεων, τον ολικό χρόνο, τις ταχύτητες των χεριών και προσφέρεται για τη στατιστική αξιολόγηση της καμπύλης εκμάθησης των αναστομώσεων του παχέος εντέρου<sup>8-12</sup>.

Αυτό αποδεικνύεται στην εικόνα 5 με τη σημαντική μείωση του χρόνου εκτέλεσης μιας τέτοιας χειρουργικής διαδικασίας από το συγκερασμό όλων των ομάδων. Μετά το πέρας της τρίτης προσπάθειας η μείωση στο χρόνο εκτέλεσης σε σχέση με την πρώτη προσπάθεια ήταν της τάξης του 24,6%. Στο τέλος

των πειραμάτων, ο μέσος όρος του απαιτούμενου χρόνου (για όλες τις ομάδες) μειώθηκε κατά 34,8%. Επίσης, από τα στοιχεία που προκύπτουν από την εικόνα 4 φαίνεται, ότι η λιγότερο έμπειρη ομάδα παρουσίασε βελτίωση κατά 17,9%, στο χρόνο εκτέλεσης της αναστομώσεως, μετά το πέρας της τρίτης προσπάθειας και η έμπειρη ομάδα κατά 16,66%. Με το τέλος της πέμπτης προσπάθειας, η λιγότερο έμπειρη ομάδα βελτιώθηκε σημαντικά (48,72%) εγγίζοντας στο ίδιο χρονικό επίπεδο την έμπειρη ομάδα, που είχε βελτίωση μόλις 33,33%.

Η καμπύλη εκμάθησης της συγκεκριμένης τεχνικής της αναστόμωσης συνθετικού παχέος εντέρου σε ένα στρώμα – με συγκεκριμένα δεδομένα για όλα τα πειράματα – επιτυγχάνεται μετά από περίπου πέντε συνεχόμενες επαναλήψεις. Όμως είναι σημαντικό να επισημανθεί, ότι σε πραγματικά χειρουργεία αυτός ο αριθμός πιθανώς είναι πολύ μεγαλύτερος λόγω εξωτερικών παραγόντων, ιδιαίτεροτάτης του κάθε ασθενούς, αποτελεσματικότητας της χειρουργικής ομάδας και πιθανών ψυχολογικών επιφορτίσεων.

Συμπεραίνεται ότι το λογισμικό ROVIMAS έχει τη δυνατότητα να υπολογίζει αντικειμενικές παραμέτρους, όπως το χρόνο, τον αριθμό των κινήσεων, την ταχύτητα των χεριών και το μήκος της τροχιάς των χειρισμών στην αναστόμωση του παχέος συνθετικού εντέρου με το *da Vinci* telemanipulator system. Η ποσοτική αυτή ανάλυση αξιολογεί μόνο τη χειρουργική επιδεξιότητα και δε δίνει σε καμιά περίπτωση στοιχεία αντικειμενικής αξιολόγησης της ποιότητας του αποτελεσμάτος. Δηλαδή, ο χειρουργός που θα πραγματοποιήσει μια επέμβαση σε μικρότερο χρόνο, με μεγαλύτερη ταχύτητα και περισσότερη οικονομία κινήσεων από κάποιον άλλο, είναι ποσοτικά πιο αποτελεσματικός. Δεν σημαίνει, όμως, ότι θα είναι και ποιοτικά πιο αποτελεσματικός. Για τον έλεγχο του τελευταίου, υπάρχουν σύγχρονες μέθοδοι ανάλυσης και υπολογισμού, όπως είναι για παράδειγμα το σύστημα OSATS (Objective Structured Assessment of Technical Skill)<sup>5</sup>. Τέλος, η μελλοντική έρευνα της αντικειμενικής αξιολόγησης της χειρουργικής δεξιοτεχνίας μπορεί να εστιαστεί στο συνδυασμό της ποσοτικής και ποιοτικής ανάλυσης με τη χρήση στοχαστικών μοντέλων. Η ανάπτυξη αλγορίθμων, που αναγνωρίζουν αυτόματα τα στάδια μιας χειρουργικής επέμβασης, καθώς και η αυτόματη αναγνώριση χειρουργικών λαθών βρίσκονται ήδη σε πειραματικό στάδιο. Με τον τρόπο αυτό, το λογισμικό θα υπο-

δεικνύει τις περιοχές εκείνες, όπου η πιθανότητα χειρουργικού λάθους είναι μεγαλύτερη.

## ABSTRACT

**Dosis A, Kambaroudis Ap, Bello F, Hernandez J, Gerassimidis Th., Darzi A.** The learning curve of a robotically-assisted large bowel operation and the ROVIMAS software package. Hell Iatr 2006, 72: 41-46.

The introduction of new generation surgical robots, such as the Da Vinci Telemanipulator System, helps to minimize the disadvantages of conventional laparoscopic surgery, by providing freedom and precision in surgical movements and 3D visualization. However, the need for objective assessment and validation is apparent. The aim of this study was to objectively assess the learning curve of a large bowel anastomosis task using our previously developed ROVIMAS (Robotic Video Motion Analysis Software) software package. The ROVIMAS software records and analyzes the kinematics of hands and video frames from the Da Vinci System in real-time. Both hands and video are in constant synchronous mode, hence the surgeon can access data such as time, number of movements, path length and hand velocity, at any time. It is also possible to focus on a particular part of the hand velocity signal and perform quantitative analysis during the operation. The trainee may also compare performance for all attempts and receive quantified feedback from the software. In order to validate the learning curve of a large bowel anastomosis task, we used a synthetic bowel model and created two groups according to surgical expertise. Group one was defined as "experienced" and included one surgeon with more than 100 laparoscopic cholecystectomies. Group two was defined as "non-experienced" and included twelve surgeons with less than 50 operations. Each one of them was asked to make 5 anastomosis attempts using Vicryl 3/0 sutures. The ROVIMAS showed a positively increasing learning curve during all attempts, improved completion times, higher economy of movements and smaller path lengths. Qualitative analysis using the OSATS system has shown significant differences between the first and last attempts. In conclusion, the ROVIMAS software package is able to objectively assess surgical skills and significantly improves the learning curve of robotically-assisted large bowel surgery.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Webb WR, Peacock EE.* Success of a properly planned surgical procedure is dependent on manual skill. *Ann Surg* 1980, 191,3: 388-90.
2. *Cagir B, Rangraj M, Maffucci L, Herz BL.* The learning curve for laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1994, 4, 6: 419-27.
3. *Torkington J, Smith SG, Rees B, Darzi, A.* The role of the basic surgical skills course in the acquisition and retention of laparoscopic skill. *Surg Endosc* 2001, 15,10: 1071-75.
4. *Darzi A, Smith S, Taffinder N.* Assessing operative skill. "Needs to become more objective," *BMJ* 1999, 318, 7188: 887-8.
5. *Martin JA, Regehr G, Reznick R, MacRae H, Murnaghan J, Hutchison C, Brown M.* Objective structured assessment of technical skill (OSATS) for surgical residents. *Br J Surg* 1997, 84,2: 273-8.
6. *Datta VK, Mackay M, Chang AA, Darzi AW.* Electromagnetic motion analysis in the assessment of surgical technical skill," *Br J Surg* 2001, 88: 79.
7. Intuitive Surgical, <http://www.intuitivesurgical.com/>. Internet . 2004. Ref Type: Electronic Citation
8. *Bann S, Khan MS, Datta VK, Darzi AW.* Technical Performance: Relation between surgical dexterity and technical knowledge. *World J Surg* 2004.
9. *Bann SD, Khan MS, Darzi AW.* Measurement of surgical dexterity using motion analysis of simple bench tasks. *World J Surg* 2003, 27,4: 390-4.
10. *Hernandez JD, Bann SD, Munz Y, et al.* The learning curve of a simulated surgical task using the Da Vinci telemanipulator system. *Br J Surg* 2002, 89: 17-8.
12. *Kopelman P.* Learning skills and the acquisition of clinical skills. *Med Educ* 1997, 31,S1: 17-9.
12. *Moorthy K, Munz Y, Dosis,A, Bello F, Darzi A.* Motion analysis in the training and assessment of minimally invasive surgery," *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 2003, 12, 3-4: 137-42.

*Αλληλογραφία:*

Απ. Καμπαρούδης  
Σωκράτους 16  
561 23 Αμπελόκηποι  
Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

Ap. Kambaroudis  
16, Socrates Str.  
561 23 Abelokipi  
Thessaloniki  
Greece

## Χορήγηση ροκουρονίου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Ε. Κατσίκα, Ε. Καπρίνη, Χ. Παπαγεωργίου, Β. Παπανικολάου,  
Δ. Τακούδας, Β. Σδράνη

<sup>1</sup> Α' Τμήμα Αναισθησιολογίας, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

<sup>2</sup> Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,

<sup>3</sup> Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Σκοπός της εργασίας ήταν ο προσδιορισμός φαρμακοδυναμικών παραμέτρων (χρόνος έναρξης, διάρκεια δράσης) του ροκουρονίου, ενός μη αποπολωτικού παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου έναντι ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ομάδα Α περιελάμβανε 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και η ομάδα Β άλλους 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή ως δότες νεφρικού μισχεύματος. Κατά την αναισθησία χορηγήθηκαν φεντανύλη 0,002 mg/kg, μιδαζολάμη 0,02 mg/kg, ετομιδάτη 0,2 mg/kg και για τη διασωλήνωση της τραχείας ροκουρόνιο 0,9 mg/kg και στις δύο ομάδες. Ο έλεγχος της νευρομυϊκής λειτουργίας γινόταν με τη δοκιμασία των τεσσάρων διεγέρσεων (train of four- TOF)

στην πορεία του ωλενίου νεύρου των ασθενών. Σημειώθηκαν στις δύο ομάδες ο χρόνος έναρξης δράσης, η κλινική διάρκεια, ο χρόνος του νευρομυϊκού αποκλεισμού και ο χρόνος ανάνηψης του ροκουρονίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους του νευρομυϊκού αποκλεισμού μεταξύ των δύο ομάδων, εκτός του χρόνου έναρξης της μισχάλασης, όπου παρατηρήθηκε κλινική παράταση κατά 20%. Συμπερασματικά, η φαρμακοδυναμική του ροκουρονίου δε διαφέρει όταν χορηγείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, έναντι ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 47 - 51.

Το ροκουρόνιο είναι ένα μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό με ταχεία έναρξη και μέση διάρκεια δράσης. Με τη χορήγηση του ροκουρονίου επιτυγχάνονται καλές ως άριστες συνθήκες διασωλήνωσης της τραχείας σε 60 ως 90''. Είναι πέντε ως έξη φορές λιγότερο ισχυρό από το βεκουρόνιο, αλλά έχει λίγες ή καθόλου παρενέργειες στο καρδιαγγειακό σύστημα των ασθενών. Έχει μοριακή δομή στεροειδούς και θεωρείται ότι αποβάλλεται <25% από τους νεφρούς<sup>1-5</sup>.

Σκοπός της εργασίας ήταν η χορήγηση του

ροκουρονίου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού, ώστε να εκτιμηθεί ο χρόνος έναρξης και η διάρκεια δράσης του νευρομυϊκού αποκλεισμού του φαρμάκου, σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή ως δότες νεφρικού μισχεύματος.

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μετά από προφορική άδεια της αντίστοιχης Επιτροπής Έρευνας του Νοσοκομείου Ιπποκράτειου μελετήθηκαν 20

ασθενείς ηλικίας 19 ως 64 χρόνων με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, κατά ASA (American Society of Anesthesiologists) φυσική κατάσταση III, οι οποίοι οδηγήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και αποτέλεσαν την ομάδα A. Εξαιρέθηκαν της μελέτης ασθενείς με συγγενείς νευρομυϊκές παθήσεις, με παχυσαρκία, όταν είχαν βάρος 130% του ιδανικού Β.Σ. και με αλλεργίες στο βενζόλιο, αλκοόλ, οπιοειδή ή άλλα αναισθητικά φάρμακα, καθώς και ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή καρδιακή νόσο. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 20 ασθενείς της ομάδας B με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, κατά ASA φυσική κατάσταση I- II, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή ως δότες νεφρικού μοσχεύματος.

Όλοι οι ασθενείς το προηγούμενο βράδυ και το πρωί της ημέρας του χειρουργείου πήραν ως προαναισθητική αγωγή 5mg βενζοδιαζεπάμης. Η εισαγωγή στην αναισθησία των ασθενών έγινε με IV χορήγηση φεντανύλης 0,002 mg/kg, μιδαζολάμης 0,02 mg/kg και ετοιμαδάτης 0,2 mg/kg και για τη διασωλήνωση της τραχείας χορηγήθηκε ροκουρδόνιο 0,9 mg/kg. Μετά τη διασωλήνωση της τραχείας οι ασθενείς τέθηκαν σε θετικό αερισμό με μίγμα O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O σε αναλογία 1:1 και για τη διατήρηση της αναισθησίας χορηγήθηκε σεβοφλουράνιο με τελοεκπνεόμενη συγκέντρωση 1,2 ως 2 % και φεντανύλη 0,004 mg/kg/h. Ο αερισμός των ασθενών ρυθμίστηκε, ώστε το τελοεκπεριόδευτο CO<sub>2</sub> να κυμαίνεται μεταξύ 30 ως 38 mg Hg και η οισοφάγειος θερμοκρασία διατηρήθηκε μεταξύ 34 ως 36°C.

Ο έλεγχος του νευρομυϊκού αποκλεισμού γινόταν στην πορεία του ωλενίου νεύρου των ασθενών, με τη δοκιμασία των τεσσάρων διεγέρσεων (train of four-TOF) των δύο Hz κάθε δύο sec, με νευροδιεγέρτη τύπου Life -Tech Electro Surgery Certified USA<sup>6-8</sup>. Η διασωλήνωση της τραχείας επιχειρούταν, όταν καμία από τις τέσσερις διεγέρσεις TOF δεν έδινε απάντηση και η επόμενη χορήγηση μυοχαλαρωτικού γινόταν, όταν υπήρχε απάντηση στη δεύτερη διεγέρση του TOF, όποτε και χορηγούταν ατρακούριο, χωρίς να υπολογιστεί στις μετρήσεις του ροκουρδονίου. Στο τέλος του χειρουργείου αναστρεφόταν ο υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός με νεοστιγμήν 0,04 mg/kg και απροπίν 0,01 mg/kg. Υπολογίστηκαν οι εξής χρονικοί παράμετροι του νευρομυϊκού αποκλεισμού:

α) Χρόνος έναρξης από τη χορήγηση του ροκουρδονίου ως την πλήρη εξάλειψη των τεσσάρων διεγέρσεων TOF.

β) Κλινική διάρκεια, η ανάκτηση και της τρίτης διεγέρσης TOF.

γ) Χρόνος νευρομυϊκού αποκλεισμού, η ανάκτηση και των τεσσάρων διεγέρσεων TOF.

δ) Ο χρόνος ανάντηψης από την ανάκτηση της τρίτης διεγέρσης, μέχρι την ανάκτηση όλων των διεγέρσεων TOF.

Στους ασθενείς των δύο ομάδων σημειώθηκαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών και χειρουργικών επεμβάσεων, καθώς και οι εργαστηριακές τιμές της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας των ασθενών. Μεταξύ των ομάδων συγκρίθηκαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των επεμβάσεων και οι τέσσερις χρονικοί παράμετροι του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Η στατιστική μελέτη έγινε με τη δοκιμασία Mann-Whitney και θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική η τιμή όταν  $p < 0,05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση ηλικία των ασθενών διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων ( $p < 0,05$ ), διότι στην ομάδα B η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γονείς δότες οργάνων, ενώ στην ομάδα A αντίστοιχα ήταν τα παιδιά τους που υποβάλλονταν σε μεταμόσχευση νεφρού. Η χρονική διάρκεια των μεταμόσχευσεων ήταν με στατιστικά σημαντική διαφορά μεγαλύτερη των νεφρεκτομών ( $p < 0,05$ ), ο χρόνος δύμως επαναμάτωσης των μεταμόσχευσεων ήταν συγκρίσιμος με το χρόνο των νεφρεκτομών ( $p = 0,35$ ) (Πίν. 1).

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι παράμετροι της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας των ασθενών στις δύο ομάδες. Όπως προκύπτει υπήρχε καλή ηπατική λειτουργία στους ασθενείς των ομάδων, που θα ελάμβαναν ροκουρδόνιο.

Οι μέσες τιμές από τις παραμέτρους του νευρομυϊκού αποκλεισμού φαίνονται στον πίνακα 3. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στο χρόνο έναρξης ( $p = 0,14$ ) στην κλινική διάρκεια ( $p = 0,68$ ) στο χρόνο νευρομυϊκού αποκλεισμού ( $p = 0,32$ ) καθώς και στο χρόνο ανάντηψης ( $p = 0,81$ ) του ροκουρδονίου.

**Πίνακας 1.** Μέσες τιμές των χαρακτηριστικών των ασθενών και των χειρουργείων στις δύο ομάδες

Παράμετροι	Ομάδα A (n=20)	Ομάδα B (n=20)
Ηλικία (χρόνια)	35±4	56 ± 5*
Βάρος (κιλά)	60±6	72,5±8
Χρόνος χειρουργείου (min)	210±25	120 ± 11*
Χρόνος επαναμάτωσης (min)	130 ± 12,5	

\* =  $p < 0,05$

**Πίνακας 2.** Μέσες τιμές των παραμέτρων της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας των ασθενών στις δύο ομάδες

Παράμετροι	Ομάδα A (n=20)	Ομάδα B (n=20)
SGOT (mg/dl)	18±5	21±5,5
SGPT (mg/dl)	22,2±6	27,5±7
K (mEq/L)	4,5±1,2	5,1±1,3
Na (mEq/L)	143±45	140±43
Ουρία (mg/dl)	97±27,5	101±30
Κρεατινίνη (mg/dl)	6,7±2	1,1±0,1

**Πίνακας 3.** Οι μέσες τιμές των παραμέτρων του νευρομυϊκού αποκλεισμού στους ασθενείς των δύο ομάδων. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων

Παράμετροι	Ομάδα Α (n=20)	Ομάδα Β (n=20)
Χρόνος έναρξης (sec)	89,5±21	76,2±17,6
Κλινική διάρκεια (min)	52,7± 14,7	56,9± 16,8
Χρόνος νευρομυϊκού αποκλεισμού (min)	81±34,5	93±33,3
Χρόνος ανάνηψης (min)	27±11	29±20

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ροκουρδόνιο, όπως και το βεκουρδόνιο, είναι αναισθητικός παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού με εκλεκτική δράση στους υποδοχείς της νευρομυϊκής σύναψης. Θεωρείται, ότι παρέχει ταχεία έναρξη και μεσαία διάρκεια δράσης. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι το ροκουρδόνιο έχει έναρξη δράσης δύο φορές ταχύτερη από το βεκουρδόνιο και δραστικότητα περόπου 15-20% από εκείνη του βεκουρδονίου. Η ασθενέστερη δραστικότητα του ροκουρδονίου μπορεί πράγματι να αποτελεί πλεονέκτημα, για ορισμένες ομάδες ασθενών<sup>1,9-13</sup>.

Όταν η χορηγούμενη ποσότητα ροκουρδονίου είναι μεγαλύτερη από αυτή που αποβάλλεται, το αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση του φαρμάκου. Η απομάκρυνσή του από το πλάσμα γίνεται με δύο τρόπους, την ανακατανομή και την αποβολή. Η διάρκεια της κλινικής δράσης εξαρτάται από τις διεργασίες κατανομής, μία από τις οποίες είναι η πρόσληψη του φαρμάκου από το ήπαρ και η απέκρισή του από τη χολή.

Το 25% περόπου της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα ούρα μέσα σε 12 ως 14 ώρες. Η ιδιότητα αυτή φαίνεται να μεταβάλει σε μικρό βαθμό τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους του ροκουρδονίου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια<sup>14-17</sup>.

Ο Szenohradszky και συν.<sup>1</sup> μελέτησαν τη φαρμακοκινητική του ροκουρδονίου σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού. Σε δείγματα αίματος, που λήφθηκαν 240 min μετά τη χορήγηση του ροκουρδονίου, η συγκέντρωσή του στο πλάσμα υπερέβη του ορίου ανίχνευσης της ουσίας στο χρόνο αυτό, ενώ σε μετρήσεις που έγιναν στα 360 min, η συγκέντρωση στο πλάσμα του ροκουρδονίου ήταν κάτω του ορίου ανίχνευσης της ουσίας<sup>1,4</sup>.

Από τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνη-

τών προέκυψε, ότι η απέκκριση του ροκουρδονίου δια των ούρων ήταν μικρότερη σε άτομα που υποβάλλονταν σε μεταμόσχευση νεφρού κατά 1% ή και λιγότερο της χορηγηθείσης δόσης, γεγονός που υποδηλώνει, ότι ο πρόσφατα μεταμόσχευμένος νεφρός απεκκρίνει λιγότερο το ροκουρδόνιο. Ακόμη φάνηκε η επαναμάτωση του μεταμόσχευμένου νεφρού να μη συνδέεται με μεταβολές στη συγκέντρωση του πλάσματος του φαρμάκου σε σχέση με την καμπύλη του χρόνου. Με αυτές τις συνθήκες είναι αδύνατο να καθοριστεί, αν η αιμάτωση στο μεταμόσχευμένο νεφρό συνδέεται με κάποια αλλαγή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του φαρμάκου. Η έλλειψη επίδρασης της νεφρικής ανεπάρκειας και νεφρικής μεταμόσχευσης στην κάθαρση του ροκουρδονίου εντοπίστηκε και σε πειραματικά μοντέλα, όπου το ροκουρδόνιο μεταβολίζεται κύρια από το ήπαρ. Το 9 % της χορηγούμενης δόσης εκκρίθηκε από τα ούρα σε 360 min, ενώ το 76% δια του ήπατος και της χολής σε μεγαλύτερη χρονική περίοδο<sup>1,4,18,19,20</sup>.

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα, οι Cooper και Lynam υποστήριξαν, ότι και η κάθαρση του βεκουρδονίου μειώνεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού ως 42%. Ακόμη, μειωμένη κάθαρση αναφέρεται και για άλλους νευρομυϊκούς αποκλειστές όπως η d-τονιμποκουρδίνη, το πανκουρδόνιο, πιπεκουρδόνιο και δοξακούριο. Από τα διαθέσιμα μυοχαλαρωτικά φάρμακα μόνο το ατρακούριο διαθέτει κάθαρση που δεν επηρεάζεται από τη νεφρική ανεπάρκεια και τη μεταμόσχευση νεφρού. Η παράταση της απέκκρισης οφείλεται πιθανά σε δύο λόγους. Πρώτον, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, έχουν μικρότερο εξωκυττάριο όγκο υγρών από άλλους ασθενείς, διότι πριν το χειρουργείο υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Δεύτερον, κατά τη διάρκεια του χειρουργείου χορηγούνται μερικά λίτρα υγρών προ της τοποθέτησης του νεφρού, τα οποία βελτιώνουν τη λειτουργία του. Οπωσδήποτε, είναι αδύνατο να εκτιμηθεί η συνεισφορά αυτών των δύο παραγόντων, όταν δεν γίνονται μετρήσεις στους ασθενείς αυτούς του εξωκυττάριου όγκου υγρών σε συνάρτηση με τους διάφορους χρόνους της επέμβασης<sup>5,6,19,20</sup>.

Ο Szenohradszky δεν παρατήρησε καμία συχέτιση της αιμάτωσης του νεφρού, που μεταμόσχευτηκε με τη συγκέντρωση του ροκουρδονίου στο πλάσμα έναντι των καμπύλων του χρόνου. Άλλωστε δεν ήταν δυνατό να ανιχνευτούν στα ούρα του νεφρού που μεταμόσχευτηκε σημαντικές ποσότη-

τες ροκουρονίου, πιθανώς διότι η νεφρική μεταμόσχευση μπορεί να προκαλεί άλλες παθοφυσιολογικές αλλαγές, π.χ. στην ηπατική ροή αίματος, επηρεάζοντας το μεταβολισμό του φαρμάκου και έτσι τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, που υποβάλλονται σε άλλων ειδών επεμβάσεις<sup>1,5,15,21,22</sup>.

Στην παρούσα εργασία, χρησιμοποιώντας την παράμετρο του χρόνου, φάνηκε ότι δεν υπάρχει κλινική διαφοροποίηση στη φαρμακοδυναμική του ροκουρονίου, όταν αυτό χορηγείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού. Παρατηρήθηκε παράταση του χρόνου έναρξης δράσης του ροκουρονίου κατά 20 % περίπου, η οποία μπορεί να αποδοθεί στη δόση του ροκουρονίου (3 x ED90) που χορηγήθηκε, ώστε να επαρκεί για γρήγορη και ασφαλή διασωλήνωση στους ασθενείς αυτούς. Η παράταση όμως αυτή δεν είναι σημαντική για ένα μυοχαλαρωτικό παράγοντα με τόσο σύντομο χρόνο έναρξης δράσης<sup>1,4,15</sup>.

Η έλλειψη διαφοροποίησης στην κλινική συμπεριφορά του ροκουρονίου στους ασθενείς μας που μεταμοσχεύτηκαν, μπορεί να αποδοθεί στην καλή ηπατική λειτουργία της ομάδας αυτής και στο γεγονός, ότι όλοι οι μεταμοσχευμένοι νεφροί λειτούργησαν σχεδόν άμεσα, βοηθώντας την απέκριση του ροκουρονίου. Οπωσδήποτε, η περαιτέρω μελέτη θα δώσει ακόμη πιο χρήσιμα και πρακτικά ευρήματα.

Τα κλινικά συμπεράσματα που προκύπτουν από την εργασία μας φαίνεται να επιβεβαιώνονται από τα αποτελέσματα των μετρήσεων του Szenohradszky στις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους του ροκουρονίου, οι οποίες για πρώτη φορά υπολογίστηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού<sup>1,4</sup>.

Συμπερασματικά, από τις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους ο χρόνος έναρξης και η κλινική διάρκεια δράσης του ροκουρονίου δε μεταβάλλονται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, έναντι των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ακόμη, το ροκουρόνιο είναι ιδιαίτερα χρήσιμος παράγοντας σε αυτή την ομάδα των ασθενών, όπου η ταχεία έναρξη δράσης του νευρομυϊκού αποκλεισμού είναι απαραίτητη για την ασφαλή διασωλήνωση της τραχείας.

## ABSTRACT

**Katsika E, Kaprini E, Papageorgiou Ch, Papanikolaou V, Takoudas D, Sdrani V. Administration of**

**rocuronium in patients undergoing renal transplantation and in patients with normal renal function.** Hell Iatr 2006; 72: 47-51.

In order to determine the effect of end-stage renal disease on the pharmacodynamics of rocuronium, the drug was administered (0.9 mg/kg) to twenty patients undergoing renal transplantation and twenty healthy patients (controls) undergoing elective nephrectomy for organ transplantation. All patients were anesthetized with fentanyl 0.002 mg/kg, midazolam 0.02 mg/kg, etomidate 0.2 mg/kg, and sevoflurane end-tidal concentrations of 1.2-2%. The results showed that the clinical duration, relaxation time and recovery time of rocuronium did not differ between renal transplant patients and the control group, while the onset time presents only 20% clinical prolongation. In conclusion, the pharmacodynamics of rocuronium does not alter significantly in patients undergoing renal transplantation and may be used in these patients when rapid onset of neuromuscular blockade is needed.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. Anesthesiology 1992; 77: 899-904.
2. Willms CD, Dawidson JJ, Dickerman R, et al. Intraoperative blood volume expansion induces primary function after renal transplantation. A study of 96 paired cadaver kidneys. Transplant Proc 1991; 23: 1338-9.
3. Carlier M, Squifflet JP, Pirson Y, Gribomont B, Alexandre G. Maximal hydration during anesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants. Transplantation 1992; 34: 201-2.
4. Szenohradszky J, Caldwell JE, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Interaction of rocuronium and phenytoin in a patient undergoing cadaver renal transplantation: A Possible pharmacokinetic mechanism? Anesthesiology 1994; 80: 1167-70.
5. Cooper RA, Mirakhur RK, Wierda JM and Maddineni VR. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with or without renal failure. Eur J of Anaesthesiology 1995; 12: 43-4.
6. Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. Anesthesiology 1988; 69: 227-31.
7. Curran MJ, Donati F, Bevan DR. Onset and recovery of atracurium and suxamethonium induce neuromuscular blockade with simultaneous train of four and single

- twitch stimulation. Br J Anaesth 1989, 59: 989-93.
8. Feldaman S. Second thoughts on the train of four. Anesthesia 1993, 48: 1.2.
  9. Moore E. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantage? Br J Anaesth 2001, 87: 912-25.
  10. Khalil MD, Honneur G, Duvaldestin P, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. Anesthesiology 1994, 80: 1241-7.
  11. Pearson KS, From RP, Kirshner BS, Sokoll MD. Pharmacodynamics of rocuronium in obese patients. Anesth Analg 1993, 76: S327.
  12. Bevan DR, Smith CE, Donati F. Postoperative neuromuscular blockade: A comparison between atracurium, vecuronium. Anesthesiology 1988, 69: 272-6.
  13. Eriksson LT, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxemia at vecuronium induced partial neuromuscular block. Acta Anaesthesiol Scand 1992, 36: 710-5.
  14. Bevan DR. Rocuronium bromide and organ failure. Eur J Anaesth 1994, 11: 87-91.
  15. Magorian T, Wood P, Caldwell JE, et al. Pharmacokinetics, onset and duration of action of rocuronium in humans: normal vs hepatic dysfunction. Anesthesiology 1991, 75: A1089.
  16. Ornstein E, Matteo RS. Pharmacokinetics of rocuronium in elderly surgical patients. Eur J Anaesth 1994, 11: 59-62.
  17. Bevan DR, Fiset P, Balendran P, Law-min JK, Ratcliffe A, Donati F. Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. Can J Anaesth 1993, 40: 127-32.
  18. Motsch J, Leuver M, Pfau M, Zimmerman J, Martin E. Time course of action and recovery of rocuronium bromide in children during halothane anaesthesia. A preliminary report. Eur J Anaesthesiol 1994, 11: 75-77.
  19. Hull JM, Roberson EN, Booij LHDJ. Comparison of onset times, clinical duration and reversibility of rocuronium and vecuronium. 10th world congress of Anesthesiologists. The Hague 1992: A322.
  20. Huizinga ACT, Vandenbrom RHG, Wierda JMKH, Hommes FDM, Hennis PJ. Indubating conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium: A comparison with suxamethonium. Acta Anaesthesiol Scand 1992, 36: 463-8.
  21. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Peter K. Onset and recovery of rocuronium and vecuronium under enflurane anaesthesia. Br J Anaesth 1992, 69: 511-2.
  22. Viby - Mogensen J. Dose response relationship and time course of action of rocuronium bromide in perspective. Eur J Anaesthesiol 1994, 11: 28-32.

**Αλληλογραφία:**

Ε. Κατσίκα  
Αλ. Συμεωνίδη 5  
546 39 Θεσσαλονίκη

**Corresponding Author:**

E. Katsika  
5, Al. Symeonidi Str.  
546 39 Thessaloniki  
Greece

## Η χρήση του σεβοφλουρανίου στην καισαρική τομή, με γενική αναισθησία, σε συγκέντρωση 1% και 2%, σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης

Χ. Χαλκιάς<sup>2</sup>, Α. Δανιηλίδης<sup>1</sup>, Ν. Κλεάρχου<sup>1</sup>, Α. Μαμόπουλος<sup>1</sup>,  
Β. Σακελάρης<sup>2</sup>, Θ. Λαζαρίδης<sup>2</sup>, Σ. Σπίνου<sup>2</sup>, Α. Σιδηρόπουλος<sup>2</sup>,  
Β. Καραγιάννης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Β' Αναισθησιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Σε 23 επίτοκες γυναίκες ASA I και II, που ήταν προγραμματισμένες για καισαρική τομή, χορηγήσαμε σεβοφλουράνιο σε εισπνεόμενη συγκέντρωση 1% και 2% από την έναρξη της αναισθησίας έως το τέλος της επέμβασης της καισαρικής τομής. Εκτιμήσαμε τις αιμοδυναμικές μεταβολές, το βάθος της ύπνωσης και την επιδραση του εισπνεόμενου σεβοφλουρανίου, στο βαθμό σύσπασης της μήτρας μετά τον τοκετό και σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Σε όλες τις επίτοκες η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με θειοπεντάλη 4 mg/kg, σουκινουλοχολίνη 1,5 mg/kg και στην συνέχεια O2 / N<sub>2</sub>O σε αναλογία 1/1, ενώ η αναλγησία και το μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό χορηγούνταν μετά την έξοδο του νεογνού. Λάβαμε σοβαρά υπόψη ορισμένες αναισθησιολογικές αρχές κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, με τελικό στόχο τη μείωση των επιπλοκών των επιτόκων γυναικών, όπως η διαρκής παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η

συνεχής παρακολούθηση του ΗΚΓ και η περιφερική μέτρηση του SPO<sub>2</sub>, καθώς και η σωστή τοποθέτηση της επιτόκου στο χειρουργικό τραπέζι. Σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης μετά την έξοδο του νεογνού, παρακολουθήσαμε το βαθμό σύσπασης της μήτρας κάθε μία ώρα μετά το τέλος της επέμβασης για έξι ώρες και το πρώτο 24ωρο μετά την επέμβαση. Τα apgar scores των νεογνών ήταν όλα μεταξύ 8 και 9 στο πρώτο και πέμπτο λεπτό. Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε, ότι η εισπνεόμενη συγκέντρωση 1% και 2% του σεβοφλουρανίου σε όλη τη διάρκεια της καισαρικής τομής εξασφαλίζει ικανοποιητική ύπνωση στις γυναίκες και δεν επηρεάζει το βαθμό σύσπασης της μήτρας. Επίσης, δεν επηρεάζει τα apgar scores των νεογνών και σε καμία περίπτωση από τις 23 γυναίκες δεν παρατηρήσαμε αιμορραγία από τη μήτρα στις πρώτες 24 ώρες μετά την καισαρική τομή.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 52 - 55.

Το σεβοφλουράνιο έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα στις μητέρες και τα νεογνά, όταν χρησιμοποιείται στην καισαρική τομή. Προκαλεί ήπια και ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, όπως και αφύπνιση. Η καρδιαγγειακή σταθερότητα που συνοδεύει το σεβοφλουράνιο, το καθιστά εξαιρετικό παραγόντα για τους ασθενείς με νόσο των στεφανιαίων ή για εκείνους που βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν ισχαιμία του μυοκαρδίου. Μετά τον

τερματισμό της χορήγησης του σεβοφλουρανίου η συγκέντρωση στο αίμα ελαττώνεται σταδιακά. Κανένας από τους μεταβολίτες του δε θεωρείται τοξικός. Το σεβοφλουράνιο ελαττώνει τις συστηματικές αντιστάσεις, ενώ δεν επηρεάζει την καρδιαγγειακή παροχή, τον όγκο παλμού και την τοπική αιματική ροή των ζωτικών οργάνων. Το σεβοφλουράνιο εισπνεόμενο σε συγκέντρωση 1% και 2% από την έναρξη της αναισθησίας, έως το τέλος της

επέμβασης, μπορεί να χορηγηθεί στην καισαρική τομή. Εξασφαλίζει καλύτερη ύπνωση, χωρίς να επηρεάζει το βαθμό σύσπασης της μήτρας μετά τον τοκετό και έως το τέλος της επέμβασης.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα μελέτη περιελήφθηκαν 23 επίτοκες γυναίκες ASA I και II, ηλικίας 19 έως 42 ετών, σωματικού βάρους 59 έως 102 kg, οι οποίες υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή με γενική αναισθησία. Μετά την τοποθέτηση του φλεβοκαθετήρα χορηγήσαμε Ringer Lactate. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με θειοπεντάλη 4 mg/kg, σουκινιλοχολίνη 1,5 mg/kg, ακολούθησε διασωλήνωση και στη συνέχεια χορήγηση  $O_2 / N_2O$  1:1 και 1%-2% σεβιφλουράνιο με την εισπνοή.

Αμέσως μετά την έξοδο του νεογνού χορηγήσαμε ατρακούριο 30 έως 50 mg ανάλογα με το βάρος σώματος της επιτόκου και 0,25 mg φεντανίλης, 5 IU οξυτοκίνη, 4 mg οντασετρόνη και 50 mg θανατιδίνη ενδοφλέβια. Η χορήγηση του σεβιφλουράνιου συνεχίζονταν σε δόση 1% έως 2% σε όλη τη διάρκεια της καισαρικής τομής και διακόπτονταν 7 έως 15 λεπτά πριν από το τέλος της επέμβασης. Λάβαμε υπόψη ορισμένες αναισθησιολογικές αρχές κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, με τελικό στόχο τη μείωση των επιπλοκών των επιτόκων γυναικών. Οι αρχές αυτές είναι η διαιρκής παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και του ΉΚΓ, η περιφερική μέτρηση του οξυγόνου και η σωστή τοποθέτηση της επιτόκου στο χειρουργικό τραπέζι. Δεξιάμε ιδιαίτερη προσοχή στο βαθμό σύσπασης της μήτρας, σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης, μετά την έξοδο του νεογνού και ωριαία για τις πρώτες έξι ώρες αλλά και μέχρι τη συμπλήρωση του πρώτου 24ώρου. Παρατηρήσαμε και καταγράψαμε τα argar scores των νεογνών.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε 23 επίτοκες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή με γενική αναισθησία, μελετήθηκε η δράση του σεβιφλουράνιου 1%-2% σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Παρατηρήθηκε εμφάνιση βραδυκαρδίας με πτώση των σφύξεων κατά 5%-10%, σε τρεις από τις γυναίκες (ποσοστό 13%), βήχας σε δύο γυναίκες κατά την αφύπνιση (8,5%), υπόταση (πτώση κατά 15-20 mmHg) σε 4 γυναίκες (17%), τάση για έμετο σε τρεις γυναίκες (13%). Η βραδυκαρδία ελέγχονταν με μικρές δό-

σεις ατροπίνης iv., ενώ η υπόταση με τη χορήγηση Ringer Lactate.

Οι αυτόματες συσπάσεις της μήτρας διατηρήθηκαν με επάρκεια στην πλειοψηφία των ασθενών σε 19 από τις 23 και η απώλεια αίματος ήταν στα φυσιολογικά δρια των καισαρικών τομών. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στα νεογνά. Τα argar scores ήταν 8 και 9 στα 1 και 5 λεπτά. Μετεγχειρητικά δεν παρατηρήθηκε σε καμία γυναίκα αιμορραγία. Η αρτηριακή πίεση, οι σφύξεις και ο αιματοκρίτης έμειναν ανεπηρέαστοι. Η αφύπνιση των γυναικών έγινε σε 7 έως 15 λεπτά μετά τη διακοπή της χορήγησης του σεβιφλουράνιου. Οι ασθενείς άνοιγαν τα μάτια και εκτελούσαν παραγγέλματα. Δεν παρατηρήθηκαν εξανθήματα στο δέρμα, ενώ ζήτησαν μετά την επέμβαση εμφανίστηκε σε δύο γυναίκες και αντιμετωπίστηκε με χορήγηση  $O_2$  και 30 mg πεθιδίνης ενδοφλέβια.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σεβιφλουράνιο έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα στις μητέρες και τα νεογνά, όταν χορηγούνται στην καισαρική τομή. Ο Asada και συν. διεπίστωσαν ότι το σεβιφλουράνιο προκαλεί ήπια και ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, όπως και αφύπνιση σε 16 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή. Οι αυτόματες συσπάσεις της μήτρας διατηρήθηκαν επαρκείς στην πλειοψηφία των ασθενών και η απώλεια αίματος ήταν ελάχιστη.

Οι Sharman, Gambling και συν. διαπίστωσαν ότι το σεβιφλουράνιο αποτελεί ασφαλή εναλλακτική λύση για την καισαρική τομή έναντι του ισοφλουράνιου<sup>1,2</sup>. Οι επιδράσεις στα νεογνά, όπως και οι αιμοδυναμικές μεταβολές στις μητέρες και η συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών παρενεργειών, ήταν συγκριτικές μεταξύ του σεβιφλουράνιου, του ισοφλουράνιου και της ενδοφραγματικής αναισθησίας<sup>3,4</sup>. Η καρδιαγγειακή σταθερότητα που συνοδεύει το σεβιφλουράνιο, το καθιστά εξαιρέτο παράγοντα για τους ασθενείς με νόσο των στεφανιαίων ή για εκείνους που βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν ισχαμία του μυοκαρδίου.

Η φραδατοκινητική του σεβιφλουράνιου καθορίστηκε μετά από ένα μεγάλο αριθμό μελετών σε ζώα και σε ανθρώπους. Σε όλα τα είδη παρατηρήθηκε ότι το σεβιφλουράνιο εισέρχεται ταχύτατα στη συστηματική κυκλοφορία μετά την εισπνοή του. Μετά τον τερματισμό της χορήγησης του σεβιφλουράνιου η συγκέντρωση στο αίμα ελαττώνεται σταδιακά. Κανένας από τους μεταβολίτες του

δε θεωρείται τοξικός. Οι πιο συχνες ανεπιθύμητες ενέργειες του είναι ναυτία, έμετος, αυξημένος βήχας και υπόταση<sup>1,2,5</sup>.

Οι συγκεντρώσεις του ανόργανου φθορίου φτάνουν τη μέγιστη τιμή τους δύο ώρες μετά το τέλος της αναισθησίας με σεβιοφλουράνιο και σε γενικές γραμμές επανέρχεται στα αρχικά στάδια μέσα σε 48 ώρες μετά την αναισθησία. Στον άνθρωπο οι συγκεντρώσεις του ανόργανου φθορίου παρουσιάζουν μέτρια αύξηση σε σχέση με τη δόση ή τη διάρκεια της αναισθησίας με σεβιοφλουράνιο<sup>6,7</sup>.

Δυσλειτουργία ή τοξικότητα επί των οργάνων δεν παρατηρήθηκε μετά από επανειλλημένες εκθέσεις σε ηλινικές συγκεντρώσεις σεβιοφλουρανίου. Όλα τα σύγχρονα πτητικά αναισθητικά, συμπεριλαμβανομένου και του σεβιοφλουρανίου καταστέλλουν την καρδιαγγειακή λειτουργία ανάλογα με τη δόση, μέσω αρνητικής ινότροπης δράσης και περιφερικής αγγειοδιαστολής.

Το σεβιοφλουράνιο ελαττώνει τις συστηματικές αντιστάσεις, ενώ δεν επηρεάζει την καρδιακή παροχή, τον όγκο παλμού και την τοπική αιματική ροή των ζωτικών οργάνων<sup>8</sup>. Στον άνθρωπο η χορήγηση σεβιοφλουρανίου συνοδεύεται γενικά με σταθερή καρδιακή συχνότητα. Δε διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και σε ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις ενδογενών ή εξωγενών κατεχολαμινών, η χορήγηση σεβιοφλουρανίου είναι ασφαλής<sup>9</sup>. Το σεβιοφλουράνιο και το ισοφλουράνιο αποδείχτηκαν ισοδύναμα, όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της ανάνηψης στις μητέρες, με μόνη διαφορά στο χρόνο χορήγησης της πρώτης μετααναισθητικής αναλγητικής αγωγής, που ήταν σημαντικά βραχύτερες για την ομάδα του σεβιοφλουρανίου<sup>10-12</sup>.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε, ότι το σεβιοφλουράνιο εισπνεόμενο σε συγκέντρωση 1% και 2% από την έναρξη της αναισθησίας, έως το τέλος της επέμβασης, μπορεί να χορηγηθεί στην καισαρική τομή. Εξασφαλίζει καλύτερη ύπνωση, χωρίς να επηρεάζει το βαθμό σύσπασης της μήτρας, μετά τον τοκετό και έως το τέλος της επέμβασης.

## ABSTRACT

**Halkias H, Daniilidis A, Klearxou N, Mamopoulos A, Sakelaris V, Lazaridis Th, Spinou S, Sidiropoulos A, Karagiannis V. The use of low concentration sevoflurane (1-2%) for the maintenance of general anaesthesia during cesarean section. Hell Iatr 2006, 72: 52-55.**

We administered sevoflurane to 23 pregnant women ASA I and II, who where due to undergo a caesarean section. The respiratory drug concentration was 1% and 2% from the beginning, until the end of the caesarean section. We observed the hemodynamic status, the depth of hypnosis and the effect of sevoflurane on uterine contraction during the procedure and after delivery. For all cases, thiopental 4 mg/kg, succinylcholine 1,5 mg/kg, followed by O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O 1:1, were used in order to achieve anesthesia. We administered analgesia and a muscle relaxant post-delivery. In order to minimize complications, during the surgical procedure we constantly monitored the arterial blood pressure, the ECG, the SAO<sub>2</sub> and placed the woman very carefully on the operation table. Uterine contractility was evaluated hourly for 6 hours post-delivery. The Apgar scores of all the newborn infants were between 8 and 9 at 1 and 5 minutes. In summary, we found that sevoflurane at the respiratory concentration of 1% and 2%, administered during caesarean section, had satisfactory anesthetic results, did not cause uterine atony, or postpartum hemorrhage, and did not influence the Apgar scores of the infants.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moya F, Kvisselgard N. The placental transmission of succinylcholine. Anaesth 1961, 22: 1.
2. Flynn PJ, Frank M, Hughes R. Use of atracurium in caesarian section. Br J Anaesth 1984, 56: 599.
3. De Amica D, Delmontec P, Martinottib L, et al. Can anesthesiologic strategies for caesarean section influence newborn laundice? A Retrospective and Prospective Study. Biology of the Neonate 2001; 79: 97-102.
4. Parpaglioni R, Capogna G, Celleno D, Fusco P. Intraoperative fetal oxygen saturation during Caesarean section: general anaesthesia using sevoflurane with either 100% oxygen or 50% nitrous oxide in oxygen. Eur J Anaesthesiol. 2002, 19(2): 115-8.
5. Baraka AS, Sattid SS, Assat BA. Thiopental recuronium versus ketamine- recuronium for rapid-sequence induction in parturients undergoing caesarian section. Anaesth Analg 1997, 84: 1104.
6. Crawford JS. Awareness during operative obstetrics under general anaesthesia. Br Anaesth 1971, 43: 179.
7. Gambling DR, Sharma SK, White PF, et. al. Use of sevoflurane during elective caesarean birth. A comparison with isoflurane and spinal anaesthesia. Anaesth Analg 1995, 81: 90.
8. Gaiser, Robert R. Changes in the Provision of Anesthesia for the Parturient Undergoing Cesarean Section. Clinical Obstetrics & Gynecology. September 2003; 46; 3: 646-656.

9. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong A.S.Y, Lee BB. Randomized, double-blind comparison of different inspired oxygen fractions during general anaesthesia for Caesarean section. Br J Anaesth, 2002, 89, 4: 556-561.
10. Lyons G. Awareness during caesarean section. Anaesthesia 1992, 46: 62.
11. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. EEG derivates as a tool for predicting the depth of sedation and anaesthesia induced by sevoflurane. Anaesthesiology 1998, 88: 642-650.
12. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, et al. Relative analgesic potencies of ILevobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labour. Anesthesiology 2003, 99: 1354-8.

*Αλληλογραφία:*

Β. Καραγιάννης  
Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική  
Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο  
Κωνσταντινουπόλεως 49  
546 42 Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

V. Karagiannis  
3rd Dept of Obst and Gyn.  
Hippokration General Hospital  
49, Konstantinoupoleos Str.  
546 42 Thessaloniki  
Greece

## Προσδιορισμός των μορφομετρικών χαρακτηριστικών των επανανευρωμένων μυών ενήλικων επιμύων με υπολογιστικά συστήματα ανάλυσης εικόνων

I. Καλπίδης, Δ. Καπουκρανίδου, M. Αλμπάνη

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Η χρήση των Υπολογιστικών Συστημάτων Ανάλυσης Εικόνων παρέχει αντικειμενικότητα στον υπολογισμό των μορφομετρικών μεταβολών, που συμβαίνουν στις νέες περιβαλλοντικές συνθήκες λειτουργίας των σκελετικών μυών. Η μαθηματικοποίηση της πλαστικότητας του μυϊκού ιστού σε συνδυασμό με τα λειτουργικά χαρακτηριστικά του μυός, επιφέρει υπέρβαση στην απλή παρουσίαση των παρατηρούμενων μεταβολών. Εκτιμώντας τα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά των φυσιο-

λογικών και επανανευρωμένων μακρών εκτεινόντων τους δακτύλους (EDL) μυών, που υπέστησαν διατομή του ισχιακού νεύρου σε ηλικία δύο μηνών, προσδιορίστηκε η αναλογία των τύπων των μυϊκών ινών και η επιφάνεια εκτίμησης αυτής, καθώς και η περίμετρος / επιφάνεια / συντεταγμένες / σχέση περιμέτρου-επιφάνειας / μήκος πρωτεύοντα-δευτερεύοντα άξονα έλλειψης και η γωνία στροφής για κάθε μυϊκή ίνα.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 56 - 64.

Οι μυϊκές ίνες με βάση τις ιστοχημικές αντιδράσεις για οξειδωτικά ένζυμα και ATPάση, διακρίνονται σε αργές ανθεκτικές στον κάματο – τύπος I (SO) –, ταχείες ανθεκτικές στον κάματο – τύπος IIA (FOG) –, ταχείες μη ανθεκτικές στον κάματο – Τύπος IIB (FG) –, καθώς και στον ταχύ Τύπο IIC ο οποίος αναφέρεται σε ίνες σχετικά σπάνιες, αδιαφοροποίητες, που σχετίζονται με την επανανεύρωση ή τον μετασχηματισμό των κινητικών μονάδων<sup>9,10,20,22,24,27</sup>. Η διαφορετικότητα της έκφρασης των σκελετικών μυών στις νέες δημιουργούμενες περιβαλλοντικές απαιτήσεις προκαλεί την αλλαγή των μορφομετρικών χαρακτηριστικών των τύπων των μυϊκών ινών, καθώς και την μεταστροφή των λειτουργικών ιδιοτήτων του μυός<sup>1,2,7,12,16,19,23,25</sup>.

Η χρήση των Υπολογιστικών Συστημάτων Ανάλυσης Εικόνων, παρέχει τη δυνατότητα ποσοτικής εκτίμησης των μορφομετρικών μεταβολών, που αναπτύσσονται σε ιστούς και κύτταρα, μετα-

τρέποντας το ‘σχετικό’ της υποκειμενικής διάγνωσης στο ‘απόλυτο’ της αντικειμενικής<sup>28,29</sup>. Η εύρεση ποσοτικών αλλά και ποιοτικών χαρακτηριστικών καθιστά ικανή την μαθηματικοποίηση της πλαστικότητας των μυών, που σε συνδιασμό με την ηλεκτροφυσιολογική απόκρισή τους δημιουργεί υπέρβαση στην απλή παρουσίαση των μορφομετρικών μεταβολών και ανοίγει νέους ορίζοντες ερευνητικών πεδίων.

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στον προγραμματισμό των Υπολογιστικών Συστημάτων Ανάλυσης Εικόνων βάσει του οποίου λαμβάνεται για πρώτη φορά ένα σύνολο σημαντικών ποιοτικών μορφομετρικών χαρακτηριστικών φυσιολογικών και επανανευρωμένων μακρών εκτεινόντων τους δακτύλους (EDL) μυών ενήλικων επιμύων, οι οποίοι σε ηλικία δύο(2) μηνών υπέστησαν διατομή του αριστερού ισχιακού νεύρου και μετά από τρεις (3) μήνες μελετήθηκαν τα ιστοχημικά παρασκευάσματα τους<sup>4,5,30</sup>. Αναλυτικότερα, προγραμ-

ματίζοντας το Υπολογιστικό Σύστημα Ανάλυσης Εικόνων KS 300 Imaging System Release 3.0, εκτιμήθηκαν ποσοτικά και ποσοστιαία όλοι οι τύποι των μυϊκών ινών με τις αντίστοιχες επιφάνειες παρατήρησης των στους φυσιολογικούς και επανανευρωμένους μύες, καθώς και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά τους: Περιμετρος – Επιφάνεια – Συντεταγμένες – Σχέση Περιμέτρου / Επιφάνειας – Μήκος Πρωτεύοντα / Δευτερεύοντα άξονα έλλειψης – Γωνία στροφής<sup>13</sup>. Επίσης ελέγχθηκε η στατιστική σημαντικότητα μεταβολής της περιμέτρου και της επιφάνειας για κάθε τύπο μυϊκής ίνας στους φυσιολογικούς και επανανευρωμένους μύες, καθώς και μεταξύ των τύπων των μυϊκών ινών στις δύο κατηγορίες των μυών.

Η λήψη των άνω χαρακτηριστικών έγινε με την Αλληλοεπιδραστική μέθοδο Ανάλυσης Εικόνων με Υπολογιστές, όπου απαιτείται ο προσδιορισμός εκ μέρους του χρήστη των σημείων ποσοτικής εκτίμησης και ως τούτου επιβάλλεται η προσεκτική παρέμβαση, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επιρροή του αποτελέσματος.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Χρησιμοποιήθηκαν ιστοχημικά παρασκευασματα ενήλικων άρρενων επιμύων του εργαστηρίου της Πειραιατικής Φυσιολογίας. Το κάθε παρασκεύασμα αποτελείτο από δύο έως τέσσερα ζεύγη εγκάρσιων μακρών εκτεινόντων τους δακτύλους ( EDL ) μυϊκών τομών, που ελήφθησαν από το επανανευρωμένο και το ετερόπλευρο μη χειρουργημένο σκέλος αντίστοιχα. Επτά αρσενικοί επίμιες ήλικιας δύο (2) μηνών υποβλήθηκαν σε διατομή του αριστερού ισχιακού νεύρου και μετά από τρεις (3) μήνες παρασκευάστηκαν τα μυϊκά EDL ζεύγη από σειριακές τομές 20 μμ, οι οποίες και υπέστησαν επεξεργασία ιστοχημικά με χρώση SDH (ηλεκτρική αφυδρογονάση). Με την μέθοδο αυτή ταυτοποιούνται οι φυσιολογικές, αλλά και διαφοροποιημένες σε νέες περιβαλλοντικές συνθήκες μυϊκές ίνες υψηλής περιεκτικότητας σε οξειδωτικά ένζυμα. Για την ανίχνευση της ηλεκτρικής αφυδρογονάσης χρησιμοποιείται ένα δινιτρο-παράγωγο της κυανούν-τετραζόλης (ditetrazolium salt, nitro-BT), το οποίο (άχρωμο, διαλυτό) ανάγεται σε Diformazan (έγχρωμο αιδιάλυτο ίζημα) στη θέση του ενεργού ενζύμου και οι μυϊκές ίνες αναλόγως της περιεκτικότητας του ενζύμου SDH χρώνυνται σε διαφαθμίσεις του κυανούν.

Η μελέτη των ιστοχημικών πλακών έγινε με το Υπολογιστικό Σύστημα Ανάλυσης Εικόνας KS 300 Imaging System Release 3.0 και το οπτικό μικροσκοπικό σύστημα Zeiss (2.5x, 10x).

Από τα επτά ιστοχημικά ζεύγη εγκάρσιων EDL μυϊκών τομών επιλέχθησαν τρία ζεύγη και προσδιορίστηκε το ζεύγος με την ευκρινέστερη οπτική εικόνα στο μικροσκόπιο. Από κάθε τομή ελήφθησαν οκτώ τυχαία οπτικά πεδία παρατήρησης, οι μυϊκές ίνες των οποίων μελετήθηκαν ως προς τα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά τους. Ετσι, σύμφωνα με

την ιστοχημική κατάταξη των μυϊκών ινών με χρώση SDH (Victor Dubowitz, Muscle Biopsy-chapter 3-Table 3.1, 1985), οι μυϊκές ίνες διαχωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες:

Οξειδωτικές (oxidative – Type I)

Μη οξειδωτικές (non oxidative – Type II B)

Ημι οξειδωτικές (semi oxidative – Type II A&C).

Τελικά μελετήθηκαν δέκα εξι (16) οπτικά πεδία παρατήρησης για κάθε ζεύγος και σαράντα οκτώ (48) πεδία συνολικά. Για κάθε οπτικό πεδίο προσδιορίστηκε η ποσοτική αναλογία των τύπων των μυϊκών ινών, καθώς και η επιφάνεια εκτίμησης αυτών, ενώ για κάθε μυϊκή ίνα υπολογίστηκαν τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της.

Αναλυτικότερα από ένα σύνολο N=7423 μυϊκών ινών, που αποτελείτο από N1=3532 φυσιολογικές και N2=3891 επανανευρωμένες μυϊκές ίνες, εκτιμήθηκαν ποσοτικά και ποσοστιαία οι μυϊκές ίνες TypeI, TypeII B και TypeIIA&C για κάθε κατηγορία βλάβης μυών (μιρτυρες / επανανευρωμένοι) καθώς και η επιφάνεια εκτίμησης αυτών. Στη συνέχεια προσδιορίστηκε για κάθε μυϊκή ίνα η περιμέτρος, η επιφάνεια, οι συντεταγμένες, η σχέση περιμέτρου / επιφάνειας, το μήκος πρωτεύοντα / δευτερεύοντα άξονα έλλειψης και η γωνία στροφής και επεξεργάστηκαν στατιστικά για κάθε τύπο μυϊκής ίνας οι μεταβλητές της επιφάνειας και της περιμέτρου.

Με το πρώτο βήμα Προγραμματισμού του Συστήματος Ανάλυσης Εικόνων (Πίν. 1, IMAGE ANALYSIS ProgramI\_count & area ), εκτιμάται ποσοτικά το σύνολο των τύπων των μυϊκών ινών στους Φυσιολογικούς και Επανανευρωμένους μύες, καθώς και η επιφάνεια εκτίμησης αυτών. Οι μετρήσεις προκύπτουν από ένα σύνολο οπτικών πεδίων παρατήρησης των EDL τομών, ώστε τα στοιχεία να αποτελούν ένα αξιόλογο αντιπροσωπευτικό δείγμα ανάλυσης. Με το ίδιο πρόγραμμα προσδιορίζουμε την διατομή των EDL μυώς για κάθε δείγμα και κατηγορία βλάβης, χρησιμοποιώντας την μικρότερη δυνατή μεγέθυνση του αντικειμενικού φακού και προσαρμόζοντας αναλόγως του software του Image Analysis

Το δεύτερο βήμα Προγραμματισμού του Συστήματος Ανάλυσης Εικόνων (Πίν. 1, IMAGE ANALYSIS ProgramII\_features ) συνίσταται στον προσδιορισμό των ποιοτικών χαρακτηριστικών για κάθε τύπο μυϊκής ίνας, ανά δείγμα και κατηγορία βλάβης. Συγκεκριμένα, η θοή του προγράμματος θα μας δώσει δέκα οκτώ (18) αρχεία καταχώρησης των παρακάτω χαρακτηριστικών:

AREAF ..... επιφάνεια μυϊκής ίνας ( $\mu\text{m}^2$ )

PERIMF ..... περιμέτρο μυϊκής ίνας ( $\mu\text{m}$ )

CGRAVXF ..... συντεταγμένη X του κέντρου βάρους της μυϊκής ίνας βάση του Καρτεσιανού συστήματος συντεταγμένων X,Y ( $\mu\text{m}$ )

CGRAVYF ..... συντεταγμένη Y του κέντρου βάρους της μυϊκής ίνας βάση του Καρτεσιανού συστήματος συντεταγμένων X,Y ( $\mu\text{m}$ )

FIBRELENGTH ..... (PERIMF+(PERIMF $^2$ -2-16\*

AREAF $^1/2$ /4 -αποπλάτυνση-( $\mu\text{m}$ )

ELLIPSEAF ..... μήκος πρωτεύοντα άξονα έλλειψης ( $\mu\text{m}$ )

ELLIPSEBF ..... μήκος δευτερεύοντα άξονα έλλειψης ( $\mu\text{m}$ )

ANGLEELLF ..... γωνία πρωτεύοντα άξονα έλλειψης σε σχέση με τον οριζόντιο άξονα χχ'

γωνία στροφής - (deg).

Τα δεδομένα των ποσοτικών και ποιοτικών χαρακτηριστικών όλων των μυϊκών ινών μεταφέρονται σε αντίστοιχους

**Πίνακας 1.** Προγράμματα εκτίμησης της εξεταζόμενης υπόθεσης (Προγραμματισμός του Συστήματος Ανάλυσης εικόνων)

IMAGE ANALYSIS	IMAGE ANALYSIS
<pre> Program I_count &amp; area DBdelete "oxid" MSload "lens10x" MSsetprop "REGIONFEAT","COUNT" MSsegeom MSsetdens MSsetframe MSsetcond MSmeaspoint 1,"oxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 2,"oxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 3,"oxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 4,"oxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 5,"oxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 6,"oxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 7,"oxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 8,"oxid",1,12,1,1,2,1,1 datalist "oxid",0,0 DBdelete "nonoxid" MSload "lens10x" MSsetprop "REGIONFEAT","COUNT" MSsetgeom MSsetdens MSsetframe MSsetcond MSmeaspoint 1,"nonoxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 2,"nonoxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 3,"nonoxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 4,"nonoxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 5,"nonoxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 6,"nonoxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 7,"nonoxid",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 8,"nonoxid",1,12,1,1,2,1,1 datalist "nonoxid",0,0 DBdelete "semioxid_area" MSload "lens10x" MSsetprop "POINTFEAT","COUNT,AREA" MSsetgeom MSsetdens MSsetframe MSsetcond MSmeaspoint 1,"semioxid_area",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 2,"semioxid_area",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 3,"semioxid_area",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 4,"semioxid_area",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 5,"semioxid_area",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 6,"semioxid_area",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 7,"semioxid_area",1,12,1,1,2,1,1 MSmeaspoint 8,"semioxid_area",1,12,1,1,2,1,1 datalist "semioxid_area",0,0 DBmerge "oxid",1,"nonoxid",1,"edl" datalist "edl",0,0 DBmerge "edl",11,"semioxid_area",11,"EDLcut_control" datalist "EDLcut_control",0,1 DBdelete "EDLcut_control" </pre>	<pre> ProgramII_features DBdelete "Measurement_II" MSload "lens10x" MSsetprop "REGIOFEAT","AREAF,PERIMF,CGRAVXF, CGRAVYF,FIBRELENGTH,ELLIPSEAF, ELLIPSEBF,ANGLEELLF" MSsetgeom MSsetdens MSsetframe MSsetcond MSsetfeat "REGIONFEAT" MSmeasint 1,"Measurement_II",1,0,12 MSmeasint 2,"Measurement_II",1,0,12 MSmeasint 3,"Measurement_II",1,0,12 MSmeasint 4,"Measurement_II",1,0,12 MSmeasint 5,"Measurement_II",1,0,12 MSmeasint 6,"Measurement_II",1,0,12 MSmeasint 7,"Measurement_II",1,0,12 MSmeasint 8,"Measurement_II",1,0,12 datalist "Measurement_II",0,0 </pre>

πίνακες του Excel και του SPSS για περαιτέρω μορφοποίηση, επεξεργασία και εξαγωγή συμπερασμάτων. Αναλυτικότερα θα χρησιμοποιηθούν τεχνικές περιγραφικής στατιστικής καθώς και στατιστικής συμπερασματολογίας κάνοντας χρήση του T-test και της ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA) μη συσχετισμένων μεταβλητών με επίπεδο σημαντικότητας  $p=0,05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η κατανομή των τριών τύπων των μυϊκών ινών των μη χειρουργηθέντων EDL μυών με χρώση SDH, ήταν σύμφωνα με το πρότυπο του μωσαϊκού (Εικ. 1). Με την εξέταση των εγκαρδίων τομών έγινε σαφής ο διαχωρισμός των οξειδωτικών μυϊκών ινών Type I και σχετικά σαφής η διαφοροποίηση μεταξύ των μη οξειδωτικών Type IIb και ημιοξειδωτικών Type IIa&C μυϊκών ινών. Εποι, η ταυτοποίηση και η καταχώριση των μυϊκών ινών στους τρεις τύπους ήταν σχετικά εύκολη και σαφής.

Αντιθέτως, η εικόνα των εγκάρδιων τομών των επανανευρωμένων EDL μυών με χρώση SDH δεν ήταν σαφής και παρουσίαζε ομαδοποίηση της κατανομής των μυϊκών ινών. Βέβαια, ευκρινέστερη ήταν η παρουσία των μη οξειδωτικών μυϊκών ινών Type IIb και σχετικά πεπλεγμένη η εικόνα των οξειδωτικών Type I και ημιοξειδωτικών Type IIa&C μυϊκών ινών<sup>17,18</sup> (Εικ. 2).

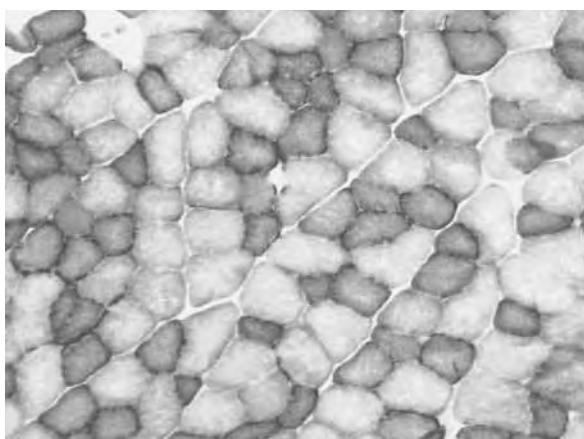
Βάσει των άνω παρατηρήσεων και χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Image Analysis Program\_I\_count & area του KS 300 Imaging System Release 3.0, ελήφθησαν τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επανανευρωμένων και μη χειρουργημένων μακρών εκτεινόντων τους δακτύλους μυών. Στη συνέχεια τα δεδομένα για κάθε δείγμα, ανά κατηγορία βλάβης και τύπο μυϊκής ίνας, καταχωρήθηκαν σε λογιστικά φύλλα και προσδιορίστηκε ο πο-

σοτικός και ποσοστιαίος αριθμός, καθώς και η συνολική επιφάνεια παρατήρησης (υπόδειγμα Πίν. 2). Τα άνω συγκεντρωτικά χαρακτηριστικά του κάθε δείγματος μεταφέρθηκαν στους πίνακες 3 και 4.

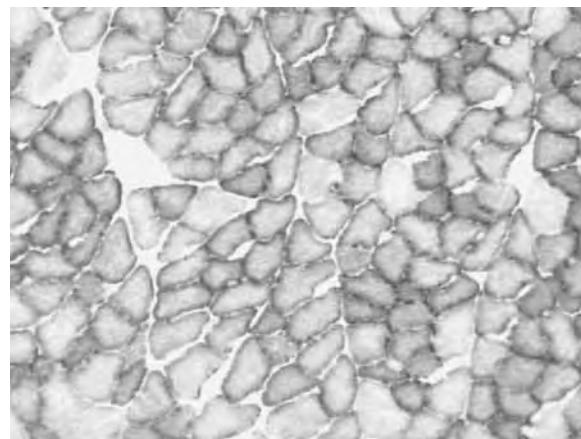
Στον πίνακα 3 υπολογίζεται η μέση τιμή της ποσοστιαίας αναλογίας των τριών τύπων των μυϊκών ινών στα τρία δείγματα, τόσο για τους επανανευρωμένους όσο και για τους φυσιολογικούς EDL μύες. Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται η επιφάνεια παρατήρησης, αλλά και η επιφάνεια τομής των EDL μυών ανά δείγμα και κατηγορία βλάβης, καθώς και το μέσο ποσοστό επιφάνειας παρατήρησης στον επανανευρωμένο και τον φυσιολογικό EDL μύ.

Μελετώντας τα εξαγόμενα των πινάκων καταχώρησης των δεδομένων, συμπεραίνουμε ότι η επανανεύρωση των μακρών εκτεινόντων τους δακτύλους μυών, μετά από διατομή του ισχιακού νεύρου τον 2<sup>o</sup> μήνα της ζωής τους, επιφέρει μια μέση ελάπτωση των μη οξειδωτικών μυϊκών ινών Type IIb σε ποσοστό 11,63% και αντίστοιχη αύξηση του συνόλου των οξειδωτικών μυϊκών ινών Type I και Type IIa&C. Συνεπώς, παρατηρείται μια τάση μετατροπής του ταχέος EDL μύ σε βραδύ μύ. Επίσης τα δεδομένα ελήφθησαν εξετάζοντας ως μέσο ποσοστό το 45,71% και το 52,85% της επιφάνειας των επανανευρωμένων και φυσιολογικών EDL μυών αντίστοιχα, στοιχεία τα οποία αποτελούν ένα αξιόλογο αντιπροσωπευτικό δείγμα ανάλυσης.

Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται ένα δείγμα καταχώρησης των ποιοτικών χαρακτηριστικών όλων των μυϊκών ινών που υπολογίστηκαν με το πρόγραμμα Image Analysis Program II-features του KS300 Imaging System Release 3.0. Συνολικά μελετήθηκαν  $N=7423$  μυϊκές ίνες όπου οι  $N_1=3532$  προέρχονται από το σύνολο των φυσιολογικών μυ-



Εικ. 1. Τομή φυσιολογικού EDL μυός επίμυνος.



Εικ. 2. Τομή επανανευρωμένου EDL μυός επίμυνος.

**Πίνακας 2.** Αναλογία μυϊκών ινών / Επιφάνεια παρατήρησης

Ε Δ L - Διατομή Ισχιακού νεύρου ενήλικα επίμυος Εξετασθέν ζεύγος 1 από 3								
Επανανευρωμένες μυϊκές ίνες				n= 1365	Φυσιολογικές μυϊκές ίνες			
N	oxid.	non-oxid.	semi-oxid.	area	oxid.	non-oxid.	semi-oxid.	area
1	53	57	40	449389,88	42	38	22	421942,86
2	74	45	43	436139,76	45	31	19	434361,43
3	96	39	44	449502,73	46	32	17	415082,59
4	58	48	39	440526,77	45	43	14	415523,31
5	85	48	34	446848,91	44	45	16	412079,51
6	90	48	54	454831,77	46	45	11	419152,42
7	90	36	63	461774,01	45	51	9	416136,28
8	84	39	58	450082,44	41	52	12	405997,33
SUM	630	360	375	3589096,27	354	337	120	3340275,73
%	46,15	26,37	27,47		43,65	41,55	14,80	

N: αριθμός οπτικών πεδίων, oxidatice: οξειδωτικές με έντονη χρώση (Τύπος I)

non oxidative: μη οξειδωτικές με ασθενέστατη χρώση (Τύπος IIB)

semi oxidative: ημι οξειδωτικές με ασθενή χρώση (Τύπος IIA &amp; IIC)

area: τμήμα της μυϊκής ίνας με τον αντίστοιχο αριθμό μυϊκών ινών ( $\mu\text{m}^2$ ),

sum: συνολικός αριθμός των αντίστοιχων μεταβλητών, %: αναλογία μυϊκών ινών

**Πίνακας 3.** Ποσοστιαία αναλογία των τύπων των μυϊκών ινών

Ε Δ L - Διατομή Ισχιακού νεύρου ενήλικα επίμυος Εξετασθέντα ζεύγη 3								
Επανανευρωμένες μυϊκές ίνες				Φυσιολογικές μυϊκές ίνες				
N	oxid	non-oxid	semi-oxid	N	oxid	non-oxid	semi-oxid	
s1 = 1365	46,15	26,37	27,47	s1 = 801	43,65	41,55	14,80	
s2 = 1313	41,75	26,24	32,02	s2 = 1280	49,01	38,43	12,56	
s3 = 1216	49,05	22,55	28,40	s3 = 1326	51,53	30,06	18,41	
Aver.	45,65	25,05	29,29	Aver.	48,06	36,68	15,25	

Xi: ποσοστιαίες αναλογίες τύπων μυϊκών ινών ανά δείγμα, N: αριθμός ζευγών 1-3 / S: σύνολο μυϊκών ινών κάθε ζεύγους

oxidative: οξειδωτικές με έντονη χρώση (Τύπος I), non oxidative: μη οξειδωτικές με ασθενέστατη χρώση (Τύπος IIB)

semi oxidative: ημι οξειδωτικές με ασθενή χρώση (Τύπος IIA &amp; IIC), Aver: μέση ποσοστιαία αναλογία μυϊκών ινών

SDH: χρώση σουκινικής δεϋδρογονάσης

**Πίνακας 4.** Μέσο ποσοστό επιφάνειας παρατήρησης

Ε Δ L - Διατομή Ισχιακού νεύρου ενήλικα επίμυος Εξετασθέντα ζεύγη 3				
Επανανευρωμένες ίνες			Φυσιολογικές ίνες	
N	observation area	transection area	observation area	transection area
S1	3589096,27	8770350,20	3340275,73	4998296,80
S2	3593126,88	7507746,80	3452281,67	7047135,80
S3	3585172,55	7278163,60	3472044,01	7376333,90
Aver.	3589131,90	7852086,87	3421533,80	6473922,17
%	45,71		52,85	

N: αριθμός ζευγών 1-3 / S: συνολική επιφένεια κάθε ζεύγους

ob.area: επιφάνεια μέτρησης μυϊκών ινών ανά δείγμα ( $\mu\text{m}^2$ )trans.area: εγκάρσια επιφάνεια μυϊκής ίνας ανά δείγμα ( $\mu\text{m}^2$ )Aver.: μέση επιφάνεια δειγμάτων ( $\mu\text{m}^2$ )

%: μέση αναλογία της επιφάνειας μέτρησης προς την εγκάρσια επιφάνεια της ίνας

SDH: χρώση σουκινικής δεϋδρογονάσης

Πίνακας 5. Ενδεικτική καταχώρηση των ποιοτικών χαρακτηριστικών των μυϊκών ινών

S D H		E D L - Διατομή Ισχιακού νεύρου ενήλικα επίμυος Εξετασθέντα ζεύγη 3 Επανανευρωμένες /Φυσιολογικές, μη οξειδωτικές, ημιοξειδωτικές						
N	AREA	PERIM	X	Y	FIBR.LEN.	ELLIP.A	ELLIP.B	ANGL.
1	2308.14	192.23	184.91	43.49	49.20	28.09	26.80	167.40
2	2886.66	223.49	353.16	61.93	71.21	40.94	22.86	162.19
3	2049.17	180.80	579.54	57.08	90.40	29.36	22.79	162.48
4	3991.43	254.27	522.84	74.99	70.61	40.57	31.70	159.07
5	2498.21	209.03	365.46	105.68	67.51	39.22	20.50	169.77
6	1585.88	206.43	436.37	116.19	84.43	40.13	13.09	3.25
7	1983.84	177.72	65.09	172.79	88.86	32.97	19.23	7.72
8	2586.11	223.47	214.09	160.37	79.00	38.42	22.10	165.79

Ν: Σύνολο μυϊκών ινών 7423 (Ενδεικτικός Πίνακας)

Φυσιολογικές μυϊκές ίνες: 3532 (1723,1265,544)

Επανανευρωμένες μυϊκές ίνες: 3891 (1775,975,1141)

Area: Επιφάνεια μυϊκής ίνας ( $\mu\text{m}^2$ ), Perim: Περίμετρος μυϊκής ίνας ( $\mu\text{m}$ )

X: Συτεταγμένη X του κέντρου β7άρους της μυϊκής ίνας, Y: Συτεταγμένη Y του κέντρου βάρους της μυϊκής ίνας

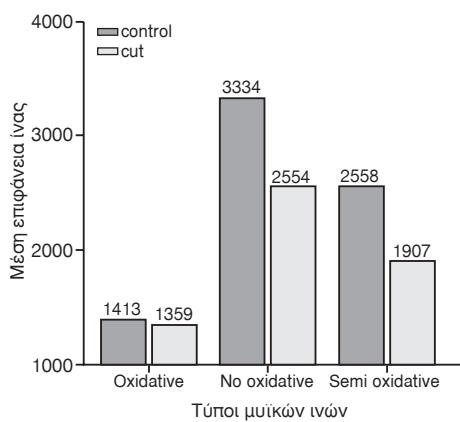
Fibr.Len.: Μήκος σε σχέση με την επιφάνεια της ίνας ( $\mu\text{m}$ )Ellip.A: Μήκος πρωτεύοντα άξονα έλλειψης ( $\mu\text{m}$ ), Ellip.B: Μήκος δευτερεύοντα άξονα έλλειψης ( $\mu\text{m}$ )

Angl.: γωνία πρωτεύοντα άξονα έλλειψης σε σχέση με τον οριζόντιο άξονα XX'

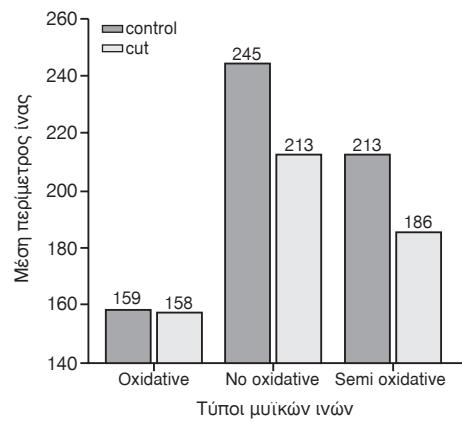
ϊκών ινών (οξειδωτικές: 1723, μη οξειδωτικές: 1265, ημιοξειδωτικές: 544) και οι  $N_2=3891$  προέρχονται από το σύνολο των Επανανευρωμένων μυϊκών ινών (οξειδωτικές: 1775, μη οξειδωτικές: 975, ημιοξειδωτικές: 1141).

Τα δεδομένα μας αφορούν ανεξάρτητα δείγματα και ποσοτικές μεταβλητές για τις οποίες, λόγω του μεγάλου αριθμού μυϊκών ινών σε κάθε δείγμα, υποθέτουμε την ύπαρξη κανονικής κατανομής. Ενδεικτικά θα μελετήσουμε για τους τρεις τύπους των μυϊκών ινών τις ποσοτικές μεταβλητές επιφάνεια (AREAF) και περίμετρο (PERIMF), τόσο στους επανανευρωμένους όσο και στους φυσιολογικούς EDL μύες των ενήλικων άρρενων επιμύων. Στις εικόνες 3 και 4 απεικονίζεται μέσω ζα-

βδογραμμάτων η μέση τιμή των εξεταζόμενων μεταβλητών για τους τρεις τύπους μυϊκών ινών. Ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα των, συμπεραίνουμε ότι οι μη οξειδωτικές μυϊκές ίνες (Non-oxidative Type II B) και των δύο κατηγοριών (φυσιολογικών / επανανευρωμένων), έχουν μεγαλύτερη μέση επιφάνεια και μέση περίμετρο σε σχέση με τους άλλους δύο τύπους μυϊκών ινών. Αντιθέτως, οι μυϊκές οξειδωτικές ίνες (oxidative Type I), έχουν την μικρότερη μέση επιφάνεια και μέση περίμετρο σε σχέση με τους άλλους δύο τύπους μυϊκών ινών και στις δύο κατηγορίες βλάβης. Παράλληλα είναι σαφέστατη η ελάττωση της μέσης επιφάνειας και μέσης περιμέτρου όλων των τύπων των επανανευρωμένων μυϊκών ινών, σε σχέση με



Εικ. 3. Μέση τιμή επιφάνειας μυϊκών ινών.



Εικ. 4. Μέση τιμή περιμέτρου μυϊκών ινών..

τις αντίστοιχες μέσες τιμές των φυσιολογικών μυϊκών ινών.

Στα πλαίσια της στατιστικής συμπερασματολογίας, μέσω του T-test συμπεράνουμε ότι ο μέσος όρος της επιφάνειας των οξειδωτικών μυϊκών ινών στους φυσιολογικούς μύες ( $M=1412,85$   $SD=713,14$ ), είναι σημαντικά υψηλότερος ( $t= 2,590$   $p=0.010$   $df=3059$ ) από τον αντίστοιχο των επανανευρωμένων μυών ( $M=1358,94$   $SD=494,92$ ). Αντίστοιχα, ο μέσος όρος της περιμέτρου των οξειδωτικών ινών των επανανευρωμένων μυών ( $M=158,09$   $SD=31,36$ ), δε διαφέρει σημαντικά ( $t=0,806$   $p=0.420$   $df=3329$ ) από τον αντίστοιχο των φυσιολογικών μυών ( $M=159,04$   $SD=38,19$ ). Επίσης οι μέσοι όροι της επιφάνειας και της περιμέτρου των μη οξειδωτικών μυϊκών ινών των φυσιολογικών μυών ( $M=3334,46$   $SD=1047,76$  και  $M=245,04$   $SD=40,19$ ), είναι σημαντικά υψηλότεροι ( $t=19,308$   $p=0.000$   $df=2226$  και  $t=19,473$   $p=0.000$   $df=2152$ ) από τους αντίστοιχους των επανανευρωμένων μυών ( $M=2553,75$   $SD=864,07$  και  $M=212,81$   $SD=37,72$ ). Τέλος, η έλλειψη του 0,00 στο διάστημα εμπιστοσύνης 95% της διαφοράς των μεταβλητών, βεβαιώνει τη στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων όρων της επιφάνειας και της περιμέτρου των επανανευρωμένων ημιοξειδωτικών μυϊκών ινών ( $M=1907,48$   $SD=617,21$  και  $M=185,96$   $SD=33,48$ ), έναντι των φυσιολογικών ημιοξειδωτικών μυϊκών ινών ( $M=2558,41$   $SD=1033,77$  και  $M=212,65$   $SD=43,62$ ).

Με τη μη συσχετισμένη ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) συμπεράνουμε ότι στους φυσιολογικούς μύες, ο λόγος F της επίδρασης των ομάδων μεταξύ τους και για τις δύο εξεταζόμενες μεταβλητές είναι στατιστικά σημαντικός ( $F=1701,773$   $Sig=.000$  και  $F=1745,363$   $Sig=.000$ ) και μάλιστα μεταξύ των οξειδωτικών, μη οξειδωτικών και ημι οξειδωτικών μυϊκών ινών υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την μέση τιμή της επιφάνειας και της περιμέτρου αυτών. Τα ίδια συμπεράσματα εξάγονται και για τους επανανευρωμένους μύες ( $F=1109,596$   $Sig=.000$  και  $F=856,439$   $Sig=.000$ ).

Με μέσο ποσοστό επιφάνειας παρατήρησης το 45,71% και 52,85% των τομών των επανανευρωμένων και φυσιολογικών EDL μυών αντίστοιχα, εκτιμήθηκε μια μέση ποσοστιαία ελάττωση 11,63% των επανανευρωμένων μη οξειδωτικών μυϊκών ινών (TypeIIB) με αντίστοιχη αύξηση του συνόλου των οξειδωτικών (TypeI και TypeIIA & C). Οι μη οξειδωτικές μυϊκές ίνες και για τις δύο

κατηγορίες μυών έχουν στατιστικά τη μεγαλύτερη μέση επιφάνεια και μέση περιμέτρο σε σχέση με τους άλλους δύο τύπους ινών, ενώ αντιθέτως οι οξειδωτικές μυϊκές ίνες έχουν στατιστικά την μηχανότερη (ANOVA). Επιπροσθέτως, οι μέσοι όροι της επιφάνειας όλων των τύπων των φυσιολογικών μυϊκών ινών είναι στατιστικά μεγαλύτεροι έναντι των αντίστοιχων επανανευρωμένων, ενώ το ίδιο ισχύει για την μέση περιμέτρο των μη οξειδωτικών και ημιοξειδωτικών μυϊκών ινών (T-test).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο μυϊκός ιστός, στα πλαίσια φυσιολογικών ή παθολογικών καταστάσεων, μεταβάλλει τα λειτουργικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά του. Η πλέον αξιόπιστη εκτίμηση των αλλαγών αυτών είναι η μορφομετρική ανάλυση μεταβολής του μεγέθους των μυϊκών ινών.

Στην παρούσα εργασία καταγράφηκαν μορφομετρικές εξαρτημένες μεταβλητές ενήλικων άρρενων επιμύων που υπέστησαν διατομή του ισχιακού νεύρου τον 2ο μήνα της ζωής τους και μελετήθηκαν δύο εξ αυτών (περιμέτρος – επιφάνεια). Αναλυτικότερα, η ποσοτική εκτίμηση των δύο άνω μεταβλητών για τους τρεις τύπους των μυϊκών ινών, έδειξε μία σαφώς μεγαλύτερη επιφάνεια και περιμέτρο στις μη οξειδωτικές ασθενώς χρωματισμένες με χρώση SDH (TypeIIB) μυϊκές ίνες, τόσο στους φυσιολογικούς όσο και στους επανανευρωμένους μύες. Επεκτείνοντας το ερευνητικό πεδίο, μπορούμε να καθορίσουμε την κατανομή των μυϊκών ινών από τα έσω προς την περιφέρεια του μυός, ελέγχοντας την παρουσία ζωνών κατανομής ποσοτικών και ποιοτικών χαρακτηριστικών<sup>14</sup>. Παράλληλα, χρησιμοποιώντας τη διάσταση των Fractals, υπάρχει η δυνατότητα έρευνας της τάσης διασκορπισμού στις διάφορες ζώνες μελέτης του μυός και μάλιστα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές βλάβης<sup>3,11,13,32</sup>. Ο έλεγχος συσχέτισης μεταξύ περιμέτρου και διατομής καθορίζει την ύπαρξη ομαλού περιγράμματος και όχι πτύχωσης της μυϊκής ίνας και επιπροσθέτως, ο λόγος ELLIPSEAF / ELLIPSEBF δίνει τον βαθμό αποπλάτυνσης της μυϊκής ίνας. Εποι, μπορούμε να ερευνήσουμε εάν στους επανανευρωμένους μύες η ατροφία τους εκφράζεται, όχι απλώς ως μεταβολή της επιφάνειας, αλλά πιθανά και με αποπλάτυνση των μυϊκών ινών.

Στην εξεταζόμενη υπόθεση παρατηρήθηκε συλλογική ατροφία των επανανευρωμένων μακρών εκτεινόντων τους δακτύλους μυών, με μεγα-

λύτερη έκταση στις ασθενώς χρωματισμένες ίνες, καθώς και μετασχηματισμός των ασθενώς χρωματισμένων μυϊκών ινών σε έντονα χρωματισμένες. Λεπτομερέστερη ανάλυση πιθανά να παρουσιάσει ζωνοποίηση των άνω χαρακτηριστικών και διαφοροποίηση στο μέτρο των αλλαγών, σε σχέση με το χρόνο βλάβης και το είδος του μυός.

Άλλη μορφομετρική παράμετρο μελέτης και περαιτέρω ανάλυσης αποτελεί η γωνία κλίσης-στροφής των μυϊκών ινών (ANGLELLF) και μάλιστα συνάρτηση του είδους της βλάβης και των λειτουργικών συνθηκών, που υποβάλλεται ο εξεταζόμενος μυς. Συνεπώς, μπορεί να μελετηθεί η επίδραση της ανενεργησίας ή της υπερχαταπόνησης του μυός στις μορφολογικές και λειτουργικές ιδιότητές του, όπως και στην αλλαγή προσανατολισμού των μυϊκών του ινών.

Συμπερασματικά, η μορφομετρική ανάλυση με τη χρήση Υπολογιστών Συστημάτων παρέχει τη δυνατότητα σύνθεσης και ανάλυσης σημαντικότατων προβλημάτων, που συνδυασμός τους με τη θεωρία του Χάους και τη διάσταση των Fractals ανοίγει νέους ορίζοντες και δημιουργεί νέα πεδία ερευνητικής δράσης<sup>8,31,33</sup>.

## ABSTRACT

**Kalpidis J, Kapoukranidou D, Albani M. Morphometric characteristics estimation of reinnervated adult rat muscles using image analysis computerized systems. Hell Iatr 2006, 72: 56-64.**

The use of image analysis computerized systems offers objectivity to the estimation of morphometric changes that take place in skeletal muscles at new environmental function conditions. The use of mathematics for evaluating muscle tissue's plasticity, combined with muscle functional characteristics, yield results exceeding the plain demonstration of observational changes. Estimating the quantitative and qualitative characteristics of control and reinnervated extensor digitorum longus muscles that suffered sciatic nerve transection at two months of age, we determined the muscle fiber types ratio and their measurement area, as well as the perimeter, the area, the coordinates, the relation perimeter-area, the length of the major-minor ellipse axis and the rotation angle for each muscle fiber.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albani M, Vrbova G. Physiological properties and pattern of innervation of regenerated muscles in the rat.

- Neuroscience 1985, 15(2): 489-98.
- 2. Albani M, Lowrie MB, Vrbova G. Reorganization of motor units in reinnervated muscles of the rat. J Neurol Sciences 1988, 88: 195-206.
- 3. Arsov AG, Dimitriu PP. A fractal characterization of the Type II Fibers distribution in the extensor digitorum longus and soleus muscles of the adult rat. Muscle Nerve 1995, 18(9): 961-8.
- 4. Bobinac D, Malnar-Dragojevic D, Bajek S, Soic-Vranic T, Jerkovic R. Muscle fiber type composition and morphometric properties of denervated rat extensor digitorum longus muscle. Croat Med J 2000, 41(3): 294-7.
- 5. Calore EE, Fratini P, Correa H. Morphometric evaluation of muscle fiber types in different skeletal muscles of rats. J Submicroscopical Pathol 2002, 34(4): 403-7.
- 6. Cross SS, Cotton DW. The fractal dimension may be a useful morphometric discriminant in histopathology. Department of Pathology, University of Sheffield Medical School, UK 1992, 166: 409-11.
- 7. d'Albis A, Goubel F, Couteaux R, Janmot C, Mira JC. The effect of denervation on myosin isoform synthesis in rabbit slow-type and fast-type muscles during terminal differentiation. Denervation induces differentiation into slow-type muscles. Eur J Biochem 1994, 223(1): 249-58.
- 8. Chialvo RD, Michaels CD, Jalife J. Supernormal Excitability as a Mechanism of Chaotic Dynamics of Activation in Cardiac Purkinje Fibers. New York: Circ Res 1990, 66,2: 525-45.
- 9. Dubowitz V. Muscle Biopsy. A Practical Approach. 2nd ed London, Philadelphia, Toronto: Baillière-Tindall 1985 Section1: 19-40.
- 10. Graziosi GH, Rios CM, Rivero JL. Evidence for three fast myosin heavy chain isoforms in type II skeletal muscle fibers in adult Iiama(Lama glama). J Histochem Cytochem 2001, 49,8: 1033-44.
- 11. Baish WJ, Jain KR. Fractals and Cancer. Cancer Res 2000, 60(14): 3683-8.
- 12. Jostarndt-Fogen K, Puntschart A, Hoppeler H, Billeter R. Fibre-type specific expression of fast and slow essential myosin light chain mRNAs in trained human skeletal muscles. Acta Physiol Scand 1998, 164,3: 299-308.
- 13. Konishi M, Iwamoto S, Ohara H, Shimada M. Two-dimensional changes of muscle fibers types in growing rat hind limb. Kaibogaku Zasshi 2000, 75,3: 267-73.
- 14. Lexell J, Jarvis JC, Currie J, Downham DY, Salmons S. Fibre type composition of rabbit tibialis anterior and extensor digitorum longus muscles. J Anat 1994, 185: 95-101.
- 15. Lowrie MB, Krishnan S, Vrbova G. Recovery of slow and fast muscles following nerve injury during early postnatal development in the rat. J. Physiol 1982, 331: 51-66.
- 16. Nemirovskaya TL, Shenkman BS, Mukhina AM, et al. Effects of deafferentation on the size and myosin phenotype of muscle fibers on stretching of the rat soleus muscle in condition of gravitation unloading. Neurosci Behav Physiol 2004, 34,7: 755-63.

17. Pette D. Microphotometric measurement of initial maximum reaction rates in quantitative enzyme histochemistry in situ. *Histochem J* 1981, 13,2: 319-27.
18. Pette D, Tyler KR. (1982): Response of succinate dehydrogenase activity in fibers of rabbit tibialis anterior to chronic nerve stimulation. *J Physiol* 1982, 338: 1-9.
19. Redenbach DM, Ovalle WK, Bressler BH. Effect of neonatal denervation on the distribution of fiber types in a mouse fast-twitch skeletal muscle. *Histochemistry* 1988, 89,4: 333-42.
20. Sieck GC, Fournier M, Prakash YS, Blanco CE. Myosin phenotype and SDH enzyme variability among motor unit fibers. *J Appl Physiol* 1996, 80,6: 2179-89.
22. Soukup T, Zacharova G, Smerdu V. Fibre type composition of soleus and extensor digitorum longus muscles in normal female inbred Lewis rats. *Acta Histochem* 2002, 104,4: 399-405.
23. Takekura H, Yoshioka T. Different metabolic responses to exercise training programmes in single rat muscle fibres. *J Muscle Res Cell Motil* 1990, 11,2: 105-13.
24. Takekura H, Kasuga N, Yoshioka T. Differences in ultrastructural and metabolic profiles within the same type of fibres in various muscles of young and adult rats. *Acta Physiol Scand* 1994, 150,3: 335-44.
25. Thomas PE, Ranatunga KW. Factors affecting muscle fiber transformation in cross-reinnervated muscle. *Muscle Nerve* 1993, 16,2: 193-9.
26. Denton T, Diamond G, Helfant R, Karagueuzian H. Fascinating rhythm. A primer on chaos theory and its application to cardiology. California, Los Angeles. *Am Heart J* 1990, 20 (6) Pt 1: 1419-40.
27. Velotto S, Crasto A. Histochemical and morphometrical characterization and distribution of fibre types in four muscles of ostrich (*Struthio camelus*). *Anat Histol Embryol* 2004, 33,5: 251-6.
28. Zacharova G, Kubinova L. Stereological methods based on point counting and unbiased counting frames for two-dimensional measurements in muscles: comparison with manual and image analysis methods. *J Muscle Res Cell Motil* 1995, 16,3: 295-302.
29. Zacharova G, Mrackova K, Jirmanova I, Soukup T. Stereological evaluation of the soleus muscle isografted into fast extensor digitorum longus (EDL) muscle in rats with different thyroid status. *Gen Physiol Biophys* 1999, 18 S1: 84-6.
30. Αρσος Γ, Σπάνδου Ε, Αλμπάνη Μ, Γκίμπα-Τζιαμπίρη Ο. Διάταξη μορφομετρικής ανάλυσης μυϊκών τινών. Εργαστήριο Πειραιατικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη . Πρακτικά 13ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Νευρολογίας, Θεσσαλονίκη 1993.
31. Μπούντης Α. Δυναμικά συστήματα και Χάος Τόμος Α'. Κεφάλαιο 2: 45-66, Κεφάλαιο 5: 171-177, Αθήνα 1995.
32. Αραχωβίτη Ι. Εισαγωγή στη Χαοτική Δυναμική και στα Fractals (Κλασματοειδή). Αθήνα 2001 Χάος:1-26, Fractals: 91-106.
33. Πολυμύλης Χ. Τάξη και Χάος στα Μη γραμμικά Δυναμικά συστήματα. Αθήνα 1999. Εισαγωγή: 3-17, Μέρος Α: 35-57.

*Αλληλογραφία:*

Μ. Αλμπάνη  
Εργ. Πειρ. Φυσιολογίας  
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ  
541 24 Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

M. Albani  
Lab. of Exp. Physiology  
Medical School  
Aristotle University  
541 24 Thessaloniki  
Greece

## Φαινόμενο Raynaud με νέκρωση των δακτύλων από χορήγηση αντινεοπλασματικών φαρμάκων: Αναφορά μιας περίπτωσης

Μ. Αρμενάκα, Ο. Ιωαννίδης, Δ. Σιάμκουρης, Ι. Ρουντένκο,  
Α. Μεγαλόπουλος, Μ. Σιών

Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου» Εξοχή, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Το φαινόμενο Raynaud είναι μια συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων της χημειοθεραπείας. Όμως, φαινόμενο Raynaud, που να προκαλεί γάγγραινα των δακτύλων είναι εξαιρετικά σπάνιο. Παρουσιάζεται μια γυναίκα, ηλικίας 40 ετών, η οποία προσήλθε με έντονα συμπτώματα Raynaud, εντοπιζόμενα στα δάκτυλα του αριστερού χεριού. Τα συμπτώματα εμφανίστηκαν πρότυπα, αμέσως μετά τη χορήγηση συνδυασμού αντινεοπλασματικών φαρμάκων, για τη θεραπεία παγκρεατικού καρκίνου. Άμεσα χορηγήθηκαν στην άρρωστη Ιλοπροστόλη (100 mg/24 ώρες), σε συνεχή

στάγδην ενδοφλέβια έγχυση, ανασταλτές των διαύλων ασβεστίου και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και παραπτήρηθηκε σταθερή βελτίωση των συμπτωμάτων και των ευρημάτων. Ο αιματολογικός, ο βιοχημικός και ο ανοσολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικοί. Η αγγειογραφία του αριστερού άνω άκρου έδειξε πολύ έντονο αγγειόσπασμό των αρτηριών του παλαιμαίου τόξου και διακοπή της αιμάτωσης των δακτύλων. Δύο εβδομάδες μετά, η ασθενής εξήλθε του νοσοκομείου σε καλή κατάσταση και ένα χρόνο μετά είναι ελεύθερη συμπτωμάτων.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 65 - 68.

Το φαινόμενο Raynaud χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια εμφάνιση ωχρότητας ή και κυάνωσης των δακτύλων των άκρων, μετά από έκθεση του ατόμου σε ψυχορυθμό περιβάλλον ή σε stress. Η τυπική εμφάνιση του φαινομένου Raynaud είναι η τριφασική μεταβολή του χρώματος του δέρματος, που συνίσταται, κατά σειρά εμφάνισης, σε ωχρότητα, κυάνωση και αντιδραστική υπεραιμία.

Το πρωτοπαθές Raynaud (νόσος Raynaud) αφορά σε αισθενείς χωρίς υποκείμενη νόσο, ενώ το δευτεροπαθές φαινόμενο συνδέεται αιτιολογικά ή και προκαλείται από άλλα συστηματικά νοσήματα, από φάρμακα κ.ά.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση μιας άρρωστης με δευτεροπαθές φαινόμενο Raynaud με γάγγραινα των δακτύλων της αριστεράς χειρός, οφειλόμενο σε αντινεοπλασματικά φάρμακα.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα, ηλικίας 40 ετών, προσήλθε παραπονούμενη για συνεχές έντονο άλγος σε όλα τα δάκτυλα του αριστερού άνω άκρου, συνοδευόμενο από αλλαγή της χροιάς του δέρματος, κυρίως στην ονυχοφόρο φάλαγγα του δείκτη και του μεσαίου δακτύλου από εβδομάδος.

Η κλινική, κατά συστήματα εξέταση, δεν αποκάλυψε παθολογικά ευρήματα. Κατά την επισκόπηση του αριστερού άνω άκρου παρατηρήθηκε κυάνωση, οίδημα και σημεία αρχόμενης νέκρωσης των ονυχοφόρων φαλάγγων των δακτύλων, ενώ σε όλο το μήκος των δακτύλων υπήρχε ωχρότητα και ψυχρότητα του δέρματος (Εικ. 1).

Τα συμπτώματα της άρρωστης χρονολογούνται από 20 μηνών περίπου, όταν πρωτεμφανίστηκε περιοδικό αύσθημα αιμωδίας και ψύχους της παλάμης και των δακτύλων της αριστερής άκρας χειρός. Τα συμπτώματα αυτά συνοδεύονταν από μεταβολές της χροιάς του δέρματος και η συνολική εικόνα ήταν παρόμιοια φαινομένου Raynaud. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν 2-3 φορές την εβδομάδα, ήταν μικρής διάρκει-



**Eik. 1.** Τα δάκτυλα της άρρωστης κατά την εισαγωγή.

ας και εκδηλωνόταν με την έκθεση στο ψύχος. Προ μηνός τα συμπτώματα αυτά επιτάθηκαν και επισκέφτηκε γιατρό, ο οποίος χαρακτήρισε την όλη κατάσταση σαν Raynaud, αλλά δεν χορήγησε κάποια θεραπευτική αγωγή.

Η έναρξη των συμπτωμάτων συμπίπτει χρονικά με την ενδαρτηριακή χορήγηση αντινεοπλασματικών φαρμάκων για τη θεραπεία χειρουργηθέντος παγκρεατικού καρκίνου. Συγκεκριμένα, τοποθετήθηκε καθετήρας στην άνω μεσεντέριο αρτηρία από την αριστερή υποκλειδία και διαμέσου αυτής άρχισε η χορήγηση των παρακάτω φαρμάκων:

- Καρβοπλατίνη (Emorzin®)
- Γεμισταμπίνη (Gemzar®)
- Πεγκυλιμένη λιποσωμική δοξοδουσικίνη (Caelyx®)
- 5-φλουοουρακύλη (5-FU®)
- Φυλλινικό αιθερέστιο (Rescuvolin®).

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η άρρωστη αισθάνθηκε έντονο καυστικό πόνο στα δάκτυλα του αριστερού άνω άκρου, με αποτέλεσμα τη διακοπή της έγχυσης.

Από το υπόλοιπο ιστορικό αναφέρθηκε χολοιλιθίαση, νεφρολιθίαση και ήπιος σακχαρώδης διαβήτης.

Με βάση το ιστορικό, τις κλινικές εκδηλώσεις και την αντικειμενική εκτίμηση, ως πιθανές διαγνώσεις ήταν οι αρτηρίτιδες, η θρομβωτική νόσος, η χρόνια αποφρακτική αρτηριακή νόσος και οι αγγειονευροπάθειες (φαινόμενο Raynaud).

Στην άρρωστη διενεργήθηκε επείγουσα αγγειογραφία των αρτηριών του αριστερού άνω άκρου διαμέσου του υποκλειδίου καθετήρα, ο οποίος δεν είχε αφαιρεθεί από την εποχή της έγχυσης των αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Τα ευρή-



**Eik. 2.** Τα αγγειογραφικά ευρήματα (διακρίνεται η διακοπή της αιμάτωσης των δακτύλων).

ματα της αγγειογραφίας (Εικ. 2) ήταν συμβατά με αγγειακό σπασμό και ως πιθανότερη διάγνωση ήταν “Νόσος Raynaud”.

Η αγγειογραφία, επίσης, αποκάλυψε, ότι δεν υπήρχε βατότητα του αιλού του καθετήρα προς τη μεσεντέριο αρτηρία.

Ο υπόλοιπος απεικονιστικός έλεγχος (ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογραφικός έλεγχος άνω και κάτω κοιλίας) δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, ενώ ο αιματολογικός, ο βιοχημικός και ο ανοσολογικός έλεγχος δεν ανέδειξαν ευρήματα υπεύθυνα για την εμφάνιση του φαινομένου (Πίν. 1 και 2).

## Πίνακας 2. Ο ανοσολογικός έλεγχος

RA-test	Αρνητικό
ANA	Αρνητικά
ANCA	Αρνητικά
C3	143 mg/dl
C4	23,5 mg/dl
Κρυοσφαιρίνες ορού	Αρνητικό
Ανοσοσφαιρίνες IgA	690 mg/dl
Ανοσοσφαιρίνες IgG	1.140 mg/dl
Ανοσοσφαιρίνες IgM	68 mg/dl
Αντιπηκτικό του λύκου	Αρνητικό

## Πίνακας 1. Τα αιματολογικά και βιοχημικά ευρήματα

Αιμοσφαιρίνη	13, 0 gr/dl	Χοληστερίνη ορού	262 mg/dl
Αιματοκρίτης	40%	Τριγλυκερίδια ορού	275 mg/dl
Λευκοκύτταρα	20.000/κ.χ.	CPK	60 U/L
Ουδετερόφιλα	51%	LDH	168 U/L
Λεμφοκύτταρα	38%	SGOT	20 U/L
Γλυκόζη	119 mg/dl	SGPT	29 U/L
Ουρία	22 mg/dl	T4	1,5 ng/dl
Κρεατινίνη	0,7 mg/dl	TSH	0,83 μU/ml



**Εικ. 3.** Τα δάκτυλα της άρρωστης μετά 10 ημέρες θεραπείας.



**Εικ. 4.** Τα δάκτυλα της άρρωστης μετά ένα έτος.

### ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Στην άρρωστη χορηγήθηκαν άμεσα αναλγητικά και ετέθη σε συστηματική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, νιφεδιπίνη και αντιαυμοπεταλιακά, ενώ παράλληλα και για άμεση ανακούφιση από τον πόνο, χορηγήθηκαν από τον καθητήρα ροτιβακαΐνη, σε τρεις επαναλαμβανόμενες ίσες δόσεις των 5 ml ανά 10', με άμεσο αποτέλεσμα την ανακούφιση από τον πόνο, αλλά και την βελτίωση των ευρημάτων από τα δάκτυλα.

Στη συνέχεια, παραλλήλα με την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή, άρχισε η ενδοφλέβια στάγδην έγχυση ίλοπροστόλης (Iomedin®), 100 mg/ ημέρα, σε συνεχή στάγδην έγχυση, υπό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, με αποτέλεσμα την περαιτέρω βελτίωση των συμπτωμάτων και των ευρημάτων (Εικ. 3) και την εξόδο της από το νοσοκομείο, με τη σύσταση να λαμβάνει την υποδειχθείσα αγωγή και να βρίσκεται σε παρακολούθηση.

Μετά ένα έτος η άρρωστη είναι καλά, δεν εμφανίζει σημεία φαινομένου Raynaud, ενώ έχουν αποκατασταθεί σχεδόν τελείως οι αρχικές βλάβες των δακτύλων (Εικ. 4).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αίτια του συνδρόμου Raynaud αναφέρονται στον πίνακα 3. Το ιστορικό, ο κλινικός και παρακλινικός έλεγχος που έγινε στην άρρωστη, απέκλεισε τα περισσότερα από αυτά και σε συνδυασμό με το θεραπευτικό αποτέλεσμα, οδήγησαν στη διάγνωση δευτεροπαθούς συνδρόμου Raynaud, απότοκον τοξικής δράσης αντινεοπλασματικών φαρμάκων.

Αρκετά αντινεοπλασματικά φάρμακα είναι δυνατό να προκαλέσουν φαινόμενο Raynaud. Στη συγκεκριμένη άρρωστη, όλα τα κυτταροστατικά που χορηγήθηκαν, είναι δυνατό να προκαλέσουν βλάβη του ενδοθηλίου. Συγκεκριμένα:

Η 5-φλουοροουρακίλη (5-FU®) δρα απευθείας κυτταροτοξικά στο αγγειακό ενδοθήλιο, όπως διαπιστώθηκε πειραματικά σε κονίκλους με τη

### Πίνακας 3. Τα αίτια του φαινομένου Raynaud

Νοσήματα του συνδετικού ιστού	Φάρμακα και τοξίνες
Σκληρόδερμα-Σύνδρομο CREST	Παράγωγα εργοταμίνης
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	β- αναστατές
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Μεθυσεργίδη
Μικτές παθήσεις του συνδετικού ιστού	Βινβλαστίνη
Πολυμυοσίτιδα-Δερματομυοσίτιδα	Μπλεομυκίνη
Σύνδρομο Sjögren	Cis-πλατίνη
Αποφρακτικές αγγειοπάθειες	5-FU
Αγγειίτιδες	Χλωρίδιο του πολυβινυλίου
Νόσος του Buerger	Οιστρογόνα
Αθηροσκλήρυνση	Βαρέα μέταλλα

χρήση γλεκτρονικού μικροσκοπίου. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν κυτταροπλασματικό και μιτοχονδριακό οίδημα και σχηματισμό κενοτοπίων. Η βλαπτική αυτή επίδραση της 5-FU είναι δοσοεξαρτώμενη. Εκτός της κυτταροτοξικής δράσης, η 5-FU ενοχοποιείται και για σχηματισμό θρόμβων<sup>1</sup>.

Η δοξιορυμπικίνη, φαίνεται, ότι προάγει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, προκαλώντας ελάττωση των επιπέδων της bcl-2 πρωτεΐνης, η οποία φυσιολογικά αναστέλλει την κυτταρική απόπτωση. Η αύξηση της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι χρονοεξαρτώμενη, αλλά και δοσοεξαρτώμενη σε σχέση με το χρόνο και το ποσό χορήγησης της δοξιορυμπικίνης<sup>2</sup>.

Η καρβοπλατίνη προκαλεί θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, που οφείλεται στην αύξηση του παράγοντα von Willebrand και σε υπερπλασία του ενδοθηλίου, που αυτή προκαλεί<sup>3</sup>.

Η γεμισταμπίνη, φαίνεται, ότι προκαλεί νεκρωτική αγγειίτιδα και θρομβωτική μικροαγγειο-

πάθεια<sup>4</sup>.

Τα δύο τελευταία φάρμακα, χορηγούμενα σε συνδυασμό, προκαλούν ελάττωση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) με αποτέλεσμα ατροφία και βλάβη του ενδοθηλίου<sup>5</sup>.

Φαινόμενο Raynaud με νέκρωση των δακτύων, αναφέρεται και από άλλους συγγραφείς, κυρίως με τη χορήγηση μπλεομυκίνης<sup>6,7</sup>.

Η εμφάνιση των συμπτωμάτων αμέσως μετά την πρώτη έγχυση των φαρμάκων, η εντόπισή τους στο αριστερό χέρι, σύστοιχα δηλαδή με τον αγγειακό καθετηριασμό και η εκ των υστέρων διαπίστωση της μη ορθής τοποθέτησης του αγγειακού καθετήρα, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα προκάλεσαν τη βλάβη του ενδοθηλίου, επιδρώντας άμεσα τοξικά κατά την ώρα της έγχυσης.

## ABSTRACT

**Armenaka M, Ioannidis O, Siamouris D, Roudenko I, Megalopoulos A, Sion M. Raynaud's phenomenon associated with fingertip necrosis after anti-neoplastic chemotherapy: A case report. Hell Iatr 2006, 72: 65-68.**

Raynaud's phenomenon is a known vascular side effect of chemotherapy drug regimens. However, chemotherapy induced Raynaud's phenomenon leading to gangrene of the fingers is exceptionally infrequent. A 40 years-old, female presented with symptoms of Raynaud's phenomenon, of 20 months duration, affecting the fingers of the left hand and new onset fingertip necrosis. Her symptoms first began immediately after the administration of combination antineoplastic chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer. Clinical examination revealed distal necrosis of the 2nd and 3rd digits of the left hand. Hematological, biochemical and immunological laboratory studies were normal. Angiography of the left arm showed severe constriction of the palmar arch arteries, which stopped blood flow to the fingers. Iloprost (Ilomedin) 100 mg/day I.V. continuous drip, calcium channel

blockers and antiplatelet agents were administered and we observed steady improvement of symptoms and findings. Two weeks after admission, the patient was released from the hospital in good health and a year later she was asymptomatic.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kinhult S, Albertsson M, Eskilsson J, Cwikiel M. Anti-thrombotic treatment in protection against thrombo-embolic effects of 5-fluorouracil on vascular endothelium. A scanning microscopy evaluation. Scanning 2001, 23: 1-8.
2. Mailloux A, Grenet K, Bruneel A, et al. Anticancer drugs induce necrosis of human endothelial cells involving both oncosis and apoptosis. Eur J Cell Biol 2001, 80: 442-9.
3. Walker RW, Rosenblum MK, Kempin SJ, Christian MC. Carboplatin associated thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. Cancer 2003, 14: 829-32.
4. Venat-Bouvet L, Ly K, Szela JC, et al. Thrombotic microangiopathy and digital necrosis: Two unrecognized toxicities of gemcitabine. Anti-Cancer drugs 2003, 14: 829-32.
5. Kuenen BC, Levi M, Meijers JCM, et al. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine and the angiogenesis inhibitor SU5416. J Clin Oncol 2003, 21: 2192-8.
6. Pechere M, Zulian GB, Vogel JJ, et al. Fingertip necrosis during chemotherapy with bleomycin, vincristine and methotrexate for HIV-related Kaposi's sarcoma. Br J Dermatol 1996, 134: 378-9.
7. Reiser M, Bruns C, Hrtmann P, et al. Raynaud's phenomenon and acral necrosis after chemotherapy for AIDS-related Kaposi's sarcoma. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998, 17: 58-60.

Αλληλογραφία:

Μ. Σιών  
Δ. Ευελπίδου 32  
551 32 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:  
M. Sion  
32, D. Evelpidou Str.  
551 32 Thessaloniki  
Greece

## Απόστημα του ψοϊτη. Διαγνωστικοί και θεραπευτικοί χειρισμοί σε δύο ασθενείς και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

I. Βαγρόπουλος<sup>1</sup>, M. Γιαβροπούλου<sup>1</sup>, N. Νικολαΐδης<sup>2</sup>, X. Τυχομίδης<sup>3</sup>, X. Μαργαρίτιδης<sup>1</sup>, H. Χριστοφορίδης<sup>1</sup>, N. Γρηγοριάδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών

<sup>2</sup> Α' Χειρουργική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών

<sup>3</sup> Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών

**Περιληψη.** Περιγράφονται δύο περιπτώσεις που νοσηλεύσαμε με δευτεροπαθές απόστημα στο μείζονα ψοϊτη μύ. Λόγω της σπανιότητας και της ατυπίας της νόσου, στο ένα περιστατικό η διάγνωση καθυστέρησε ενώ και στα δύο επιβεβαιώθηκε με αξονική τομογραφία, που αποτελεί πλέον την διαγνωστική εξέταση επιλογής σε τέτοιου είδους περιπτώσεις. Η πρώτη περίπτωση αφορούσε σε μια γυναίκα σαράντα πέντε ετών που προσήλθε στο νοσοκομείο για οξεία οσφυαλγία δεξιά, είκοσι ημέρες μετά από διάνοιξη σφιγκτήρων δακτυλίου του πρωκτού για ραγάδα. Διαγνώσθηκε απόστημα στο δεξιό ψοϊτη και αντιμετωπίστηκε με χειρουργική παροχέτευση και συμπληρωματική χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών. Το απόστημα υποτρο-

πίασε μετά από εξάμηνο και επιπλέχθηκε με φλεγμονή και οστεοσκλήρυνση του Ο2 σπονδύλου. Αντιμετωπίσθηκε εκ νέου με χειρουργική παροχέτευση και ταυτόχρονη παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών. Οι καλλιέργειες ήταν στείρες. Η δεύτερη περίπτωση αφορούσε σε μια γυναίκα εβδομήντα πέντε ετών, που εμφάνισε παρατεταμένο εμπύρετο και οσφυαλγία, μετά από νοσηλεία για εκκολπωματίτιδα. Επειδή αρνήθηκε χειρουργική αντιμετώπιση του αποστήματος, που διαγνώσθηκε στον αριστερό λαγονοψοϊτη, αντιμετωπίστηκε επιτυχώς μόνο με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών, χωρίς να υποτροπιάσει και χωρίς να απομονωθεί το υπεύθυνο μικρόβιο.

Ελλην Iatpr 2006, 72: 69 - 73.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το απόστημα του ψοϊτού μυνός είναι μία σπάνια νόσος, με άτυπη συμπτωματολογία και λανθάνουσα έναρξη, που μπορεί να μιμείται πλήθος άλλων παθήσεων και γι' αυτό διαφεύγει πολλές φορές της διάγνωσης<sup>1,2</sup>.

Ο ψοϊτης μυνός είναι ένα οπισθοπεριοναϊκό δργανό που εκφύεται αμφοτερόπλευρα από τα πλάγια των σπονδύλων Θ12 έως και Ο<sub>5</sub> και καταφύεται στον ελάσσονα τροχαντήρα του μηριαίου οστού. Στο 70% των ανθρώπων υπάρχει μόνο ο

μείζων ψοϊτης, ενώ στο 30% συνυπάρχει και ο ελάσσων ψοϊτης, μπροστά από αυτόν, με την ίδια πορεία. Νευρώνεται από κλάδους των Ο<sub>2</sub>, Ο<sub>3</sub> και Ο<sub>4</sub> πριν από τον σχηματισμό του ισχιακού νεύρου. Βρίσκεται σε γειτονία με πολλά όργανα όπως το σιγμοειδές κόλον, νήστιδα, ουρητήρες, σκωληκοειδή απόφυση, αιορτή, πάγκρεας, νεφρική πύελο, λαγόνιους λεμφαδένες, σπονδυλική στήλη και γι' αυτό λοιμωξη σ' αυτά μπορεί να επεκταθεί και στον μείζονα ψοϊτη. Λόγω της πλούσιας αιμάτωσής του, είναι εκτεθειμένος σε αιματογενή δια-

σπορά μικροβίων από απομακρυσμένες εστίες λοίμωξης, όπως λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα ή οστεομυελίτιδα<sup>1</sup>.

Έτσι τα αποστήματα του ψοΐτη μύ διακρίνονται σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή<sup>1-3</sup> ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι υποκείμενης εστίας λοίμωξης.

Επειδή στην ελληνική βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες αναφορές για αποστήματα του ψοΐτη<sup>4</sup>, παρουσιάζουμε δύο περιστατικά δευτεροπαθούς αποστήματος του ψοΐτη που νοσηλεύσαμε, σε περίοδο δύο ετών.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

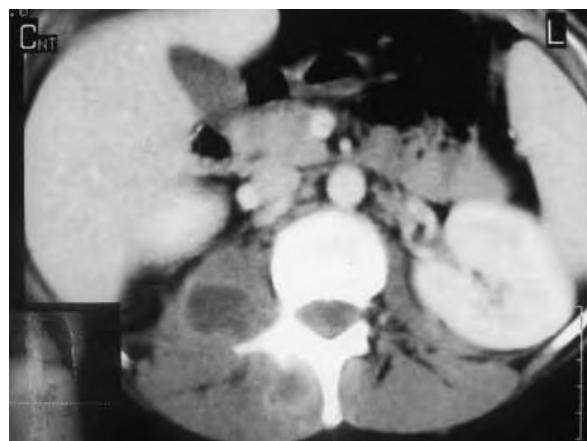
### Περίπτωση 1η

Νέα γυναίκα, 45 ετών εισήχθη στο Νοσοκομείο, μία εβδομάδα μετά την έναρξη οξείας οσφυαλγίας δεξιά (ΔΕ). Κατά την εισαγωγή της ήταν απύρετη, με έντονη ευαισθησία στην οσφυϊκή χώρα ΔΕ παρασπονδυλικά, είχε λευκά 17.200 ( $\Pi=88\%$ ,  $\Lambda=10\%$ ), TKE 119 mm/1η hr, με φυσιολογικό τον υπόλοιπο έλεγχο.

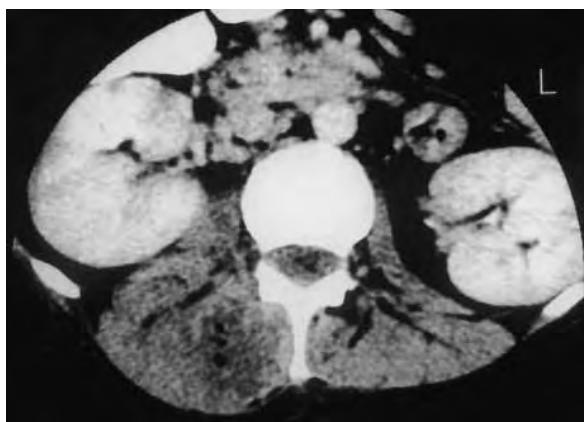
Από το απομικρό αναμνηστικό της ανέφερε χρόνια δυσκοιλιότητα, σύνδρομο ευερεθίστον εντέρου και προ εικοσαμέρου διάνοιξη σφιγκτήρων πρωκτού κατά Peter Lords, για ραγάδα δακτυλίου. Στην αξονική τομογραφία απεικονίσθηκε διόγκωση των ΔΕ παρασπονδυλικών μυών από το ύψος του Θ9 ως τον ΙΙ σπόνδυλο (Εικ. 1). Ενώ στην ασθενή χορηγούνταν συνδυασμός αντιβιοτικών, την 2η ημέρα έγινε κατευθυνόμενη με CT λήψη πυώδους υγρού, η καλλιέργεια του οποίου ήταν αρνητική. Την 4η ημέρα έγινε χειρουργική διάνοιξη και παροχέτευση του αποστήματος και συγχροηγήθηκαν για τρεις εβδομάδες ευρέως φάσματος αντιβιοτικά. Την 25η ημέρα νοσηλείας η άρρωστη εξήλθε σε άριστη κλινική κατάσταση και φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις.

Μετά από ένα εξάμηνο πλήρους απουσίας συμπτωμάτων, εισάγεται ξανά στο νοσοκομείο για έντονη οσφυαλγία ΔΕ, απύρετη, με λευκά 20400/mm<sup>3</sup> ( $\Pi=80\%$ ,  $\Lambda=14\%$ ), TKE= 80 mm/1η hr και CRP =17,45 mg/l. Σε υπερηχοτομογραφικό

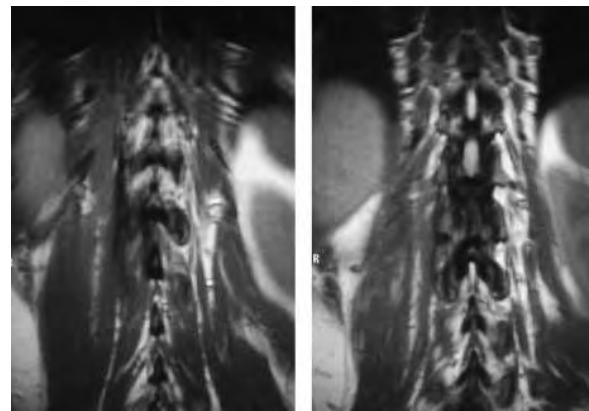
έλεγχο απεικονίσθηκε διόγκωση και ετερογένεια στην περιοχή του ΔΕ ψοΐτου, ραχιαία του ΔΕ νεφρού. Στην αξονική τομογραφία διαπιστώθηκαν ευρήματα συμβατά με αποστήματα στο ΔΕ ψοΐτη, ΔΕ τετράπλευρο οσφυϊκό, ΔΕ ακανθώδη και στον ΔΕ μήκιστο θωρακικό με επινέμεση της φλεγμονής προς το οπίσθιο σκέλος του ΔΕ ημιδιαφράγματος και την οπίσθια νεφρική περιονία (Εικ. 2). Την τέταρτη ημέρα και ενώ χορηγούνταν συνδυασμός αντιβιοτικών, έγινε διάνοιξη και παροχέτευση του αποστήματος στη ραχιαία χώρα. Το υλικό ενώ περιείχε άφθονα πολυμιρφοποτύρηνα και ινική, είχε αρνητική καλλιέργεια. Η ασθενής απυρέτησε, το άλγος υφέθηκε πλήρως ενώ η παροχέτευση αφαιρέθηκε την 10η μετεγγειακή ημέρα. Την 17η ημέρα νοσηλείας σε MRI (Εικ. 3), απεικονίσθηκε η γνωστή φλεγμονώδη βλάβη στον ΔΕ ψοΐτη, με ελάττωση του μεγέθους της συγκριτικά με την προηγηθείσα αξονική και επέκταση προς το ΔΕ οπίσθιο τμήμα του σώματος και το σύστοιχο πέταλο του 02 σπονδύλου. Η αγωγή συνεχίσθηκε τροποποιημένη για άλλες δέκα πέντε ημέρες ως την έξοδο της. Εξήλθε με πλήρη αποκατάσταση των εργαστη-



**Εικ. 2. Περίπτωση 1η, CT ευρήματα υποτροπής, έξη μήνες μετά. Αποστηματικές κοιλότητες, με περιφερικό εμπλοντισμό σκιαγραφικού, στους επιμήκεις ραχιαίους και στο ΔΕ ψοΐτη.**



**Εικ. 1. Περίπτωση 1η, ευρήματα CT: Διόγκωση των ΔΕ παρασπονδυλικών μυών, με περιοχές τήξης, φυσαλίδες αέρα και εμπλοκή του ΔΕ ψοΐτη.**



**Εικ. 3. Περίπτωση 1η, MRI 17η ημέρα νοσηλείας. Προσβολή του ΔΕ ψοΐτη καθ' όλο το μήκος του. Απεικονίζεται η ατρακτοειδής αποστηματική κοιλότητα.**

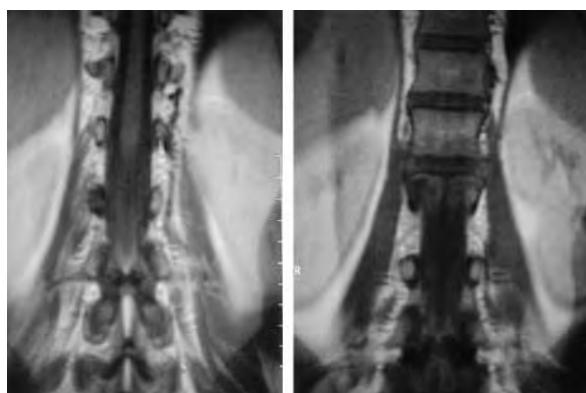
ριακών ευρημάτων. Η αγωγή συνεχίστηκε στο σπίτι με σιπροφλοιξασίνη για τρεις ακόμη μήνες. Ένα μήνα μετά την έξοδό της σε MRI ΟΜΣΣ, απεικονίσθηκε ελάττωση της έκτασης της φλεγμονής στο ΔΕ ψοίτη με πλήρη εξάλειψη των αποστηματικών κοιλοτήτων, ενώ οι αλλοιώσεις του  $O_2$  σπονδύλου παρέμεινε αμετάβλητη. Σε επανέλεγχο με MRI έξι μήνες μετά, παρατηρήθηκε εξαφάνιση της φλεγμονής και των αποστηματικών κοιλοτήτων από το ΔΕ ψοίτη και τους ραχιαίους μυς, ενώ το οπίσθιο ΔΕ τιμήμα του σώματος και το σύστοιχο πέταλο του  $O_2$  σπονδύλου εμφάνισε σκλήρυνση (Εικ. 4).

## Περίπτωση 2η

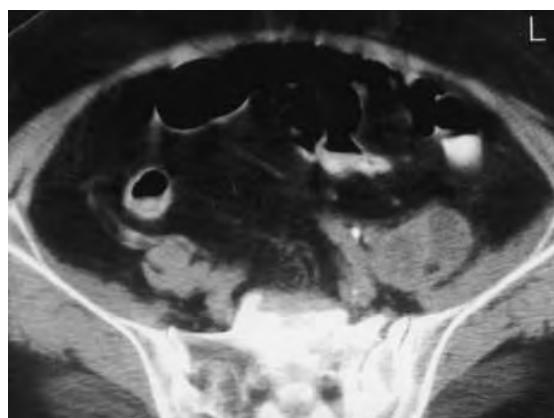
Γυναίκα, 75 ετών, προσήλθε στο νοσοκομείο για εμπύρετο έως  $40^{\circ}\text{C}$ , με συνοδό ρίγος και μετωπιαία κεφαλαλγία.

Από 48ώρου ελάμβανε αμιοδυκιλίνη με κλαβουλανικό λόγω τοποθέτησης ουροκαθετήρα, μετά από πτώση και κάκωση του αριστερού (AP) κάτω άκρου και οσφύος, που έγινε προ τριών ημερών. Η ασθενής προ εβδομάδος είχε νοσηλευθεί επί τριήμερο για οξεία γαστρεντερίτιδα.

Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν: ΑΠ:140/90 mmHg, σφύξεις: 108/λεπτό, Θ:39,2 $^{\circ}\text{C}$ , αναπνοές 40/1', τρίζοντες στη βάση του ΔΕ πνεύμονα, ενώ βρέθηκαν 16300 λευκά /mm<sup>3</sup>



Εικ. 4. Περίπτωση 1η. MRI έξι μήνες μετά τη θεραπεία. Τιμή των βλαβών του ΔΕ ψοίτη.



Εικ. 5. Περίπτωση 2η, CT ενορήματα: Διόγκωση του AP λαγονοφοίτη μυός και απεικόνιση εντός της μάξας των δύο αποστηματικών κοιλοτήτων.



Εικ. 6. Περίπτωση 2η, CT ενορήματα είκοσι ημέρες μετά. Βελτίωση της φλεγμονής του ψοίτη.

(Π:91%, Λ:8%, Μ:1%), αιματοκορίτης 35%, TKE 84 mm/1η hr, 12-18 πυοσφαίρια κοπ. στη γενική ούρων, με καλλιέργεια ούρων αρνητική, και τις λοιπές εξετάσεις φυσιολογικές.

Στην ασθενή χορηγήθηκε αγωγή για πιθανή ουρολοιμωξή ενώ η συνυπάρχουσα οσφυαλγία, θεωρήθηκε ότι οφειλόταν στην πρόσφατη πτώση και την κάκωση.

To uterine hemorrhage was found and the patients were given intravenous fluids and analgesics. The patient's pain improved significantly. The MRI scan showed a reduction in the size of the abscess. The patient was discharged home with a prescription for oral antibiotics and follow-up visits.

Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας-νεφρών και οι υπόλοιπες εξετάσεις που διενεργήθηκαν στη συνέχεια, λόγω της εμφονής του υψηλού πυρετού, δεν έδειξαν παθολογικά ευρήματα. Ο πυρετός και η οσφυαλγία συνεχίστηκαν, με συνοδό εκσεστιμασμένη λευκοκυττάρωση και την δωδέκατη ημέρα νοσηλεύεις διενεργήθηκε αξιονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας, η οποία έδειξε διόγκωση του AP λαγονοφοίτη με παρουσία δύο υπόπτων εστιών καθ' όλο το μήκος του (Εικ. 5). Επειδή η ασθενής αρνήθηκε χειρουργική αντιμετώπιση χορηγήθηκε μόνο συνδυασμός αντιβιοτικών. Υποβλήθηκε δύμας σε διάβαση παχέος εντέρου η οποία αποκάλυψε εκτεταμένη εκκοπλωμάτωση, με φλεγμαίνοντα εκκοπλώματα, στο κατίσιο κόλον.

Η γενική κατάσταση της ασθενούς βελτιώθηκε άμεσα με ύφεση του πυρετού και της οσφυαλγίας. Νέα αξιονική τομογραφία την 23η ημέρα έδειξε υποχώρηση της διόγκωσης του μείζονα ψοίτη (Εικ. 6). Η ασθενής εξήλθε την 24η ημέρα νοσηλεύεις, με ρεγ οι συνδυασμένη αγωγή επί τρεις εβδομάδες ακόμη. Κατά την έξοδο η TKE ήταν 99 mm/1η hr και αποκαταστάθηκε τρεις εβδομάδες αργότερα, ενώ ήταν φυσιολογικός ο υπόλοιπος έλεγχος.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Επειδή τα αποστήματα του ψοίτη έχουν συνήθως ύπουλη έναρξη και ήπια συμπτωματολογία δεν οδηγούν τον ασθενή στο νοσοκομείο, με αποτέλεσμα να διαφεύγει η διάγνωση λόγω της σπανιότητας της νόσου.

Η πρώτη περιγραφή έγινε το 1881 σε δύο ασθενείς, στην Ιατρική εταιρεία του Buffalo από τον Herman Mynter, που αντιμετωπίσθηκαν με χειρουργική παροχήτευση<sup>3</sup>.

Το 1985 οι αναφορές για αποστήματα του ψοίτη ήταν 3,9 περιστατικά / έτος<sup>1-3</sup>. Το 1992 ανέγριθη-

καν σε 12 /έτος<sup>1</sup>, πιθανά λόγω ευρείας χρήσης της αξιονικής τομογραφίας με συνολικά, 434 περιστατικά παγκοσμίως ως τότε<sup>1,2</sup>. Πιστεύεται όμως πως η συχνότητα είναι πολύ μεγαλύτερη, αλλά υπάρχουν ατελείς αναφορές από τον αναπτυσσόμενο κόσμο. Ως το 1985 όλα τα περιγραφόμενα αποστήματα ψούτη στον αναπτυσσόμενο κόσμο ήταν πρωτοπαθή, ενώ στην Ευρώπη μόνο 18,7% και στις ΗΠΑ και τον Καναδά το 50% σχεδόν των περιπτώσεων<sup>2,3</sup>. Αυτή η διαφορά της συχνότητας πιθανά προκύπτει από την αδυναμία διερεύνησης για την ανεύρεση πρωτοπαθούς εστίας<sup>2</sup>.

Τα πρωτοπαθή αποστήματα κυριαρχούν σε ορισμένες ομάδες ατόμων όπως στους HIV (+), στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα και στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια<sup>1,2</sup>. Στα πρωτοπαθή αποστήματα εμπλέκονται κυρίως ο *Staphylococcus Aureus*<sup>1-3,5</sup> ως και 88,4% των περιπτώσεων, ενώ λιγότερο συχνά ανευρίσκονται στελέχη *Streptococcus* 4,9%, *Escherichia Coli* 2,8%, και ακόμη σπανιότερα *Pasteurella multocida*, *Yersinia Enterocolitica* και *Klebsiella*. Συχνή είναι η ανεύρεση δύο μικροβίων. Θετικές αιμοκαλλιέργειες ανευρίσκονται στο 41,7%<sup>3</sup>. Στις χώρες που ενδημεί η φυματίωση, το συχνότερο αίτιο είναι το *Mycobacterium Tuberculosis* αλλά και άλλα *Mycobacteria*<sup>1,3,4,6</sup>.

Έχει παρατηρηθεί ότι 83% των πρωτοπαθών αποστημάτων εμφανίζονται σε νεαρά άτομα ηλικίας κάτω των 30 ετών, 73% σε άνδρες και 23% σε γυναίκες, ενώ η συχνότητα εντόπισης είναι 46,5% δεξιά, 52,5% αριστερά και 1,4% άμφω<sup>1-3</sup>. Τα δευτεροπαθή αποστήματα εμφανίζονται συνήθως σε άτομα μεγαλύτερα των 40 ετών, 53,9% σε άνδρες και 46,1% σε γυναίκες, 68% δεξιά, 29,2% αριστερά και 2,8% άμφω<sup>2,3</sup>. Υπάρχει μεγάλη ελάττωση των συμβαμάτων στα ηλικιωμένα άτομα<sup>1-3</sup>.

Στα δευτεροπαθή αποστήματα εμπλέκονται συνήθως εντερικά βακτηρίδια (80%)<sup>1,3</sup>, κυρίως *Escherichia Coli*, είδη *Streptococcus*, είδη *Enterobacter* και *Salmonella enteritis*. Οι καλλιέργειες συχνά είναι αρνητικές, σε 55,7% των περιπτώσεων ανευρίσκονται δύο μικροοργανισμοί, ενώ θετικές αιμοκαλλιέργειες έχουμε σε 45,5%<sup>3</sup>.

Η πρωτοπαθής εστία μπορεί να βρίσκεται: α) στο γαστρεντερικό: με συχνότερη αιτία τη νόσο Crohn (60%)<sup>2,3,7</sup>, αλλά και ελκώδη κολίτιδα, εκκολπωματίτιδα, καρκίνο παχέος εντέρου, οξεία παγκρεατίτιδα, σκωληκοειδίτιδα, ξένα σώματα<sup>2,8</sup>, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα β) στο μυοσκελετικό μετά από φλεγμονή ή κάκωση<sup>1-3,6</sup>, γ) στο ουρογεν-

νητικό: λοιμώξεις, καρκίνος, υδρονέφρωση, μετά από λιθοτριψία<sup>1-3,6</sup>. Άλλα αίτια μπορεί να είναι: ο καθετηριασμός μηριαίας φλέβας, χειρουργική επέμβαση στην περιοχή, η ενδοκαρδίτιδα, η εχινοκοκίαση και ο τοκετός<sup>9</sup>.

Ο ασθενής αναφέρει συνήθως γενικά συμπτώματα, όπως ναυτία-αδυναμία-καταβολή-απώλεια βάρους-πυρετό<sup>2,3</sup>. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπάρχει οσφυαλγία, ενώ οι υπόλοιπες κλινικές εκδηλώσεις, είναι μη ειδικές όπως κοιλιακό άλγος, ελαττωμένη κινητικότητα του σύστουχου σκέλους, διόγκωση βουβωνικών λεμφαδένων ή ψηλαφητή μάζα.

Εργαστηριακά ανευρίσκονται συνήθως λευκοκυττάρωση ( $\approx 15.000/\text{mm}^3$ ) με πολυμορφοπυρηνωση, αυξημένη TKE ( $\approx 90\text{mm}/1^{\text{η}} \text{hr}$ ) και αύξηση της CRP, με σταθερότερο εύρημα την TKE<sup>2</sup>.

Η CT είναι η εξέταση επιλογής, με 100% ευαισθησία, 77% ειδικότητα και 88% αμεσότητα<sup>1,2,6,9</sup>. Η υπερηχοτομαγραφία είναι ταχεία και οικονομική τεχνική, αλλά με ευαισθησία μόνο 60% σε μεγάλα αποστήματα<sup>9</sup>. Το σπινθηρογράφημα με γάλλιο, χρησιμοποιείται διαγνωστικά μόνο σε ασθενείς με εμπύρετο άγνωστης αιτιολογίας<sup>5</sup>. Η MRI ενώ είναι υψηλότερου κόστους εξέταση δεν αύξησε την ευαισθησία και την ειδικότητα στην διάγνωση και δεν βοηθά στην καθοδηγούμενη παροχέτευση<sup>1,2,9,10</sup>.

Η θεραπεία των αποστημάτων περιλαμβάνει: Α) Μόνο φαρμακευτική αγωγή<sup>1,2,6</sup>, εμπειρική στην αρχή και στη συνέχεια με βάση το αποτέλεσμα της καλλιέργειας και το αντιβιόγραμμα.

Β) Την διαδερμική παροχέτευση υπό την καθοδήγηση αξιονικής ή υπερήχων, μέθοδο με μικρό ποσοστό επιπλοκών και μεγάλα ποσοστά επιτυχίας. Συνιστάται σε μονήρη, πρωτοπαθή κυρίως αποστήματα και μπορεί να επαναληφθεί<sup>2,3</sup>.

Γ) Την χειρουργική παροχέτευση, που θεωρείται από μερικούς θεραπεία επιλογής, γιατί σε περίπτωση επιτυχίας μειώνει σημαντικά την διάρκεια νοσηλείας<sup>2,3</sup>. Συνήθως όμως εφαρμόζεται όταν η διαδερμική παροχέτευση σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή έχουν αποτύχει, όταν το απόστημα μεγαλώνει ταχέως, ή επί νόσου του Crohn<sup>7,8</sup> οπότε συνδυάζεται με εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου.

Σε όλες τις περιπτώσεις συστήνεται να χρησιμοποιούνται αρχικά ευρέως φάσματος αντιβιοτικά μέχρι την ανακάλυψη του υπεύθυνου μικροοργανισμού, δηλαδή συνήθως αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες σε συνδυασμό με κλινδαμικίνη και αμινο-

γλυκοσίδη που πρέπει να συνεχίζονται ως και δύο εβδομάδες μετά την πλήρη παροχέτευση του αποστήματος<sup>1,6</sup>. Ένδειξη για την επιτυχή θεραπεία παρέχει και η επαναφορά στο φυσιολογικό της τιμής των λευκών αιμοσφαιρίων<sup>1</sup>, ενώ δεν θεωρείται απαραίτητη η επανάληψη της CT<sup>10</sup>.

Η πρόγνωση γενικά είναι καλή εφόσον εφαρμοστεί έγκαιρα η κατάλληλη θεραπεία.

Σε περίπτωση καθυστέρησης ή αποτυχίας στην θεραπεία, υφίσταται ο κίνδυνος σηπτικού shock<sup>2,8,10</sup> και θανάτου στα μεν πρωτοπαθή αποστήματα σε ποσοστό 2,4%, ενώ στα δευτεροπαθή 18,9%<sup>6,10</sup>.

## ABSTRACT

**Vagropoulos I, Giavropoulou M, Nikolaidis N, Tichomidis Ch, Margaritidis Ch, Christoforidis E, Grigoriadis N. Psoas abscess. Diagnostic and treatment approach in two cases and review of the literature. Hell Iatr 2006; 72: 69-73.**

Psoas muscle abscess is a very rare condition with insidious onset that can mimic many other diseases. We report our experience with two cases of secondary psoas abscess. Diagnosis was delayed in one of the cases. In both patients, it was confirmed by CT Scan, which is considered to be the method of choice for diagnosing this condition. Case 1: Twenty days after a minor operation at the anus, a 45 years old female was admitted to the hospital claiming sudden onset of right-sided lumbago. A right psoas abscess was demonstrated and the patient was treated with surgical drainage and IV broad-spectrum antibiotics. Because of recurrence of the abscess six months later, the patient was readmitted to hospital and she was again treated with surgical drainage and a long period of antibiotic administration. Cultures were negative. Her course was complicated by L2 vertebrae osteosclerosis. Case 2: A 75 years old female presented with remittent fever and back pain, after her hospitalization for diverticulitis. The patient was successfully treated with intravenous antibiotics, after she refused surgical drainage of the left psoas abscess. Cultures were negative and she had no complications.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Babafemi T. Department of Internal Medicine, Lincoln Health Center and Durham Regional Hospital, Durham, NC: Psoas Abscess, A Primer For the Internist. South Med Journal 2001, 94(1): 78-80.
2. Gruenwald I, Abramson J, Cohen O. Psoas Abscess: case report and review of the literature. J Urol 1992, 147: 1624-6.
3. Ricci MA, Rose FB, Meyer KK. Psoas abscess: worldwide variations in etiology. World J Surg 1986, 10: 834-43.
4. Κορδόσης ΘΑ, Καλοβιδόνης Α, Τζίβρα Μ, Καψαλλάς Δ, Σταυρίδης Ν, Δουράτος Δ, Φερτάκης Α. Στρεπτοκοκκικό απόστημα του φούτη μυός – επιμόλυνση με Staphylococcus Aureus, ανθεκτικό στη μεθικυλίνη. Ιατρικά Χρονικά 1987, 10(10): 703-8.
5. Kao PF, Tsui KH, Leu HS, Tsai MF, Tzen KY. Diagnosis and treatment of pyogenic psoas abscess in diabetic patients: usefulness of computed tomography and gallium-67 scanning. Urology 2001, 57(2): 246-51.
6. Melissas J, Romanos J, Bree E, Schoretsanitis G, Askoxylakis J, Tsiftsis D. Primary psoas abscess. Report of three cases. Acta Chir Belg 2002, 102: 114-7.
7. Ogihara M, Masaki T, Watanabe T, Hatano K, Matsuda K, Yahagi N, et al. Psoas abscess complicating Crohn's disease: report of a case. Surg Today 2000, 30(8): 759-63.
8. Zacherl J, Zacherl H, Koppensteiner L. Is your food free of wood? NEJM 2000, 343 (24): 1817-8.
9. Shahabi S, Klein JP, Rinaudo PF. Primary psoas abscess complicating a normal vaginal delivery: Obstet Gynecol 2002, 99(5 Pt2): 906-9.
10. Agrawal SN, Dwivedi AJ, Khan M. Primary psoas abscess. Dig Dis Sci 2002, 47(9): 2103-5.

## Αλληλογραφία:

I. Βαγρόπουλος  
Ενζώνων 5  
621 24 Σέρρες

## Corresponding Author:

I. Vagropoulos  
5 Evzonon Str.  
621 24 Serres  
e-mail: ivagro@yahoo.com  
Greece

## Η ιατρική μεσαιωνική σχολή του Σαλέρνο

Μ. Μυρωνίδου-Τζουβελέκη, Κ. Καλούσης, Κ. Βασιλειάδου

Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιάσει τη διδασκαλία της Ιατρικής Σχολής του Σαλέρνο, τους σημαντικότερους εκπροσώπους της και τους τομείς στους οποίους διακρίθηκαν, καθώς και τις πρωτοποριακές μεθόδους αναισθησίας που πρωτοεφαρμόστηκαν. Η διάρκεια της λειτουργίας της Σχολής του Σαλέρνο διαιρείται σε τέσσερις περιόδους, που εκτείνονται χρονικά από το 1000 ως το 1811 και χαρακτηρίζονται από την ανάδειξη ση-

μαντικών εκπροσώπων, όπως τον Κωνσταντίνο τον Αφρικανό, τον Maestro Salerno, τον Rogerius Salernitanus (Ρογήρος του Σαλέρνο) και τον Matteo Silvatico. Η συνεισφορά του καθενός υπήρξε ιδιαίτερα σημαντική στην εξέλιξη της χειρουργικής, της αναισθησίας, της οφθαλμολογίας και της γενικότερης πρόληψης με σκοπό την απόκτηση καλύτερης υγείας.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 74 - 78.

Η Σχολή του Σαλέρνο στην Ιταλία αποτελεί μια από τις σημαντικότερες Σχολές στην ιστορία της Ιατρικής και τον πιο λαμπρό θεσμό του Μεσαίωνα, όπου συνδυάστηκαν όλες οι ιατρικές πρακτικές που ήταν γνωστές μέχρι εκείνη την περίοδο. Η πρώτη μαρτυρία ύπαρξής της χρονολογείται στον 9<sup>ο</sup> αιώνα. Ήδη από τους πρώτους αιώνες του Μεσαίωνα, η Δυτική Ευρώπη, ταλαιπωρημένη από τις εισβολές βαρβάρων και από τους πολέμους, παρουσίαζε εικόνα πολιτιστικής κατάπτωσης. Εκείνη την περίοδο η άσκηση της ιατρικής ήταν περιορισμένη στα μοναστήρια και αποτελούσε πρωτοβουλία των μοναχών, οι οποίοι προετοίμαζαν στα εργαστήριά τους διάφορα φάρμακα με βάση τα βότανα που καλλιεργούσαν στους αήπους τους. Οι λίγες υπάρχουσες Ιατρικές Σχολές ήταν ένα είδος εργαστηρίων, απαρτιζόμενες από ένα δάσκαλο χωρίς επίσημη αναγνώριση ιατρού και τους μαθητές του, οι οποίοι προσελκύονταν από τη φήμη του.

Οι συνθήκες ιδρύσεως της Σχολής του Σαλέρνο δεν είναι γνωστές<sup>1</sup>. Ο θρύλος ωστόσο αναφέρει, ότι η δημιουργία της οφείλεται στη συνάντηση τεσσάρων ιατρών, του Λατίνου Σαλέρνο, του Έλληνα Πόντου, του Εβραίου Ελίνο και ενός

Αραβα, που αναζητούσαν έναν τόπο κατάλληλο για να ανταλλάξουν τις γνώσεις τους και τις διαφορετικές τους εμπειρίες, ώστε να θέσουν τις βάσεις για την εξέλιξη της ιατρικής<sup>2</sup>. Η πόλη αυτή ήταν το Σαλέρνο, της οποίας το θερμό κλίμα, τα βουνά, η αφθονία του νερού και η γονιμότητα των κάμπων της, επέτρεψαν στους ιατρούς να φέρουν και να καλλιεργήσουν σπόρους εκατό βιτάνων από τη Φοινίκη και την Αραβία και να ιδρύσουν την Scuola Salernitana. Αυτός ο θρύλος παριστάνει προφανώς τη συνολική προσπάθεια Αράβων και Εβραίων ιατρών, που ασκούσαν ιατρική στην Ιταλία και τις επιδράσεις των ελληνικών σχολείων της κάτω Ιταλίας και της Αιγύπτου και των μοναχών της Δυτικής Ευρώπης, που συγχωνεύτηκαν και συνδυάστηκαν ώστε να προκύψει μια νέα ιατρική με λαϊκό χαρακτήρα, που αποδεσμεύτηκε από τη μοναστηριακή ιατρική του Μεσαίωνα<sup>3</sup>. Η Σχολή του Σαλέρνο εξελίχτηκε σε λαϊκό οργανισμό στον οποίο οργάνωνταν τριάντα καθηγητές, από τους οποίους μόνο οι επτά ανήκαν στον κλήρο<sup>1</sup>.

Η Ιπποκρατική επίδραση στη Σχολή ήταν καθοριστική και για αυτό ονομάστηκε Ιπποκρατική Πολιτεία (Civitas Hippocratica) και ο σύλλογος των

καθηγητών Ιπποκρατικό Κολέγιο (Collegium Hippocraticum)<sup>1</sup>. Η διάρκεια της λειτουργίας της Σχολής διαιρείται σε τέσσερις περιόδους: α) από τις απαρχές ως το 1000 μ.Χ. β) η περίοδος του Κωνσταντίνου του Αφρικανού (12<sup>ος</sup> αιώνας) γ) η περίοδος της δημιουργίας των χειρουργικών σχολών (13<sup>ος</sup> αιώνας) δ) η παρακμή (από τον 14<sup>ο</sup> αιώνα ως το 1811)<sup>2</sup>.

## Η ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Από την πρώτη περίοδο, κατά την οποία η Σχολή του Σαλέρνου ξεκινά να γίνεται γνωστή σε όλη τη Δυτική Ευρώπη ως σημείο αναφοράς πρακτικής ιατρικής, ξεχωρίζει ο Alfano από το Σαλέρνο, μοναχός του Μοντεκασίνο και έπειτα αρχιεπίσκοπος του Σαλέρνο, συγγραφέας πολυάριθμων δοκιμών μεταξύ των οποίων το *De quattor humoribus* και το *De quibus*, που είναι και τα πιο γνωστά<sup>4</sup>. Το όνομα της Trotula di Ruggero, αν και ευρύτατα γνωστό ιδιαίτερα στη Νότια Ιταλία, είναι αμφιλεγόμενο. Από μερικούς θεωρείται φανταστικό πρόσωπο<sup>1</sup>, ενώ για άλλους υπήρξε μια γυναίκα, που κατέλαβε έδρα για να διδάξει μαθήματα ιατρικής. Λέγεται, ότι ασχολήθηκε κυρίως με τη μελέτη του γυναικείου οργανισμού στις διάφορες φάσεις της ζωής του<sup>11</sup>. Από το έργο της έχουν διασωθεί δύο αποσπάσματα, που πιθανά αποτελούσαν ένα ενιαίο έργο, τα «Περί των νοσημάτων των γυναικών και της θεραπείας τους» (*De mulierum passionibus*) και «Περί φροντίδας της ομορφιάς» (*De aegritudinum curatione*), γραμμένα στο τέλος του ενδέκατου αιώνα, που πραγματεύονται τους ομομήτρους πολύποδες καθώς και την υγιεινή και τη διατροφή, που πρέπει να προσλαμβάνει μια έγκυος για ομαλότερη κύηση<sup>4</sup>. Περιγράφεται ο τοκετός και η φροντίδα των νηπίων αλλά και άλλα ιατρικά θέματα, όπως η επιληψία και οι παθήσεις οδόντων και ούλων.

## Η ΔΕΥΤΕΡΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Η δεύτερη περίοδος χαρακτηρίζεται από την παρουσία του Κωνσταντίνου του Αφρικανού (1020-1087)<sup>4</sup>, ενός ταλαντούχου και ευφυούς Άραβα, ο οποίος είχε γεννηθεί στην Καρχηδόνα, είχε ταξιδέψει στη Μεσόγειο κι επειδή κατηγορήθηκε για μαγεία λόγω των αλχημιστικών ενασχολήσεών του, υποχρεώθηκε να αφήσει τη χώρα του καθώς κινδύνευε να δολοφονηθεί από τους συμπατριώτες του και να κατευθυνθεί προς τη Νότια Ιταλία και τελικά στο μοναστήρι του Μοντεκασίνο, όπου χρή-

στηκε μοναχός. Σημαντικότατες στο Μοντεκασίνο υπήρξαν οι μεταφράσεις του πολυάριθμων δοκιμών από τα αραβικά, που διαδόθηκαν γρήγορα στα ιατρικά πανεπιστήμια, που μόλις είχαν γεννηθεί. Μετέφρασε πλήθος έργων του Ιπποκράτη και του Γαληνού, όπως τους «Αφορισμούς», το «Προγνωστικόν» και τα «Περί Διαίτης», που έγιναν κληρονομιά της Σχολής του Σαλέρνου και βάση της διδασκαλίας της. Τα έργα πραγματεύονταν την ανατομία, την ιατρική πρακτική, τη χειρουργική και τη γενική ιατρική. Ως προς την τελευταία, η Σχολή με τα δόγματά της, δίνοντας λύσεις για κάθε ασθένεια και προτείνοντας κανόνες για μια υγιή ζωή, απαρνιέται το μεσαιωνικό φανατικό μυστικισμό, που απαιτούσε την αποχή από το κρέας και από οποιαδήποτε ευχαρίστηση θα μπορούσε να κάνει τη ζωή πιο όμορφη και συνιστούσε την με μέτρο απόλαυση όλων των επίγειων αγαθών.

Εξίσου σημαντική αυτή την περίοδο είναι η παρουσία του φιλελεύθερου και καλλιεργημένου αυτοκράτορα Φρειδερίκου του 2<sup>ου</sup>, ο οποίος με ένα εκτεταμένο διάταγμα (1224), καθόριζε, ότι έπρεπε να εξασκούν την ιατρική μόνο αυτοί που ήταν σε θέση να παρουσιάσουν ένα δίπλωμα αυτής της Σχολής, που προϋπέθετε τρία έτη προπαρασκευαστικών σπουδών, πέντε έτη σπουδών ιατρικής με δύο συμμετοχές σε εξετάσεις και ένα έτος πρακτικής<sup>4</sup>. Η άδεια ασκήσεως της ιατρικής παρεχόταν από τον ίδιο τον αυτοκράτορα ή τον αντιπρόσωπό του και αποσκοπούσε στην ανύψωση του επιπέδου της ιατρικής και του κύρους των ιατρών καθώς και στη μείωση του αριθμού των αγυρτών. Η διάταξη του Φρειδερίκου του 2<sup>ου</sup> ήταν μια από τις πρώτες ευρωπαϊκές πρωτοβουλίες, που προσπάθησε να ρυθμίσει από την πλευρά του κράτους την εξάσκηση της ιατρικής τέχνης. Επέβαλε πρώτος την καύση των πτωμάτων και κατέστησε υποχρεωτική για τους χειρουργούς τη μελέτη της ανατομίας.

**Πρώτες μορφές αναισθησίας:** Ο άνθρωπος που χαρακτηρίζει αυτή την περίοδο είναι ο Maestro Salerno, δάσκαλος και πρόεδρος της Scuola Salernitana από το 1140 ως το 1166<sup>5</sup>. Η επιθυμία του να μετριάσει τον πόνο στις χειρουργικές επεμβάσεις ήταν έντονη και έτσι ασχολήθηκε με το να παρέχει αναισθητικά μέσα. Στο δοκίμιο *Catholica* είναι σημαντική η αναφορά στο αποσταγμένο νερό και στη χρήση του βρασιμένου λαδιού με το βότανο ήρα, που προκαλεί αναισθησία του χειρουργημένου μέλους κατά την επέμβαση.

### Η ΤΡΙΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Η τρίτη περίοδος ξεκινά τον 13<sup>ο</sup> αιώνα και τελειώνει τον 14<sup>ο</sup>. Η περίοδος αυτή σηματοδοτείται από τη γέννηση άλλων Σχολών και ιατρικών πανεπιστημάτων, που συνεισφέρουν στην μετρίαση της λάμψης τη Σχολής του Σαλέρνο. Το 1252, ο Κορδάδο, συνεχιστής του Φρειδερίκου του 2<sup>ου</sup>, προσπάθησε να μεταφέρει την έδρα του πανεπιστημίου από τη Νάπολη στο Σαλέρνο, αλλά χωρίς επιτυχία. Ωστόσο, παρόλο που τείνουμε προς την παρακμή της Σχολής, δύο νεωτεριστικά στοιχεία της, της προσδίδουν τη χαμένη λαμπρότητά της:η πρόληψη και η χειρουργική.

**Πρόληψη και χειρουργική:** Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της Σχολής ήταν, ότι ασχολήθηκε με την πρόληψη, που μέχρι τότε ήταν άγνωστη. Η πρόληψη βασιζόταν σε μεγάλο βαθμό στη διατροφή. Η Σχολή συνέστηνε να καταναλώνονται αφεψήματα και μικρά γεύματα σε τακτά χρονικά διαστήματα στη διάρκεια της ημέρας. Άλλη μεγάλη καινοτομία ήταν ότι οι ιατροί της Σχολής συζητούσαν με τους μαθητές τους για την υγεία των ασθενών τους, προσθέτοντας στην απλή θεωρία πολλή πρακτική. Οι ιατροί της Σχολής του Σαλέρνο είχαν εξαιρετικές γνώσεις ανατομίας, που τους επέτρεπαν να βρίσκουν τις κατάλληλες θεραπείες πολλών ασθενειών.

Εξαιρετική είναι η χειρουργική της Σχολής του Σαλέρνο. Υπήρχαν χειρουργοί ικανοί να πραγματοποιούν τρυπανισμούς και ανατάξεις των καταγμάτων του κρανίου και να ράβουν φλέβες με νήματα από μετάξι. Τα τρυπάνια που χρησιμοποιούσαν είχαν ξύλινη λαβή και αιχμηρό άκρο από σκληρό υλικό, συνήθως το δόντι κάποιου ζώου ή κατάλληλα κατεργασμένη πέτρινη αιχμή. Συνηθισμένο ήταν επίσης το τόξο τρυπανισμού, που σχηματίζόταν από μία σκληρή ξύλινη λαβή γύρω από την οποία τυλιγόταν δερμάτινη χορδή. Ο θεραπευτής τοποθετούσε το αιχμηρό άκρο της λαβής στο κρανίο και κρατώντας το άλλο άκρο σταθερό, περιέστρεφε το τρυπάνι με τη βοήθεια της χορδής.

Ο Rogerius Salernitanus, υπήρξε ο ιδρυτής της χειρουργικής του Σαλέρνο, την εποχή που άλλοι η τέχνη αυτή εξασκούνταν με μέσα αποκλειστικά εμπειρικά. Πρώτος από όλους, περιγράφει εγχειρήσεις κήλης, θυρεοειδεκτομής και εξαιρέσεως λίθων της κύστεως και της εντερορροφής, όπου με λεπτότατη βελόνα και μεταξωτή κλωστή ράβει το κατεστραμμένο έντερο, ενώνοντας τα άκρα του πάνω σε λεπτότατο ασυμπαγές κυλινδρικό

σωλήνα αφορούσιας. Με μέθοδο πρωτοποριακή για την εποχή εφαρμόζει τρυπανισμούς κρανίου με ουσίες όπως όπιο, υοσκύαμο, μανδραγόρα, κώνειο και κισσό, που εξάγονται από αναισθητικούς σπόργοντας με την επωνυμία Spongia somnifera και που είχε αναφέρει στο περίφημο «Αντιδοτάριον» ο Nicolaus Salernitanus το 1035 και δίνει συμβουλές για τη θεραπεία της βρογχοκήλης με τη βοήθεια σφουγγαριών και φυκιών που εμπεριέχουν ιώδιο<sup>6</sup>. Το έργο που έκανε ευρύτερα γνωστό το όνομα του Rogerius, είναι το *Practica* ή *Chirurgia* και το δοκίμιο *De flebotomia*<sup>7</sup>. Σε αυτά παρέχει διδασκαλίες άξιες προσοχής, ειδικά στις μεθόδους θεραπείας της κήλης, των συριγγίων και της εξαγωγής νεκροβιοτικού υλικού από τα τραύματα. Η επέμβαση της κήλης, όπου ο ασθενής τοποθετείται σε πλάγια θέση, μέθοδος που εφαρμόζεται και σήμερα και οι επεμβάσεις στην περιοχή του θώρακα και των πνευμόνων, που δεν είχαν εφαρμοστεί ποτέ στο παρελθόν, είναι οι καινοτομίες στις οποίες διαφαίνεται η αποδέσμευση αυτών των ιατρών από τις κλασικές πηγές. Αξιοσημείωτες είναι επίσης οι συμβουλές για τα τραύματα της κεφαλής, όπου εργάζεται με ιδιαίτερη σύνεση, κυρίως αν υπάρχει τραύμα στις μήνιγγες<sup>8</sup>. Όταν η περίσταση απαιτεί να διευρύνουν τα τραύματα, να αφαιρέσουν θρυμματισμένα οστά ή όγκους που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, προτείνει να χρησιμοποιηθεί το τρυπάνι. Υποστηρίζει, ότι «αν το τραύμα είναι στενό πρέπει να το μεγαλώσουμε, ώστε το αίμα ή άλλη αυτία να μην το εμποδίζει. Αμέσως μετά κοντά στο τραυματισμένο τμήμα με ένα τρυπάνι ή με ένα σιδερένιο όγκανο, από τη μια ως την άλλη πλευρά του τραύματος γίνονται όσες οπές κρίνονται απαραίτητες. Στη συνέχεια, με μια σπάτουλα γίνονται τομές από τη μια ως την άλλη πλευρά του κρανίου, έτοι ώστε να μπορεί να βυθιστεί ένα λεπτότατο μεταξωτό πανί και να αφαιρείται η σήη που σχηματίζεται στον εγκέφαλο». Οι μεταφρασμένοι στίχοι που ακολουθούν είναι σχετικοί με τη φλεβοτομία:

«Αφού αφαιρεθεί το αίμα ο ασθενής πρέπει να μείνει ξύπνιος για έξι ώρες, έτοι ώστε οι ανάσες του ύπνου να μην επηρεάσουν το ευαίσθητο σώμα. Για να μην τραυματιστούν τα νεύρα, η τομή δεν πρέπει να είναι βαθιά. Με την εξαγωγή του αίματος ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει τροφή. Πρέπει να αποφευχθούν οι γαλακτοκομικές τροφές, ακόμη και σε ελάχιστη ποσότητα και πρέπει να προσέξει τι θα πιει».

(Estratto il sangue è d' uopo vegliare per sei ore

*affinché i vapori del sonno non offendano il sensibile corpo. Perché i nervi non siano lesi il taglio non sia profondo, cavato il sangue subito non prenderai cibo. Conviene evitare cibi preparati con latte anche in minima parte e chi dalla vena il sangue ha estratto si guardi dal bere)<sup>9</sup>.*

Ο Rogerius έγραψε και το πιο γνωστό δοκίμιο της Σχολής του Σαλέρνο, το *Regimen Sanitatis* (Σαλέρνειο Σύνταγμα Υγείας)<sup>1</sup>, ένα έργο σε στίχους διατνεόμενους από Ιπποκρατική αντιληφθη, όπου είναι συγκεντρωμένοι οι κανόνες υγειεινής που υπαγορεύονται από τη Σχολή. Το δοκίμιο λαμβάνει υπ' όψιν εξωτερικούς παράγοντες ως προς το σώμα, όπως το κλίμα, τη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα και τα θαλασσινά μπάνια, που πρέπει να ελέγχονται με σκοπό να διατηρηθεί μια καλή υγεία και κατά συνέπεια μια μακρόχρονη ζωή. Αξιοσημείωτη είναι η γνώση των ιατρικών βιτάνων. Ανάμεσα σε αναρίθμητα παραδείγματα, που δίνονται σε αυτό το έργο, μπορούμε να αναφέρουμε τον ύσσωπο ενάντια στη βρογχίτιδα, το πήγανο για την όραση και το σπαθόχαρτο ως αντιευματικό. Χαρακτηριστικές είναι επίσης οι συμβουλές που δίνει για τις μεθόδους αναισθησίας κατά τη διάρκεια επέμβασης του ήπατος, του εντέρου ή των αιμορροϊδών:

«Για τις αιμορροϊδες, ψήνετε στη φωτιά ένα κρεμμύδι, το οποίο τοποθετείται πάνω στο τραύμα για να μειωθεί ο πόνος. Αν το ήπαρ έχει φλεγμονή, τοποθετεύοντας πίτουρο και σιτάρι ο πόνος θα μειωθεί. Θεραπεία αποτελεσματική είναι επίσης ο ζωμός κοτόπουλου, ψαριού και οσπρίων με πολυπόδιο. Αν το έντερο πονάει, αυτά τα βότανα πρέπει να διαβάσετε: φλησκάνι, κενταύριον, φύγανη, αλάτι, βρωμή και ρόδα ψημένα σε καντό κρασί ή τοποθετείστε στα σπλάχνα ζεστή πέτρα».

(*Per le emorroidi si cuoca sul fuoco una cipolla, si pone sulla ferita, e subito il dolore è alleviato. Se il fegato è infiammato applicandovi crusca e solastro pestati subito l' infiammazione sarà attenuata. Il brodo di gallo, di pesce e di legume col polipodio è cura molto efficace. Se l' intestine duole queste erbe sopra vi ligherai: puleggio, centaurea, oregano, sale, avena, rose cotte in forte vino e crusca oppure ponì sulle visceri caldo mattone)*<sup>10</sup>.

Τον 13<sup>ο</sup> αιώνα, όταν στο Σαλέρνο μελετούνται οι βασικοί κανόνες χειρουργικής διδασκαλίας που κωδικοποιούνται από τον Rogerius και από τον μαθητή του Ronaldo di Parma, καθηγητή στη Μπολόνια, η χειρουργική αποτελεί πια επίσημο τμήμα του βιογραφικού του ιατρού του Σαλέρνο. Αυτοί οι

δύο δάσκαλοι χρησιμοποιούσαν την πρακτική χειρουργική ως θεραπεία, για να επιλύσουν συγκεκριμένες κλινικές περιπτώσεις και δεν περιορίζονταν μόνο στην περιγραφή της επέμβασης, αλλά έλεγχαν όλα τα συμπτώματα και ασχολούνταν με την πρακτική μόνο μετά τη διάγνωση.

**Οφθαλμολογία:** Η πρακτική χειρουργική γνώρισε πρόσδοτο στον οφθαλμολογικό τομέα, χάρη στις μελέτες του Benvenuto Goffredo, που έζησε στο δεύτερο μισό του 13<sup>ου</sup> αιώνα, συγγραφέα του σημαντικότερου δοκίμου οφθαλμολογικής χειρουργικής της εποχής, του *De arte probatissima oculorum*. Περίπου είκοσι χρόνια νωρίτερα ένας άλλος εκπρόσωπος της οφθαλμολογίας, ο Davide Armenio, υπήρξε συγγραφέας του *Tractatus de Oculis Accanamusali*, που για πολλά χρόνια θεωρούνταν έργο του Άραβα Amar Al Maousili<sup>7</sup>. Στο χειρόγραφο VIII G100, που σώζεται στην Εθνική Βιβλιοθήκη της Νάπολης, διατηρείται μια σπάνια εικονογραφημένη παράσταση των οργάνων, που χρησιμοποιούνταν στη χειρουργική οφθαλμολογία του Σαλέρνο. Τα όργανα που παρουσιάζονται με τρόπο ακριβή και σαφή, συνοδεύονται από συγκεκριμένες ενδεξεις της χρήσης τους. Πρόκειται για φαλίδια, βελόνες, γάντζους, κοπίδια και εργαλεία καυτηριασμού για την αφαίρεση του καταρράκτη, των συριγγίων των δακρυϊκών αδένων και των κυστών του κερατοειδούς.

## Η ΤΕΤΑΡΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Η τελευταία περίοδος λειτουργίας της Σχολής του Σαλέρνο, που οδηγεί στην παρακμή της, παρουσιάζει μόνο το όνομα του Matteo Silvatico, ιατρού επιστημονικού κύρους που συνέθεσε το *L' opus pandectarum medicinae*. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από την προσπάθεια των ιθυνόντων του Σαλέρνο να κρατήσουν στην πόλη τους άτομα κύρους και επιστημονικής κατάρτισης, γεγονός που δεν επιτυγχάνεται, καθώς οι νέες πανεπιστημιακές Ιατρικές Σχολές, ελκύουν το ενδιαφέρον τους. Έτσι, η Σχολή σταματά να λειτουργεί το 1811, έχοντας όμως συνεισφέρει στην πρόσδοτο της επιστήμης.

## ΣΧΟΛΙΟ

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε, πως στη σκοτεινή περίοδο του Μεσαίωνα η Σχολή του Σαλέρνο αποτελεί το πρώτο λαϊκό πανεπιστήμιο, με την έννοια, ότι αποτέλεσε τον πρόδρομο των πραγματικών μετέπειτα πανεπιστημίων και ότι αποτέλεσε τόπο πολυεθνικής δραστηριότητας και συνεργα-

σίας. Έχει να επιδείξει πρωτοπόρους ιατρούς, επιστημονικά καταρτισμένους και απομακρυσμένους από προλήψεις και δεισιδαιμονίες και καινοτομείς προτείνοντας νεωτεριστικές μεθόδους αναισθησίας και χειρουργικής, άλλα και απλές συμβουλές για μια μακρόχρονη ζωή. Η διδασκαλία της Σχολής του Σαλέρνο αποτέλεσε μια πρώτη βάση στην οποία στηρίχτηκαν οι Ιατρικές Σχολές του Παρισιού, του Μονπελλιέ και της Μπολόνιας, καθώς και οι μετέπειτα επιστήμονες, στην προσπάθειά τους να διευρύνουν τις ιατρικές τους γνώσεις και να καταστήσουν την ιατρική σημαντική επιστήμη.

### ABSTRACT

**Mironidou-Tzouveleki M, Kalousis K, Vasiliadou K.**  
**The medieval Medical School of Salerno. Hell Iatr**  
**2006, 72: 74-78.**

The aim of this article is to present the Medical School of Salerno, its' most important faculty representatives and the sectors in which they were distinguished, as well as the innovative methods of anaesthesia they applied. The duration of function of the Medical School of Salerno is divided into four periods that extend chronologically from 1000 to 1811 A.D. and are characterized by important representatives, such as Costantino l' Africano, Maestro Salerno, Rogerius Salernitanus and Matteo Silvatico. Their contributions were extremely important to the development of surgery, of anaesthesiology, of ophthalmology and of general prevention measures for maintaining good health.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Λασκαράτος Ι. Ιστορία της Ιατρικής, τόμος 1ος, Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 2002.
2. Del Guizo M. Documenti inediti della scuola medica sa-

lernitana: Memoria letta nella R. Accademia, medico-chirurgia di Napoli, Napoli: Stabilimento tipografico A. Tocco, 1888.

3. Ackerknecht EH. Ιστορία της Ιατρικής, Αθήνα: Εκδόσεις Μαραθιά, 1998.
4. Volpe R. Las societas medicorum di Salerno e i trattati di medicina dei secoli 11 e 13. Contributo allo studio dei manoscritti universitari del medioevo di Leopoldo Cassere, Salerno, 1950.
5. Angelluzzi G. Intorno ad alcuni maestri della scuola salernitana del 12 e 13 secolo: lettera all' egregio uomo Emmanuele Rocco, Napoli: Stamperia strada salvatore, 1853.
6. Musitelli S. Alle origini del regimen sanitatis, Salerno: Collana quaderni salernitani, 1967.
7. Henschel G, Daremberg C, De Renzi S. Collectio Salernitana, ossia documenti inediti e trattati di medicina appartenenti alla scuola medica salernitana, Napoli: Tipografia del Filiatre Sebezio, 1852.
8. Sinno A. Traduzione e note di regimen sanitatis flos medicinae scholae salerni, Salerno: Ente provinciale per il turismo, 1941.
9. Barbensi G. Cura di regimen sanitatis salernitanum, Firenze: Leo S. Olschki, Stampa, 1947.
10. Olivieri B. Su una nuova traduzione del regimen salernitanum, Salerno: tipografia Jovane, 1968.
11. Castiglioni A. Ιστορία της Ιατρικής, τόμοι 1-2, Αθήνα: Εκδόσεις Μινώταυρος, 1961.

### Αλληλογραφία:

Μ. Μυρωνίδου-Τζουβελέκη  
 Κομνηνών 4  
 570 10 Φίλυρο  
 Θεσσαλονίκης

### Corresponding author:

M. Mironidou-Tzouveleki  
 4, Komninos Str.  
 570 10 – Filyro  
 Thessaloniki  
 Greece

## ΒΙΒΛΙΟΓΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

### Μιλώντας με τον άρρωστο

A. Παπαγάλλης

Εκδότης: University Studio Press.

Είναι γνωστό ότι οι γιατροί δεν έχουν ποτέ διδαχθεί ούτε τα στοιχειώδη για τον τρόπο προσέγγισης και επαφής με τον ασθενή, και όσοι έχουν μια έμφυτη τέτοια ικανότητα, το πιο συχνό είναι ότι από έλλειψη χρόνου δεν μπορούν τελικά να το πετύχουν. Το βιβλίο αυτό έχει κάτι το ασυνήθιστο: ενώ είναι γραμμένο από γιατρό, δεν ασχολείται με τη νόσο αλλά με τον άνθρωπο που νοσεί και πιο ειδικά με τον τρόπο προσέγγισής του.

Διαβάζοντας το βιβλίο αυτό θα μυηθούμε, χωρίς να κοπιάσουμε, με τον τρόπο πλησιάσματος του ασθενούς. Στο πρώτο κεφάλαιο των εισαγωγικών εννοιών θα μάθουμε αυτονόητα πράγματα, που ποτέ δώμας δεν τα είχαμε σκεφθεί: «Η ποιότητα της επικοινωνίας είναι ένα από τα κριτήρια με τα οποία οι ασθενείς κρίνουν τους γιατρούς... και η κακή επικοινωνία έχει αναγνωρισθεί ως αιτιολογικός παράγοντας σε περισσότερες από το 25% των μηνύσεων εναντίον τους», αλλά και θα προβληματισθούμε στην προσπάθεια να κατανοήσουμε την «συναισθηματική ισότητα, που αποτελεί μια ισορροπία ανάμεσα στην εμπλοκή και την απόσπαση» από τα προβλήματα του ασθενούς. Στο δεύτερο κεφάλαιο ο συγγραφέας μας εισάγει σε δύσκολες εννοιες από την ψυχολογία της επικοινωνίας: αναλύει τις διαφορετικές προσεγγίσεις στην επικοινωνία με τον ασθενή και τη λήψη αποφάσεων, τους ψυχολογικούς μηχανισμούς άμυνας που αναπτύσσουν οι ασθενείς και τους τρόπους που ελέγχουν τις αντιδράσεις τους έναντι της νόσου. «Για να είναι αποτελεσματική η επικοινωνία πρέπει ο γιατρός να λαμβάνει υπόψη του όλους αυτούς τους παράγοντες και να είναι αρκετά ευέλικτος...».

Ακολουθεί μια ανάλυση των βασικών αρχών της κλινικής επικοινωνίας, όπου, με εξαιρετικά εύληπτο τρόπο, παίρνουμε μαθήματα κοινωνιολογίας, αλλά και μικρών τεχνασμάτων επαφής: «...η επαφή των ματιών σημαίνει ότι δεν έχουμε να κρύψουμε τίποτε...». Μαθαίνουμε για την ικανότητα της ενεργητικής ακρόασης, για τη γλώσσα του σώματος, αλλά και για τη λήψη του ιστορικού. Μετά από την εξέταση, πρέπει να δώσουμε στον



ασθενή κλινικές πληροφορίες «ο ασθενής θέλει να μάθει τέσσερα πράγματα: το όνομα της αρρώστιας, την εντόπιση της, την πιθανή πρόγνωση και την απαραίτητη θεραπεία». Ποιός πρέπει να δώσει τις πληροφορίες, ποιός και πώς θα αναγγείλει τις δυσάρεστες ειδήσεις, πόσα θα πούμε στον άρρωστο, «όταν δίνουμε ένα δυσάρεστο νέο πρέπει να είμαστε προετοιμασμένοι να προσφέρουμε και την ελπίδα», κι ακόμη «ο ασθενής πρέπει να πάρει και ένα ακόμη μήνυμα, ότι η πόρτα της επικοινωνίας θα είναι πάντα ανοικτή».

Στη συνέχεια υπάρχει ένα πλέον εξειδικευμένο κεφάλαιο, που αφορά στην επικοινωνία με παιδιά και εφήβους ασθενείς, ενώ ακολουθεί μια εξαιρετικά χρήσιμη και πρακτική ανάλυση του τρόπου χειρισμού των συγγενών, από τη λήψη πρόσθετων πληροφοριών ως το θέμα των «συνωμοσιών σιωπής» μπροστά στην δύσκολη αλήθεια, αλλά και στο «πολλοί συγγενείς-πολλές απόψεις». Ακόμη, θίγονται τα προβλήματα της αντιμετώπισης άδικου θυμού και παραπόνων και ιδίως μετά από έναν θάνατο. Το επόμενο κεφάλαιο αφορά στην επικοινωνία με τους συναδέλφους άλλων ειδικοτήτων, ενώ το τελευταίο περιέχει χρήσιμα αποσπάσματα από τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας, που αναφέρονται στην υποχρέωση του ιατρού για ενημέρωση και πληροφόρηση, στο ιατρικό απόρρητο, στην ενημέρωση και συναίνεση του ασθενούς, στη διενέργεια ιατρικών πράξεων χωρίς συναίνεση, στη συμμετοχή των ασθενών σε

πειραματικές εργασίες και στο χειρισμό ατόμων με μειωμένη ικανότητα για δικαιοπραξία.

Τέλος, αντί επιλόγου, παραθέτει αυτούσιες μερικές συμβουλές από μια ειδική εκπαιδεύτρια σε θέματα επικοινωνίας ιατρού-ασθενούς, που μπορούν να συνοψισθούν με τις λέξεις «κατανόηση, ενεργητική ακρόαση, μη λεκτική επικοινωνία, σιωπή, απλή γλώσσα, ερωτήσεις, ανακεφαλαίωση», με τελικό συμπέρασμα την αναγνώριση της άμεσης ανάγκης για επαρκή εκπαίδευση του ιατρού.

Το βιβλίο είναι γραμμένο σε απλή και γλαφυρή γλώσσα και παρά το ότι έχει αρχετά αποσπάσματα από άλλα, όμοιου περιεχομένου, συγγράμματα, αυτά είναι με τόση τέχνη ενσωματωμένα στο κείμενο, ώστε μόνο η πλάγια γραφή τους ή τα εισαγωγικά υπενθυμίζουν την προέλευσή τους, χωρίς καθόλου η ανάγνωσή τους να κουράζει τον

αναγνώστη. Εξάλλου, από το εξώφυλλο ακόμη, τονίζεται η επικοινωνία με τη γλώσσα του σώματος και η προσπάθεια του ιατρού να προσεγγίσει και να εισχωρήσει στην ψυχική σφαίρα του ασθενούς, χωρίς να διαταράξει τα ενδότερα της. Το μικρό του σχήμα και το μαλακό του εξώφυλλο διευκολύνουν και πρακτικά την ανάγνωση, που όταν αρχίσει κυριολεκτικά απορροφά τον αναγνώστη-ιατρό διαμιας, μέχρι την τελευταία σελίδα. Και τότε, στο τέλος, συνειδητοποιεί πόσα λίγα δυστυχώς από αυτά κάνει κάθε μέρα, αλλά και πόσο εύκολα, τουλάχιστον μερικά από αυτά, μπορούν να γίνουν ώστε να αισθάνεται πρώτα ο ίδιος πολύ καλύτερα απέναντι στο χρέος της επικοινωνίας προς τον ασθενή.

Κατερίνα Κοτζάμπαση  
Χειρουργός

## ΔΙΟΡΘΩΣΗ

Η Σύνταξη εκφράζει τη λύπη της για το ότι στο 4ο τεύχος του 2005, στην εργασία με τίτλο «**Η σχέση φινίτιδας και άσθματος**», το όνομα του συγγραφέα Δ. Χλωρού αναφέρθηκε εσφαλμένα ως **Δημοσθένης** αντί του ορθού **Διαμαντής**.