



Τριμηνιαία Ιατρική Έκδοση
Εκδίδεται από το 1927 - Δ' Περίοδος Όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Έπαινος Ακαδημίας Αθηνών

Ιδιοκτήτης – Εκδότης
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 Θεσσαλονίκη
Στοιχειοθεσία – Εκτύπωση
UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη

Quarterly Publication
Official Journal of Thessaloniki Medical Society
First published in 1927 – Fourth period
Subscription rates (foreign countries) 60 Euro
Correspondence should be addressed to the Medical Society of Thessaloniki,
4, Dimosthenous Street, 546 24 Thessaloniki, Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Πρόεδρος Θ. Γερασιμίδης
Α' Αντιπρόεδρος Π. Νικολαΐδης Β' Αντιπρόεδρος Α. Κώτσης
Γεν. Γραμματέας Γ. Ηλονίδης
Ταμίας Α. Καμπαρούδης Ειδ. Γραμματέας Κ. Κοτζάμπαση
Έφορος Στέγης Α. Δρεβελέγκας Έφορος Βιβλιοθήκης Θ. Δαρδαβέσης
Μέλη Κ. Ράμμιος, Γ. Καπετάνος, Ν. Καρατζάς
Αναπλ. Μέλη Χ. Αηδονόπουλος, Α. Δούμας, Χ. Παπανικολάου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος
Μ. Σιών
Επίτιμος Διευθυντής Συντάξεως
Ν. Ασημήτης
Διευθυντής Συντάξεως
Μ. Σιών
Αναπλ. Διευθυντής Συντάξεως
Κ. Καλλαράς
Επίκουροι Συντάκτες
Θ. Δαρδαβέσης, Ε. Μανδαλά, Χ. Παπανικολάου
Επιμέλεια Αγγλικών Κειμένων
Μ. Αρμενάκα
Μέλη

Α. Αηδόνης, Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Σ. Αλεξίου-Δανιήλ, Κ. Ατματζίδης, Α. Δρεβελέγκας,
Χ. Ζαμπούλης, Χ. Καλέκου-Γρέκα, Α. Κώτσης, Π. Νικολαΐδης, Δ. Παπαδημητρίου, Κ. Ράμμιος, Μ. Τσολάκη

Ετήσιες Συνδρομές: Γιατροί μη μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης 50 Ευρώ
Μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης (Συνδρομή Εταιρείας και αποστολή περιοδικού) 60 Ευρώ
Φοιτητές Ιατρικής 30 Ευρώ, Ιδρύματα, Οργανισμοί κ.λπ. 50 Ευρώ, Συνδρομή εξωτερικού 60 Ευρώ

Υπεύθυνος τυπογραφείου: Λεωνίδας Α. Μιχάλης
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη
Αλληλογραφία, εργασίες για δημοσίευση
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Συντάξεως
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη
Εγγραφές, Εμβάσματα (συνδρομών), Διαφημίσεις
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 – Θεσσαλονίκη

Ελληνικη Ιατρικη

Τόμος 73 • Τεύχος 3
Ιούλιος – Σεπτέμβριος 2007

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	165	Οξειδωτική καταπόνηση και αθηροσκλήρωση <i>N. Κατσίκη, X. Μανές</i>
	177	Ουρικό οξύ – εχθρός ή φίλος; <i>X. Κυρπιζίδης, P. Γκελερής</i>
	184	Τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση ιχθυηρών που περιέχουν ισταμίνη <i>E. Οικονόμου, X. Παπαδοπούλου</i>
	194	Απογαλακτισμός από το μηχανικό αερισμό <i>K. Κατσανούλας, E. Μουλούδη</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	214	Ο χρυσοτίλης (λευκός αμίαντος) δεν σχετίζεται με αυξημένη θνητιμότητα από κακοήθη νοσήματα <i>A. Σιχλετίδης, Δ. Χλωρός, Δ. Σπυράτος, A.-M. Χάιδιτς, I. Φουρκιώτου, M. Κάκονρα, Δ. Πατάκας</i>
	221	Η μικροβιακή μηνιγγίτιδα στη Β. Ελλάδα τη δεκαετία 1996-2005 <i>Φ. Καμάρια, Γ. Μακαβός, Φ. Τσαντεκίδου, Δ. Κολοκοτρώνη, A. Κανσονζίδου</i>
	227	Επίπτωση και αποτελέσματα από την αντιμετώπιση 192 περιπτώσεων αυτόματου πνευμοθώρακα σε Χειρουργική Κλινική <i>I. Προνσαλίδης, Δ. Παραμυθιώτης, K. Καποντζής, E. Παπαγεωργίου, E. Φαχαντίδης, Γ. Μεταξάς, X. Κοσμιδης, N. Χαρλαύτης</i>
	234	Υπερμικροσκοπικές μεταβολές του ηπατικού παρεγχύματος κυοφορούντων μυών και εμβρύων μυών της φυλής Balb/c μετά από «<i>in vivo</i>» χορήγηση φετινοϊκών και αντιφετοϊκών ουσιών <i>E.-N. Εμμανουήλ, E. Φράγκου, E. Νικολούσης, M.-E. Μάνθου, X. Λικάρτοης, S. Μασουρίδου, X. Γούλα, A. Μάνθος</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	243	Άτυπο πορφυρικό εξάνθημα κάτω άκρων μετά από λοίμωξη με PARVO-B19 <i>A. Αδαμίδου, A. Χατζηγηδήρογλου, Γ. Ντάιος, Φ. Ηλιάδης, A. Χατζηνικολάου, Δ. Καραμήτσος</i>
<i>Άρθρο σύνταξης</i>	247	Οξειδωτική καταπόνηση και αθηροσκλήρωση <i>B.G. Αθυρος</i>
<i>Βιβλιοπαρονσίαση</i>	249	
<i>Εις μνήμην</i>	251	

Helleniki Iatriki

Volume 73 • No 3
July – September 2007

Contents

<i>Brief reviews</i>	165	The role of reactive oxygen species in the molecular mechanisms of atherogenesis and destabilization of the atherosclerotic plaque. <i>Katsiki N, Manes Ch.</i>
	177	Uric acid – Friend or enemy? <i>Kirpizidis Ch, Geleris P.</i>
	184	Scombrotoxic (histamine) fish poisoning <i>Ikonomou EK, Papadopoulou ChV.</i>
	194	Weaning from mechanical ventilation. Guidelines and review of the literature <i>Katsanoulas K, Mouloudi E.</i>
<i>Investigative papers</i>	214	Crysotile (white asbestos) does not increase mortality from chest malignancies <i>Sichletidis L, Chloros D, Spyros D, Haidich A-M, Fourkiotou I, Kakoura M, Patakas D.</i>
	221	Bacterial meningitis in Northern Greece in the decade 1996-2005 <i>Kamaria F, Makavos G, Tsandekidou F, Kolokotroni D, Kansouzidou A.</i>
	227	Incidence and results from the treatment of 192 cases of spontaneous pneumothorax in a Surgical Department <i>Prousalidis J, Papamythiotis D, Kapoutzis K, Papageorgiou E, Fachantides E, Metaxas G, Cosmidis Ch, Harlaftis N.</i>
	234	Ultrastructural analysis of fetal and maternal liver parenchyma in Balb/c mice, after “in vivo” treatment with retinoids and antiretroviral agents <i>Emmanouil E.-N., Frangou H, Nikoloussis E, Manthou M.-E, Lycartsis Ch, Massouridou S, Goula Ch, Manthos A.</i>
<i>Case reports</i>	243	Atypical purpuric rash of lower extremities due to parvovirus B19 infection <i>Adamidou A, Xatzichidioglou A, Daiois G, Iliadis F, Chatzinikolaou A, Karamitsos D.</i>
<i>Special article</i>	247	Oxidative stress and atherosclerosis <i>Athyros V.</i>
<i>Book review</i>	249	
<i>In memoriam</i>	251	

Οξειδωτική καταπόνηση και αθηροσκλήρωση Συμβολή των δραστικών μορφών οξυγόνου στους μοριακούς μηχανισμούς αθηρογένεσης και αστάθειας της αθηρωματικής πλάκας

Νίκη Κατσίκη¹, Χρήστος Μανές²

¹ Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

² Διαβητολογικό Κέντρο, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η αθηροσκλήρωση αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε άντρες και γυναίκες, τόσο στις ανεπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Θεωρείται ότι είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση λιπιδίων εντός του αγγειακού τοιχώματος, με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών. Η οξειδωτική καταπόνηση αποτελεί μορφή χημικής διεργασίας, που προκαλείται από την παρουσία ιδιαίτερα μεγάλων συγκεντρώσεων δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Οι συγκεντρώσεις αυτές είναι αποτέλεσμα υπερπαραγωγής ή/και μείωσης της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού. Πολλοί συγγραφείς αναφέρουν την καίρια συμμετοχή των δραστικών μορφών οξυγόνου στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Πρόσφατα σημαντική πρόσδος έχει σημειωθεί στην κατανόηση των πολύπλοκων μοριακών μηχανισμών με τους οποίους οι δραστικές μορφές οξυγόνου και τα παράγωγά τους προκαλούν οξειδωτικές κυτταρικές

βλάβες που οδηγούν στην αθηρογένεση. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου οξειδώνουν τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL), γεγονός που θεωρείται απαραίτητο για την έναρξη και εξέλιξη της αθηρωματικής βλάβης. Επίσης, είναι πλέον αποδεκτός ο κυρίαρχος ρόλος των δραστικών μορφών οξυγόνου στις ενδοκυττάριες οδούς μεταβίβασης του σήματος που ρυθμίζουν την κυτταρική αύξηση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση, επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο τη γονιδιακή έκφραση στο αγγειακό τοίχωμα. Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τους μοριακούς μηχανισμούς δράσης των δραστικών μορφών οξυγόνου στη δημιουργία και ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και υπογραμμίζει τη σημασία της μέτρησης και παρακολούθησης των επιπέδων τους τόσο στην πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 165 - 175.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε άντρες και γυναίκες, τόσο στο λεγόμενο δυτικό κόσμο¹⁻³, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες⁴. Θεωρείται ότι είναι μια χρόνια φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος που αρχίζει ήδη από τα πρώτα χρόνια ζωής με τη μορφή πάχυνσης του έσω χιτώνα, ως αποτέλεσμα τοπικής συσσώρευσης και πολλαπλασιασμού μακροφάγων και λεύων μυϊκών κυττάρων⁵.

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA-American Heart Association) έχει καθιερώσει έξι στάδια για την ιστολογική κατάταξη της αθηρωματικής βλάβης, με βάση την κλινική επικινδυνότητά της, τα οποία περιγράφουν τη δημιουργία και εξέλιξη της^{5,6}. Οι αθηρωματικές αλλοιώσεις τύπου I και II παρατηρούνται ήδη στην παιδική και εφηβική ηλικία. Χαρακτηρίζονται, οι μεν τύπου I από αύξηση του αριθμού των μακροφάγων υπενδοθηλιακά και μετατροπή των τελευταίων σε

πλούσια σε λίπος αφρώδη κύτταρα (foam cells), οι δε τύπου II από τη δημιουργία των λιπώδων γραμμώσεων που αποτελούνται από στρώματα αφρώδων κυττάρων, εναποθέσεις λίπους στα λεία μυικά κύτταρα του έσω χιτώνα και μικρές εξωκυττάριες συσσωρεύσεις λίπους στην υπενδοθηλιακή στιβάδα. Οι αλλοιώσεις τύπου III είναι το ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ των αρχόμενων, ήπιων βλαβών και των προχωρημένων επικίνδυνων αθηρωματικών αλλοιώσεων. Τυπικά εντοπίζονται σε περιοχές προσαρμοστικής πάχυνσης (adaptive thickening) του έσω χιτώνα⁷ και χαρακτηρίζονται από την παρουσία αλλοιώσεων τύπου II μαζί με μεγάλες εξωκυττάριες εναποθέσεις λίπους. Οι βλάβες τύπου IV ορίζονται από την ανάπτυξη του λιπώδους πυρήνα (lipid core) και είναι γνωστές και ως αθήρωμα (atheroma). Θεωρούνται ως το πρώτο στάδιο προχωρημένης αθηρωματικής βλάβης λόγω της σοβαρής δομικής αποδιοργάνωσης που προκαλούν στον έσω χιτώνα του αγγείου.

Οι αθηρωματικές αλλοιώσεις τύπου V διακρίνονται σε τρεις υποτύπους: 1) τύπου Va με σχηματισμό νέου ινώδους συνδετικού ιστού μεταξύ ενδοθηλίου και λιπώδους πυρήνα, γνωστός και ως ινοαδένωμα (fibroatheroma), 2) τύπου Vb με εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο λιπώδη πυρήνα και σε άλλες υποπεριοχές της βλάβης και 3) τύπου Vc με απουσία λιπώδους πυρήνα και γενικότερα περιορισμένη συγκέντρωση λίπους. Οι αλλοιώσεις τύπου IV και V συχνά αναφέρονται ως ινώδης πλάκα, χωρίς να διαχωρίζονται σαφώς μεταξύ τους. Οι βλάβες τύπου V οδηγούν σε ποικιλούς βαθμούς στενωσης του αγγειακού αυλού, αλλά και προδιαθέτουν στη ρήξη και δημιουργία αιματώματος ή/και θρόμβου, επιπλοκές που χαρακτηρίζουν

τις αλλοιώσεις τύπου VI. Οι τελευταίες χωρίζονται σε τέσσερις υποτύπους: 1) τύπος VIa, όταν υπάρχει διάσπαση της επιφάνειας του ενδοθηλίου και ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, 2) τύπος VIb, όταν υπάρχει αιμάτωμα ή αιμορραγία, 3) τύπος VIc όταν υπάρχει θρόμβωση και 4) τύπος VIabc που συνδυάζει όλες τις επιπλοκές των ανωτέρω υποτύπων (Πίν. 1).

Σε κλινικό επίπεδο η νόσος μπορεί να παραμένει ασυμπτωματική για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω της θετικής επαναδιαμόρφωσης του αγγειακού τοιχώματος που αρχικά λαμβάνει χώρα, καθώς η αθηρωματική βλάβη εξελίσσεται εντός του τοιχώματος, διατηρώντας με τον τρόπο αυτό φυσιολογική τη διάμετρο του αγγειακού αυλού⁴. Ωστόσο, περαιτέρω ανάπτυξη της βλάβης μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας που προβάλλει στον αγγειακό αυλό, προκαλώντας στενωσή του⁸. Η τελευταία είτε εκδηλώνεται κλινικά ως σταθερή στηθάγχη είτε παραμένει ασυμπτωματική. Οι οξείες και συχνά θανατηφόρες επιπλοκές της αθηρωμάτωσης, όπως ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου με μοιραία ενίστε κατάληξη και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, προέρχονται από την αιφνίδια ρήξη μιας μετρίως στενωτικής, αλλά ασταθούς αθηρωματικής πλάκας και της θρόμβωσης που ακολουθεί και αφορούν κατά βάση ασυμπτωματικούς ασθενείς⁹.

Δεδομένου ότι οι ασταθείς αθηρωματικές πλάκες υπερέχουν των στενωτικών σε συχνότητα και επικινδυνότητα⁴, καθίσταται εμφανής η ανάγκη ανακάλυψης ειδικών μεθόδων ανίχνευσης των ευάλωτων για ρήξη αθηρωματικών πλακών^{10,11}. Ταυτόχρονα, η γνώση των μοριακών μηχανισμών αστάθειας της αθηρωματικής πλάκας θα οδηγήσει

Πίνακας 1. Τύποι αθηρωματικής βλάβης κατά Stary HC και συν.⁶

Τύποι αθηρωματικής βλάβης	Ιστολογικά χαρακτηριστικά αθηρωματικής βλάβης
Τύπος I	Αύξηση αριθμού μακροφάγων υπενδοθηλιακά και μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα
Τύπος II	Δημιουργία λιπώδων γραμμώσεων
Τύπος III	Αλλοιώσεις τύπου II σε συνδυασμό με μεγάλες εξωκυττάριες εναποθέσεις λίπους
Τύπος IV	Δημιουργία λιπώδους πυρήνα (αθήρωμα)
Τύπος V	
Τύπος Va	Σχηματισμός νέου ινώδους συνδετικού ιστού μεταξύ ενδοθηλίου και λιπώδους πυρήνα (ινοαδένωμα)
Τύπος Vb	Εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο λιπώδη πυρήνα και σε άλλες υποπεριοχές της βλάβης
Τύπος Vc	Απουσία λιπώδους πυρήνα και γενικότερα περιορισμένη συγκέντρωση λίπους
Τύπος VI	
Τύπος VIa	Διάσπαση της επιφάνειας του ενδοθηλίου (ρήξη της αθηρωματικής πλάκας)
Τύπος VIb	Δημιουργία αιματώματος ή αιμορραγία
Τύπος VIc	Δημιουργία θρόμβου

στην εφαρμογή μιας πιο ολοκληρωμένης και αποτελεσματικής προληπτικής και θεραπευτικής αντιμετώπισης στους ασθενείς με προχωρημένες αγγειακές αθηρωματικές βλάβες¹².

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΟΝΗΣΗ: ΟΡΙΣΜΟΣ, ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Ως οξειδωτική καταπόνηση ορίζεται η διαταραχή ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών (ενδογενών και εξωγενών), στον ογκανισμό υπέρ των πρώτων¹³. Οξειδωτικό μέσο θεωρείται εκείνο που δέχεται ένα μονήρες ηλεκτρόνιο, ενώ αναγωγικό εκείνο που χάνει ένα μονήρες ηλεκτρόνιο¹⁴. Είναι γνωστό ότι οι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις (redox reactions) αποτελούν την κύρια μεταβολική οδό του ογκανισμού και περιλαμβάνουν τη μεταφορά ηλεκτρονίων ή ατόμων υδρογόνου μεταξύ δύο αντιδρώντων μορίων¹⁵.

Οι οξειδωτικές ουσίες διακρίνονται σε ελεύθερες ρίζες και μη. Ως ελεύθερη ρίζα (free radical or 1e oxidant) χαρακτηρίζεται κάθε μόριο που περιέχει ένα μονήρες, ασύζευκτο ηλεκτρόνιο¹⁶. Παραδείγματα ελευθέρων ριζών στα βιολογικά συστήματα παρέχονται στον πίνακα 2, ενώ παραδείγματα οξειδωτικών μορίων που δεν είναι ελεύθερες ρίζες και επομένως διαθέτουν μόνο ζεύγη ηλεκτρονίων (2e oxidants) παρέχονται στον πίνακα 3. Κύριες οξειδωτικές ουσίες θεωρούνται οι δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen metabolites-ROM or reactive oxygen species-ROS), οι οποίες αποτελούν ενδιάμεσα προϊόντα της ατελούς αναγωγής του μοριακού οξυγόνου κατά την αερόβια κυτταρική αναπνοή και περιλαμβάνουν το ανιόν του υπεροξειδίου (O_2^-), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), τις ρίζες του υδροξυλίου (OH^-), το μονήρες οξυγόνο (single(t) oxygen), το υποχλωριδες οξύ (HOCl), τον υπεροξυνιτρίτη ($ONOO^-$) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO).

Η σημασία των ανωτέρω δραστικών μορφών

Πίνακας 2. Παραδείγματα ελευθέρων ριζών στα βιολογικά συστήματα¹⁷

Ελεύθερες ρίζες	Χημικός τύπος
Ανθρακική ρίζα	-C.
Ανιόν του υπεροξειδίου και υδροϋπεροξυλική ρίζα	O_2^- , HO_2^-
Υπεροξυλική και αλκοξυλική ρίζα	RO_2 , RO^-
Υδροξυλική ρίζα	OH^-
Μονοξείδιο και διοξείδιο του αζώτου	NO, NO_2
Μεταλλικά ιόντα	Fe, Cu κ.ά

του οξυγόνου έγκειται στην υψηλή βιολογική αντιδραστικότητά τους με άλλα βιολογικά μακρομόρια, όπως πρωτεΐνες, λιπίδια και DNA, αλλά και στην κυτταροτοξιτότητά τους, καθώς διεγείρουν την κυτταρική απόπτωση, με αποτέλεσμα η αυξημένη παραγωγή τους να ενοχοποιείται ως βασικός μοριακός μηχανισμός στην παθογένεια ποικιλων ασθενειών, με κυρίαρχη την αθηροσκλήρωση^{15,16-22}.

Οι δραστικές μορφές του οξυγόνου μπορεί να παραχθούν από κάθε αερόβιο κύτταρο, με τη δράση διαφόρων ενζύμων και ιόντων μετάλλων^{13,23}. Ειδικά, όσον αφορά την αθηρογένεση, κύτταρα που παράγουν δραστικές μορφές οξυγόνου είναι τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά, τα λεία μυικά κύτταρα και οι ινοβλάστες¹⁷. Ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις σχηματισμού των ανωτέρω μεταβολιτών είναι η οξειδάση του φωσφορικού νικοτιναμιδο-αδενινοδινουκλεοτιδίου (NADPH oxidase)²⁴⁻²⁶, η ξανθινο-οξειδάση (xanthine oxidase)²⁷, η ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS)^{28,29}, η μυελοϋπεροξειδάση (myeloperoxidase)³⁰⁻³², οι κυκλοξυγενάσεις (cyclooxygenases) και οι λιποξυγενάσεις (lipooxygenases)³³. Επιπλέον, διάφορα μεταλλα, όπως ο σίδηρος και ο χαλκός, αλλά και βιολογικά μόρια που περιέχουν στη δομή τους σίδηρο, όπως η αίμη, η αιμοσφαιρίνη και η μυοσφαιρίνη, αποτελούν ισχυρούς καταλύτες των οξειδωτικών αντιδράσεων^{22,34,35}. Ωστόσο, κύρια ενδοκυττάρια πηγή ενεργών μεταβολιτών θεωρείται η κυτταρική αναπνοή που λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια³⁶. Συγκεκριμένα, κατά τη μεταφορά των ηλεκτρονίων κατά μήκος της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλύσου και κυρίως στο σύμπλεγμα I (NADH δεϋδρογονάση) και στο σύμπλεγμα III (ubiquinone-cytochrome bc1), παράγεται ανιόν του υπεροξειδίου (O_2^-), το οποίο μετατρέπεται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και μοριακό οξυγόνο, με τη δράση της μιτοχονδριακής δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD). Παράλληλα, υπεροξεί-

Πίνακας 3. Παραδείγματα δραστικών μορφών οξυγόνου που δεν είναι ελεύθερες ρίζες¹⁷

Δραστικές μορφές οξυγόνου	Χημικός τύπος
Υπεροξείδιο του υδρογόνου	H_2O_2
Υποχλωριώδες οξύ	HOCl
Όζον	O^3
Μονήρες οξυγόνο	1O_2
Υπεροξυνιτρίτης	$ONOO^-$
Αλκυλυπεροξυνιτρίτης	ROONO
Νιτροζοθειόλες	RSNO

Πίνακας 4. Ενδοκυττάριοι αντιοξειδωτικοί παράγοντες¹⁷

Αντιοξειδωτικό παράγοντες	Εντόπιση
Ένζυμα	
Cu, Zn-δισμουτάσες του σουπεροξειδίου (Cu, Zn-SOD)	Κυτοδιάλυμα, λυσοσωμάτια, πυρήνας
Mn- δισμουτάση του σουπεροξειδίου (Mn-SOD)	Μιτοχόνδρια
Καταλάση	Υπεροξεισωμάτια
Κλασική υπεροξειδάση της γλουταθειόνης	Κυρίως κυτοδιάλυμα, αλλά και μιτοχόνδρια και πυρήνας
Φωσφοιλποιειδική, υδροξυπεροξειδική υπεροξειδάση της γλουταθειόνης	
Αναγωγάση της γλουταθειόνης	Κυτταρική μεμβράνη
S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης	Κυρίως κυτοδιάλυμα, αλλά και μιτοχόνδρια και πυρήνας
Πρωτεΐνη ισομεράση του δισουλφιδίου	Κυτοδιάλυμα και κυτταρική μεμβράνη
Θειορεδοξίνη	Αυλός ενδοπλασματικού δίκτυου
Αναγωγάση της θειορεδοξίνης	Ενδοπλασματικό δίκτυο
Γλουταρεδοξίνη ή θειολτρανσφεράση	Κυτοδιάλυμα
Οξυγενάση της αίμης	Κυτοδιάλυμα
Πρωτεΐνες που δεσμεύουν ιόντα	
Φερριτίνη	Κυτοδιάλυμα
Μεταλλοθειονίνες	Κυτοδιάλυμα και πυρήνας
Παράγοντες χαμηλού μοριακού βάρους	
Γλουταθειόνη	Σε όλο το κύτταρο
Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)	Σε όλο το κύτταρο
α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E)	Σε όλες τις μεμβράνες
Ουμπικουϊνόλη (συνένζυμο Q)	Σε όλες τις μεμβράνες

διο του υδρογόνου (H_2O_2) παράγεται και με τη δράση της μονοαμινοξειδάσης (monoamine oxidase), ενός ενζύμου της εξωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων³⁷.

Ο ανθρώπινος οργανισμός, για να εξουδετερώσει τους επικίνδυνους δραστικούς μεταβολίτες που παράγονται κατά την κυτταρική αναπνοή, έχει αναπτύξει ένα πολύπλοκο αμυντικό αντιοξειδωτικό σύστημα. Ως αντιοξειδωτικό ορίζεται κάθε μόριο που προστατεύει αποτελεσματικά κάποια άλλη ουσία από οξειδωτική βλάβη, όταν η συγκέντρωση του είναι πολύ μικρότερη από τη συγκέντρωση της ουσίας την οποία προστατεύει¹⁴. Στον οργανισμό οι αντιοξειδωτικές ουσίες διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, ενδοκυττάριες και εξωκυττάριες. Σε κάθε μία κατηγορία υπάγονται διάφορα ένζυμα, πρωτεΐνες, μεταλλοθειονίνες και παράγοντες χαμηλού μοριακού βάρους, τα οποία είναι είτε ενδογενή είτε εξωγενή^{13,23,38-43}. Στον πίνακα 4 παρατίθενται συνολικά οι ενδοκυττάριοι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί και στον πίνακα 5 οι εξωκυττάριοι.

Ιδιαίτερη αναφορά θα μπορούσε να γίνει στους ακόλουθους αντιοξειδωτικούς παράγοντες: 1) από τα ένζυμα, οι δισμουτάσες του υπεροξειδίου (Cu,Zn-SOD, Mn-SOD, EC-SOD), η καταλάση (catalase), οι υπεροξειδάσες (glutathione peroxidases), οι τρανσφεράσες (glutathione transferases) και

η αναγωγάση της γλουταθειόνης (glutathione reductase), οι οξειδοαναγωγάσες του θειοδισουλφιδίου (thiol-disulfide oxidoreductases) και οι οξυγενάσες της αίμης (heme oxygenases)^{23,44-51}, 2) από τις πρωτεΐνες, η τρανσφερόλη, η λακτοφερόλη, η αλβουμίνη, η κερουλοπλασμίνη, η αιμοπηξίνη και η απτοσφαιρόλη⁵²⁻⁵⁵ και 3) από τους παράγοντες χα-

Πίνακας 5. Εξωκυττάριοι αντιοξειδωτικοί παράγοντες¹⁷

Αντιοξειδωτικό παράγοντες
Ερυθροκύτταρα
Ένζυμα
Εξωκυττάρια δισμουτάση του υπεροξειδίου (EC-SOD)
Εξωκυττάρια υπεροξειδάση
Πρωτεΐνες
Τρανσφερόλη και λακτοφερόλη
Σερουλοπλασμίνη
Αλβουμίνη
Απτοσφαιρόλη
Αιμοπηξίνη
Απολιποπρωτεΐνες
Μη πρωτεΐνικο παράγοντες
Γλυκόζη
Ουρικό οξύ
Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)
α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E)
Χολερυθρίνη

μηλού μοριακού βάρους, οι υδατοδιαλυτοί παράγονται ασκοφβικό οξύ (βιταμίνη C), ουρικό οξύ, φλαβονοειδή, πολυφαινόλες και χολερυθρίνη και οι λιποδιαλυτοί παράγονται βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη), β-καροτενοειδή και το συνένζυμο Q⁵⁶⁻⁶⁶.

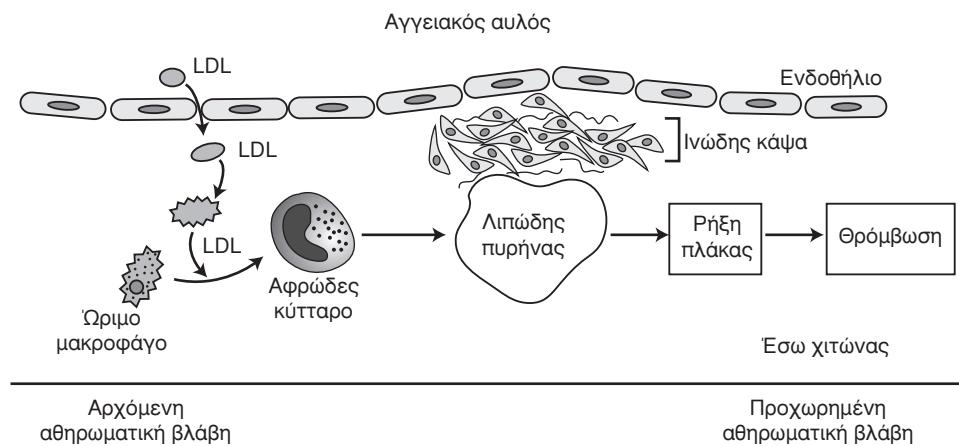
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΟΝΗΣΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΘΗΡΟΓΕΝΕΣΗΣ

Σύμφωνα με την υπόθεση της οξειδωτικής μετατροπής (oxidative modification hypothesis) για την ερμηνεία των μοριακών μηχανισμών αθηρογένεσης¹⁷, η αθηρωματική βλάβη ξεκινά με την οξείδωση των λιποπρωτεΐνων μικρής πυκνότητας (LDL) που βρίσκονται στην υπενδοθηλιακή στιβάδα από τις δραστικές μορφές οξυγόνου, οι οποίες παράγονται από τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά και τα λεία μικρά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος⁶⁷. Ωστόσο, δεν αποκλείεται η οξειδωτική μετατροπή των LDL να λαμβάνει χώρα και στην κυκλοφορία του αίματος⁶⁸. Η οξείδωση των LDL προκαλεί μετατροπή των ομάδων λυσίνης της απολιποπρωτεΐνης B-100 και αύξηση του αρνητικού φορτίου των οξειδωμένων μορίων LDL, καθιστώντας τα ευάλωτα στην πρόσληψή τους από τους ειδικούς υποδοχείς (SRA, CD36, SRB, LOX-1 και macrosialin/CD68) των υπενδοθηλιακών μακροφάγων. Τονίζεται ότι η σημασία των ανωτέρω ειδικών υποδοχέων των μακροφάγων έγκειται στην απουσία αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισής τους από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση λιποπρωτεΐνων, σε αντίθεση με την ελεγχόμενη πρόσληψη των φυσικών μη οξειδωμένων LDL από τους υποδοχείς B/E των μακροφάγων^{13,69,70}. Επομένως, τα μακροφάγα της υπενδοθηλιακής στιβάδας προσλαμβάνουν ανεξέλεγκτα τις οξειδωμένες LDL και μετατρέπονται σε πλούσια σε λίπος αφρώδη κύτταρα, δημιουργώντας αθηρωματική βλάβη τύπου I⁷⁰.

Ταυτόχρονα, οι δραστικές μορφές οξυγόνου διεγείρουν την παραγωγή και έκκριση χημειοτακτικών παραγόντων, όπως η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 (monocyte chemotactic protein 1 MCP-1)^{71,72} και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-8 (IL-8)^{73,74}, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α)⁷⁵, αλλά και λευκοτριενών, όπως η λευκοτριενή B4⁷⁶ από τα τοπικά ενδοθηλιακά, λεία μικρά κύτταρα και μακροφάγα, με επακόλουθη τη συσσώρευση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στην περιοχή³.

Τα μονοκύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθηλιού λόγω της προκαλούμενης από τις δραστικές μορφές οξυγόνου έκφρασης ειδικών μορίων προσκόλλησης, τόσο από τα εν λόγω κύτταρα, όσο και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Συγκεκριμένα, τα λευκοκύτταρα εκφράζουν την L-σελεκτίνη (L-selectin) στην κυτταρική τους επιφάνεια, ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα την P και την E-σελεκτίνη (P-selectin, E-selectin)⁷⁷. Ωστόσο, προκειμένου να επιτευχθεί σταθερή προσκόλληση των ανωτέρω κυττάρων, απαραίτητη είναι η συμμετοχή των ιντεγρινών και κυρίως των β1 και β2, οι οποίες εκφράζονται, με τη δράση των δραστικών μορφών οξυγόνου, στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων^{78,79} και αλληλεπιδρούν με μια ομάδα συνδετών της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, όπου κυριαρχούν το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1) και το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1). Οι ουσίες αυτές (ICAM-1 και VCAM-1) εκφράζονται, με τη δράση των δραστικών μορφών οξυγόνου, στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων⁸⁰. Η έκφραση των ανωτέρω σελεκτινών από τα λευκοκύτταρα και των ανωτέρω μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε συνθήκες οξειδωτικής καταπόνησης οφείλεται στην ενεργοποίηση δυο ιδιαίτερα σημαντικών μεταγραφικών παραγόντων, δηλαδή του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NF-κΒ) και της ενεργοποιητικής πρωτεΐνης-1 (activator protein-1, AP-1) που προκαλείται από διαταραχή της σχέσης των ενδοκυττάριων συγκεντρώσεων της αναχθείσας και της οξειδωμένης γλουταθειόντης (GSH/GSSG) υπέρ της δεύτερης⁸⁰.

Τα μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που έχουν συγκεντρωθεί στην περιοχή και έχουν προσκόλληθεί στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων με τη δράση των ανωτέρω μοριακών μηχανισμών, διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα, λόγω της αυξημένης διαπερατότητας του ενδοθηλίου (ενδοθηλιακή δυσλειτουργία). Η δυσλειτουργία αυτή προκαλείται από τις δραστικές μορφές του οξυγόνου μέσω κατανάλωσης και αδρανοποίησης του μονοξειδίου του αζώτου (NO)¹³. Συγκεκριμένα, το NO λειτουργεί ως κύριος αντιοξειδωτικός παράγοντας των ενδοθηλιακών κυττάρων, και καταναλώνεται στην προσπάθεια εξουδετέρωσης των τοπικά υπεροπαραγόμενων δραστικών μορφών οξυγόνου. Αποτέλεσμα της υπερκατανάλωσης του NO στα κύτταρα είναι η απουσία της αγγειοπροστατευτικής του δράσης, όπως είναι η αναστολή



Eik. 1. Εξέλιξη της αθηρωματικής βλάβης⁹¹.

της έκφρασης μορίων προσκόλλησης, του πολλαπλασιασμού των λείων μυικών κυττάρων, της υπεροξείδωσης των λιπιδίων και της προσκολλητικότητας των αιμοπεταλίων⁸¹.

Επιπλέον, οι δραστικές μορφές οξυγόνου συμβάλλουν 1) στην παγίδευση των μονοκυττάρων στον υπενδιθηλιακό χώρο, μέσω αναστολής της έκφρασης του μορίου CCR2 (υποδοχέα της MCP-1 πρωτεΐνης) της μεμβράνης των μονοκυττάρων^{82,83}, 2) στην ωρίμανσή τους σε μακροφάγα, με τη δράση διαφόρων τοπικά παραγομένων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων⁸⁴, αλλά και 3) στη μετατροπή των τελευταίων σε αφρώδη κύτταρα (τυπικά για την αθηρωμάτωση). Η διεργασία αυτή γίνεται μέσω αύξησης της έκφρασης των υποδοχέων scavenger στην κυτταρική τους επιφάνεια².

Οι ανωτέρω μοριακοί μηχανισμοί δράσης των δραστικών μορφών οξυγόνου εγκαθιστούν ένα φαύλο κύκλο συνεχούς προσέλκυσης, προσκόλλησης και παγίδευσης μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στον υπενδιθηλιακό χώρο του αγγειακού τοιχώματος⁸⁵, αλλά και σχηματισμού αφρωδών κυττάρων, οδηγώντας σταδιακά στη δημιουργία αθηρωματικών βλαβών τύπου II (λιπώδεις γραμμώσεις) και τύπου III (Πίν. 1). Παράλληλα, οι δραστικές μορφές οξυγόνου διεγέρουν τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα προς την υπενδιθηλιακή στιβάδα⁸⁶ και τον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων και λείων μυικών κυττάρων του έσω χιτώνα. Τα λεία μυϊκά κύτταρα συνθέτουν και απελευθερώνουν υπενδιθηλιακά πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας, όπως κολαγόνο τύπου IV, πρωτεογλυκάνες και ινική, σχηματίζοντας την ινώδη κάψα που καλύπτει τον λιπώδη πυρήνα των αφρωδών κυττάρων, και συμβάλλουν με τον τρόπο

αυτό στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας (αθηρωματική βλάβη τύπου IV)^{87,88}.

Οι δραστικές μορφές του οξυγόνου διεγέρουν στο ίδιο χρονικό διάστημα την έκφραση προφλεγμονώδων γονιδίων μέσω ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-κB και AP-1, αλλά και κινητοποιούν μηχανισμούς κυτταρικής και χυμικής ανοσιακής απάντησης, καθώς οι ίδιες αποτελούν αντιγονικούς νεοεπιτόπους, με τα μακροφάγα να λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα⁸⁹.

Το τελικό αποτέλεσμα είναι η εγκατάσταση μιας χόρνιας ανθεκτικής τοπικής φλεγμονής στο αγγειακό τοίχωμα. Η τελευταία, μαζί με την κινητοποίηση προπτηκτικών παραγόντων (έκκριση του ιστικού παράγοντα και συσσώρευση αιμοπεταλίων) και αποπτωτικών μοριακών μηχανισμών⁹⁰, προάγει την εξέλιξη της αθηρωματικής βλάβης σε προχωρημένα στάδια (τύποι V και VI), που χαρακτηρίζουν την ασταθή και για αυτό το λόγο ιδιαίτερα επικίνδυνη αθηρωματική πλάκα (Εικ. 1).

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΟΝΗΣΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΣΤΑΘΕΙΑΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

Ως ασταθής αθηρωματική πλάκα ορίζεται εκείνη που περιβάλλεται από λεπτή ινώδη κάψα και περιέχει αυξημένο αριθμό φλεγμονώδων κυττάρων (μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων) και ελαττωμένο αριθμό λείων μυϊκών κυττάρων⁹² και η οποία συνήθως δεν προκαλεί σημαντική στένωση του αγγειακού αυλού. Επιπρόσθετα χαρακτηριστικά ασταθειας αποτελούν η νεοαγγείωση⁹³ και η εναπόθεση αλάτων ασβεστίου^{94,95}. Τονίζεται ότι η πιο ευάλωτη περιοχή της αθηρωματικής πλάκας, στην

οποία συνήθως λαμβάνει χώρα η ορήξη, είναι η λεγόμενη περιοχή του ώμου (*shoulder region*)², που εντοπίζεται στα άκρα της ινώδους κάψας.

Ειδικότερα, η νεοαγγείωση ενοχοποιείται για την προσέλκυση μονοκυττάρων και την πρόσληση μικροαιμορραγιών στην περιοχή της βλάβης⁹⁶, η δε εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο τοίχωμα αγγείων με αθηρωματικές βλάβες θυμίζεται από διάφορες πρωτεΐνες, όπως την οστεοπροτεγερίνη (*osteoprotegerin*), την οστεοποντίνη (*osteopontin*) και την οστεοκαλσίνη (*osteocalcin*)^{97,98}, αλλά και από την απόπτωση των λείων μυικών κυττάρων⁹⁹. Ειδικότερα, η οστεοπροτεγερίνη και η οστεοποντίνη αποτελούν γλυκοπρωτεΐνες που εκκρίνονται από τα μακροφάγα, τα λεία μυϊκά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος^{100,101}. Η οστεοπροτεγερίνη (*osteoprotegerin*) συνδέεται με το συνδέτη του υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ (RANKL-receptor activator of nuclear factor κB ligand) και, καθιστώντας τον ανενεργό, αναστέλλει το σχηματισμό, τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών¹⁰². Η οστεοποντίνη (*osteopontin*) προσκολλάται στην επιφάνεια των αγγειακών εναποθέσεων αλάτων ασβεστίου και εμποδίζει την περιστέρω εναπόθεση αλάτων, ενώ ταυτόχρονα προσελκύει μακροφάγα, τα οποία δημιουργώντας δίξινο περιβάλλον προκαλούν την αποδόμηση των εναποθέσεων¹⁰³. Η οστεοκαλσίνη συμβάλλει στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και στην επιμετάλλωση της εξωκυττάριας ουσίας^{104,105}. Επομένως, αυτές οι πρωτεΐνες θυμίζουν το σχηματισμό αλάτων ασβεστίου στο αγγειακό τοίχωμα, ενώ τα αποπτωτικά σωματίδια των λείων μυικών κυττάρων αποτελούν τις κύριες θέσεις εναπόθεσης αυτών⁹⁹.

Το πάχος και η ακεραιότητα της ινώδους κάψας αποτελούν παράγοντες καίριας σημασίας για τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας⁹². Καθορίζονται δε από την ποσότητα και την οργάνωση του κολλαγόνου και άλλων πρωτεΐνών του συνδετικού ιστού, όπως ελαστίνες και πρωτεογλυκάνες, που διαμορφώνουν την εξωκυττάρια ουσία της κάψας.

Η εξωκυττάρια ουσία χαρακτηρίζεται από μια δυναμική κατάσταση παραγωγής των ανωτέρω πρωτεΐνών και αποδόμησής τους. Συγκεκριμένα, τα λεία μυϊκά κύτταρα αποτελούν την κύρια πηγή παραγωγής των πρωτεΐνών της εξωκυττάριας ουσίας. Στην αθηρωματική πλάκα, οι δραστικές μορφές του οξυγόνου προκαλούν ελάττωση του αριθμού των ανωτέρω κυττάρων μεσων διέγερσης της απόπτωσής τους^{22,106-108}. Οι μοριακοί μηχανισμοί

με τους οποίους οι δραστικές μορφές του οξυγόνου διεγείρουν την αποπτωτική διαδικασία περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των κασπασών¹⁰⁹ και της σφιγγομυελινάσης¹¹⁰, την ελάττωση της έκφρασης μιας ισχυρής αντιαποπτωτικής μιτοχονδριακής πρωτεΐνης, της Bcl-2, και την καταστολή του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κB)¹¹¹. Μάλιστα, κατά την απόπτωση απελευθερώνονται από τα μιτοχόνδρια δραστικές μορφές οξυγόνου και επομένως εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος οξειδωτικής βλάβης και απόπτωσης.

Εκτός όμως από την ελάττωση της παραγωγής των ανωτέρω πρωτεΐνών της ινώδους κάψας, στις ασταθείς αθηρωματικές πλάκες παρατηρείται και αυξημένη παραγωγή των ειδικών ενζύμων αποδόμησης αυτών των πρωτεΐνών⁹¹. Σημαντικές για τη ορήξη της αθηρωματικής πλάκας θεωρούνται οι μεταλλοπρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs), κυρίως λόγω της ικανότητάς τους να δρουν σε ουδέτερο pH, όπως αυτό του εξωκυττάριου χώρου¹¹². Οι μεταλλοπρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας παράγονται τοπικά κυρίως από τα μακροφάγα και από τα αφρώδη κύτταρα που προέρχονται από τα μακροφάγα^{113,114}, αλλά και τα λεία μυϊκά κύτταρα, μετά από διέγερσή τους από διάφορες κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη 1β (IL-1β)¹¹⁵. Έχει διαπιστωθεί ότι οι δραστικές μορφές του οξυγόνου ενεργοποιούν άμεσα τις MMPs¹¹⁶ και επομένως προκαλούν αποδόμηση των πρωτεΐνών της ινώδους κάψας.

Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι οι δραστικές μορφές του οξυγόνου συμβάλλουν στη λέπτυνση του προστατευτικού ινώδους καλύμματος της αθηρωματικής πλάκας και την καθιστούν ευάλωτη σε ορήξη. Οι κύριοι μηχανισμοί λέπτυνσης της μεμβράνης είναι η μείωση της παραγωγής των δομικών μορίων του συνδετικού ιστού της ινώδους κάψας μέσω διέγερσης της απόπτωσης των λείων μυικών κυττάρων και επομένως ελάττωσης του αριθμού τους, και η αύξηση της αποδόμησης των ανωτέρω μορίων μέσω ενεργοποίησης των MMPs.

Ταυτόχρονα, οι δραστικές μορφές του οξυγόνου συμβάλλουν στην αύξηση του πληθυσμού των φλεγμονώδων κυττάρων (μακροφάγα, αφρώδη κύτταρα και λεμφοκύτταρα) εντός του αγγειακού τοιχώματος, καθώς ενέχονται σε όλα τα στάδια της αθηρογένεσης (προσέλκυση, προσκόλληση και παγίδευση των μονοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο και μετατροπή τους σε μακροφάγα και

αφρώδη κύτταρα), αλλά και στην εγκατάσταση μιας χρόνιας τοπικής φλεγμονής (έκφραση φλεγμονώδων κυτταρινών, με αποτέλεσμα προσέλκυση, προσακόλληση και συσσώρευση Τ-λεμφοκυττάρων υπενδιθηλιακά)^{71-80,82-85}.

Παράλληλα, οι δραστικές μορφές του οξυγόνου εμπλέκονται στους μοριακούς μηχανισμούς αγγειογένεσης μέσω διέγερσης του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των ενδιθηλιακών κυττάρων από τον αγγειακό ενδιθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF)¹¹⁷, αλλά και στην εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο αγγειακό τοίχωμα που προάγεται από την απόπτωση των λείων μυικών κυττάρων⁹⁹.

Καθίσταται λοιπόν εμφανής η συμβολή των δραστικών μορφών του οξυγόνου α) στην πρόκληση όλων των μορφολογικών γνωρισμάτων που τυπικά χαρακτηρίζουν την ασταθή αθηρωματική πλάκα (λέπτυνση της ινώδους κάψας, ελάττωση του αριθμού των λείων μυικών κυττάρων και αύξηση του αριθμού των φλεγμονώδων κυττάρων), β) στην αγγειογένεση και γ) στην εναπόθεση αλάτων ασβεστίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, οι δραστικές μορφές του οξυγόνου συμμετέχουν καθοριστικά όχι μόνο στην έναρξη της αθηρογόνου διαδικασίας, αλλά και στην εξέλιξη της, οδηγώντας είτε σε συμπτωματική στένωση του αγγειακού αιλού είτε σε αιφνίδια ορήξη της αθηρωματικής πλάκας. Η συμμετοχή στη ορήξη γίνεται μέσω μηχανισμών ευθραυστότητας της πλάκας, όπως η ενεργοποίηση μηχανισμών φλεγμονής και απόπτωσης, η μεταβολή της σύστασης της εξωκυττάριας ουσίας και η αποδομησή της με την ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεΐνασών. Οι απόψεις που επικρατούν στην τρέχουσα βιβλιογραφία συγκαταλέγουν πλέον την οξειδωτική καταπόνηση στους μοριακούς-βιοχημικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της προκαλούμενης ευθραυστότητας της αθηρωματικής πλάκας.

Η ανάπτυξη διεθνώς καθιερωμένων βιοχημικών μεθόδων μετρησης των επιπέδων οξειδωτικής καταπόνησης με τη χοήση ειδικών δεικτών, θα συνεισφέρει καθοριστικά στην έγκαιρη διάγνωση των ασθενών υψηλού κινδύνου, την ασφαλέστερη παρακολούθησή τους και την εφαρμογή αποτελεσματικότερων μέσων πρόληψης (πρωτογενούς και δευτερογενούς) και θεραπείας.

ABSTRACT

Katsiki N, Manes Ch. Oxidative stress and atherosclerosis. The role of reactive oxygen species in the molecular mechanisms of atherogenesis and destabilization of the atherosclerotic plaque. Hell Iatr 2007; 73: 165-176.

Atherosclerosis is considered as the leading cause of death, among men and women, in both developed and developing countries. It is a chronic progressive inflammatory disorder characterized by the accumulation of lipids in the artery wall, resulting in the formation of atherosclerotic plaques. Oxidative stress is a form of chemical stress induced by the presence of excessive quantity of reactive oxygen species (ROS) as a consequence of overproduction of ROS and/or reduction of antioxidant defense system. Several authors implicate ROS for the development of atherosclerotic plaque. Major progress has been made in the understanding of the complex molecular mechanisms, by which reactive oxygen species and their by-products cause oxidative cellular damage, leading to atherogenesis. ROS are involved in oxidation of LDL, which is considered a fundamental step in the initiation and progression of atherosclerosis. Furthermore, it is now well established that ROS play a crucial role in signal transduction processes such as cell growth, proliferation and apoptosis serving as a regulator of gene expression in the vasculature. This review provides an overview of our current understanding of the molecular mechanisms by which oxidative stress is involved in the formation and rupture of atherosclerotic plaque and highlights the significant role of its measurement and monitoring in both primary and secondary prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. Eur Heart J 2004; 25: 1197-207.
2. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. Cell 2001, 104: 503-16.
3. Quehenberger O. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Molecular mechanisms regulating monocyte recruitment in atherosclerosis. J Lipid Res 2005, 46: 1582-90.
4. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Circulation 2003, 108: 1664-72.
5. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of ini-

- tial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1994, 14:840-56.
6. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995, 92: 1355-74.
 7. Stary HC, Blanckhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation* 1992, 85: 391-405.
 8. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000, 149: 251-66.
 9. Schoenhagen P, Nissen SE. Coronary atherosclerotic disease burden: an emerging endpoint in progression/regression studies using intravascular ultrasound. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2003, 3: 218-26.
 10. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003, 108: 1772-8.
 11. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004, 109 (suppl IV): IV6-IV19.
 12. Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002, 8: 1257-62.
 13. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgraduate Med J* 2003, 79: 195-200.
 14. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. New York: Oxford Univ. Press, 1999.
 15. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000, 108: 652-9.
 16. Kojda G, Harrison DG. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999, 43: 562-71.
 17. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004, 84: 1381-478.
 18. Keaney JF Jr, ed. Oxidative stress and vascular disease. New York: Kluwer Academic Publishers, 2000.
 19. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000, 17: 171-80.
 20. Hazen SL. Oxidation and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2000, 28: 1683-4.
 21. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002, 181-182: 219-22.
 22. De Nigris F, Lerman A, Ignarro LJ, et al. Oxidation-sensitive mechanisms, vascular apoptosis and atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2003, 9: 351-9.
 23. Zhao R, Shen GX. Functional modulation of antioxidant enzymes in vascular endothelial cells by glycated LDL. *Atherosclerosis* 2005, 179: 277-84.
 24. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NADP(H) oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000, 86: 494-501.
 25. Babior BM, Lambeth JD, Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys* 2002, 397: 342-4.
 26. Cathcart MK. Regulation of superoxide anion production by NADPH oxidase in monocytes/macrophages: contributions to atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24: 23-8.
 27. Sohn HY, Krotz F, Gloe T, et al. Differential regulation of xanthine and NAD(P)H oxidase by hypoxia in human umbilical vein endothelial cells. Role of nitric oxide and adenosine. *Cardiovasc Res* 2003, 58: 638-46.
 28. Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 2003, 284: R1-R12.
 29. Zou MH, Shi C, Cohen RA. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. *J Clin Invest* 2002, 109: 817-26.
 30. Gaut JP, Byun J, Tran HD, et al. Myeloperoxidase produces nitrating oxidants in vivo. *J Clin Invest* 2002, 109: 1311-9.
 31. Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 1716-23.
 32. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001, 286: 2136-42.
 33. Romano M, Claria J. Cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase converging functions on cell proliferation and tumor angiogenesis: implications for cancer therapy. *FASEB J* 2003, 17: 1986-95.
 34. Fernandez AZ, Lopez F, Tablante A, et al. Intravascular hemolysis increases atherogenicity of diet-induced hypercholesterolemia in rabbits in spite of heme oxygenase-1 gene and protein induction. *Atherosclerosis* 2001, 158: 103-11.
 35. Camejo G, Halberg C, Manschik-Lundin A, et al. Hemin binding and oxidation of lipoproteins in serum: mechanisms and effect on the interaction of LDL with human macrophages. *J Lipid Res* 1998, 39: 755-66.
 36. Ramachandran A, Levonen AL, Brookes PS, et al. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction. *Free Radic Biol Med* 2002, 33: 1465-74.
 37. Ballinger SW, Patterson C, Knight-Lozano CA, et al. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis. *Circulation* 2002, 106: 544-9.
 38. Stocker R. Antioxidant defenses in the vascular wall. In: *Oxidative Stress and Vascular Disease*, edited by Keaney JF Jr. Boston: Kluwer Academic, 2000, p. 27-47.
 39. Stocker R, Upston JM. Anti-oxidants and co-antioxidation in lipoproteins and the intima. In: *Atherosclerosis*, edited by Dean RT and Kelly D. Oxford: Oxford Univ. Press, 2000, p. 326-47.
 40. Mashima R, Witting PK, Stocker R. Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12:

- 411-8.
41. Steinberg D, Witztum J. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002; 105: 2107-11.
 42. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-92.
 43. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
 44. Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, et al. Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J Exp Med* 2000; 192: 1015-26.
 45. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1605-13.
 46. Stralin P, Jacobsson H, Marklund SL. Oxidative stress, NO* and smooth muscle cell extracellular superoxide dismutase expression. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1619: 1-8.
 47. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res* 2001; 482: 21-6.
 48. Johansson C, Lillig CH, Holmgren A. Human mitochondrial glutaredoxin reduces S-glutathionylated proteins with high affinity accepting electrons from either glutathione or thioredoxin reductase. *J Biol Chem* 2004; 279: 7537-43.
 49. Jiang XM, Fitzgerald M, Grant CM, Hogg PJ. Redox control of exofacial protein thiols/disulfides by protein disulfide isomerase. *J Biol Chem* 1999; 274: 2416-23.
 50. Hori R, Kashiba M, Toma T, et al. Gene transfection of H25A mutant heme oxygenase-1 protects cells against hydroperoxide-induced cytotoxicity. *J Biol Chem* 2002; 277: 10712-8.
 51. Forgiore MA, Cap A, Liao R, et al. Heterozygous cellular glutathione peroxidase deficiency in the mouse: abnormalities in vascular and cardiac function and structure. *Circulation* 2002; 106: 1154-8.
 52. Dabbagh AJ, Shwaery GT, Keaney JF Jr, Frei B. Effect of iron overload and iron deficiency on atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2638-45.
 53. Cohen MP, Shea E, Chen S, Shearman CW. Glycated albumin increases oxidative stress, activates NF-κB and extracellular signal-regulated kinase (ERK) and stimulates ERK-dependent transforming growth factor-beta 1 production in macrophage RAW cells. *J Lab Clin Med* 2003; 141: 242-9.
 54. Vlad M, Uza G, Zirbo M, Olteanu D. Free radicals, ceruloplasmin and copper concentration in serum and aortic tissue in experimental atherosclerosis. *Nutrition* 1995; 11: 588-91.
 55. Langlois MR, Delanghe JR, De Buyzere ML, Bernard DR, Ouyang J. Effect of haptoglobin on the metabolism of vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 606-10.
 56. Carr AC, Zhu BZ, Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E). *Circ Res* 2000; 87: 349-54.
 57. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017-23.
 58. Duffy SJ, Keaney JF Jr, Holbrook M, et al. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 151-6.
 59. Waddington E, Puddey IB, Croft KD. Red wine polyphenolic compounds inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice independently of effects on lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 54-61.
 60. Woollard KJ, Loryman CJ, Meredith E, et al. Effects of oral vitamin C on monocyte: endothelial cell adhesion in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294: 1161-8.
 61. Sesso HD, Buring JE, Norkus EP, Gaziano JM. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 47-53.
 62. Arroyo A, Navarro F, Gomez-Diaz C, et al. Interactions between ascorbyl free radical and coenzyme Q at the plasma membrane. *J Bioenerg Biomembr* 2000; 32: 199-210.
 63. Brasen JH, Koenig K, Bach H, et al. Comparison of the effects of alpha-tocopherol, ubiquinone-10 and probucol at therapeutic doses on atherosclerosis in WHHL rabbits. *Atherosclerosis* 2002; 163: 249-59.
 64. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 591-8.
 65. Djousse L, Levy D, Cupples LA, Evans JC, D'Agostino RB, Ellison RC. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1196-1200.
 66. Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys* 2000; 376: 333-7.
 67. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 29-38.
 68. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1815-26.
 69. Steinbrecher UP. Receptors for oxidized low density lipoprotein. *Biochem Biophys Acta* 1999; 1436: 279-98.
 70. Boullier A, Bird DA, Chang MK, et al. Scavenger receptors, oxidized LDL and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947: 214-22.
 71. Gu L, Tseng SC, Rollins BJ. Monocyte chemoattractant protein-1. *Chem Immunol* 1999; 72: 7-29.
 72. Beaudeux JL, Said T, Ninio E, et al. Activation of PAF

- receptor by oxidised LDL in human monocytes stimulates chemokine releases but not urokinase-type plasminogen activator expression. *Clin Chim Acta* 2004, 344: 163-71.
73. Lee H, Shi W, Tontonoz P, et al. Role for peroxisome proliferators-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells. *Circ Res* 2000, 87: 516-21.
 74. Walton KA, Hsieh X, Gharavi N, et al. Receptors involved in the oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine-mediated synthesis of interleukin-8. A role for Toll-like receptor 4 and a glycosyl-phosphatidylinositol-anchored protein. *J Biol Chem* 2003, 278: 29661-6.
 75. Miller YI, Viriyakosol S, Worrall DS, Boullier A, Butler S, Witztum JL. Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25: 1213-9.
 76. Silva AR, de Assis EF, Caiado LF, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and 5-lipoxygenase products recruit leukocytes in response to platelet-activating factor-like lipids in oxidized low-density lipoprotein. *J Immunol* 2002, 168(8): 4112-20.
 77. Kriegstein CF, Granger DN. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertens* 2001, 14: 44S-54S.
 78. Constantin G, Majeed M, Giagulli C, et al. Chemokines trigger immediate beta2 integrin affinity and mobility changes: differential regulation and roles in lymphocyte arrest under flow. *Immunity* 2000, 13: 759-69.
 79. Chan JR, Hyduk SJ, Cybulsky MI. Detecting rapid and transient upregulation of leukocyte integrin affinity induced by chemokines and chemoattractants. *J Immunol Methods* 2003, 273: 43-52.
 80. Kokura S, Wolf RE, Yoshikawa T, Granger DN, Aw TY. Molecular mechanisms of neutrophil-endothelial cell adhesion induced by redox imbalance. *Circ Res* 1999, 84: 516-24.
 81. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1999, 84: 25J-27J.
 82. Han KH, Chang MK, Boullier A, et al. Oxidized LDL reduces monocyte CCR2 expression through pathways involving peroxisome proliferators-activated receptor γ . *J Clin Invest* 2000, 106: 793-802.
 83. Lei ZB, Zhang Z, Jing Q, et al. OxLDL upregulates CXCR2 expression in monocytes via scavenger receptors and activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Cardiovasc Res* 2002, 53(2): 524-32.
 84. Linton MF, Fazio S. Macrophages, inflammation and atherosclerosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27: S35-S40.
 85. Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 947: 199-205.
 86. Griendling KK, Sorescu D, Lassegue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 2175-83.
 87. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340: 115-26.
 88. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins, Lipoprotein oxidation and atherogenesis, KR Chien, ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.
 89. Horkko S, Binder CJ, Shaw PX, et al. Immunological responses to oxidized LDL. *Free Radic Biol Med* 2000, 28: 1771-9.
 90. Bennett MR. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodelling and atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovascular Res* 1999, 41: 361-8.
 91. Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Staels B. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2002, 8: 422-30.
 92. Plutzky J. Atherosclerotic plaque rupture: emerging insights and opportunities. *Am J Cardiol* 1999, 84: 15J-20J.
 93. Jeziorska M, Woolley DE. Local neovascularization and cellular composition within vulnerable regions of atherosclerotic plaques of human carotid arteries. *J Pathol* 1999, 188: 189-96.
 94. Higgins CL, Seth AM, Morisset JD. Quantification of calcification in atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25: 1567-76.
 95. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, et al. Molecular, endocrine and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev* 2004, 25: 629-72.
 96. Werner N, Nickenig G. AT1 receptors in atherosclerosis: biological effects including growth, angiogenesis and apoptosis. *Eur Heart J Supplements* 2003, 5 (Suppl A): A9-A13.
 97. Dhore CR, Cleutjens JPM, Lutgens E, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 1198-2003.
 98. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23: 489-94.
 99. Trion A, van der Laarse A. Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis. *Am Heart J* 2004, 147: 808-14.
 100. Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004, 109: 2175-80.
 101. Golledge J, McCann M, Mangan S, Lam A, Karan M. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004, 35: 1636-41.
 102. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22: 549-53.
 - 103 Steitz SA, Speer MY, McKee MD, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of

- ectopic calcification. Am J Pathol 2002, 161: 2035-46.
104. Hikiji H, Shin WS, Koizumi T, et al. Peroxynitrite production by TNF-alpha and IL-1beta: implication for suppression of osteoblastic differentiation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000, 278: E1031-7.
105. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally, different roles of two gla-containing proteins. J Cell Biol 2004, 165: 625-30.
106. Kockx MM, Herman AG. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? Cardiovasc Res 2000, 45: 736-46.
107. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival. A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. Circ Res 2000, 87: 179-83.
108. Martinet W, Schrijvers DM, De Meyer RY, et al. Gene expression profiling of apoptosis-related genes in human atherosclerosis Upregulation of death-associated proteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002, 22: 2023-9.
109. Nishio E, Watanabe Y. Oxysterols induced apoptosis in cultured smooth muscle cells through CPP32 protease activation and bcl-2 protein downregulation. Biochem Biophys Res Commun 1996, 226: 928-34.
110. Escargueil-Blanc I, Andrieu-Abadie N, Caspar-Bauguil S, et al. Apoptosis and activation of the sphingomyelin-ceramide pathway induced by oxidized low density lipoproteins are not causally related in ECV-304 endothelial cells. J Biol Chem 1998, 273: 27389-95.
111. Heermeier K, Leicht W, Palmetshofer A, Ullrich M, Wanner C, Galle J. Oxidized LDL suppresses NF- κ B and overcomes protection from apoptosis in activated endothelial cells. J Am Soc Nephrol 2001, 12: 456-3.
112. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. Circ Res 1995, 77: 863-8.
113. Davies MJ. Reactive oxygen species, metalloproteinases and plaque stability. Circulation 1998, 97: 2382-3.
114. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997, 17: 1859-67.
115. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, et al. Cytokine stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. Circ Res 1994, 75: 181-9.
116. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro: implications for atherosclerotic plaque stability. J Clin Invest 1996, 98: 2572-9.
117. Ushio-Fukai M, Alexander RW. Reactive oxygen species as mediators of angiogenesis signaling: role of NAD (P)H oxidase. Mol Cell Biochem 2004, 264: 85-97.

Αλληλογραφία:

N. Κατσίκη
Διονυσίου 12, Ανω Πόδλη
546 34 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

N. Katsiki
12, Dionisiou Str.,
Ano Poli
546 34 Thessaloniki
Greece

Ουρικό οξύ – εχθρός ή φίλος;

Χρήστος Κυρπιζίδης, Παράσχος Γκελερής

Καρδιολογική Κλινική, Β' Νοσοκομείο ΙΚΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Το ουρικό οξύ θεωρήθηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σύμφωνα με μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Σχηματίζεται από την οξείδωση πουρινικών βάσεων με τη βοήθεια της ξανθινοοξειδάσης, η οποία μετατρέπει την υποξανθίνη σε ξανθίνη. Οι χημικές αυτές αντιδράσεις όμως έχουν σαν παράπλευρο αποτέλεσμα την δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου με ανάλογες οξειδωτικές ιδιότητες. Από την άλλη πλευρά το ουρικό οξύ από μόνο του εμφανίζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες οι οποίες κατά την παραγωγή του μέσω της ξανθινοοξειδάσης αναιρού-

νται. Επομένως αν τα επίπεδα ουρικού οξέος θα μπορούσαν να αυξηθούν με ένα μηχανισμό διαφρορετικό από αυτόν μέσω της ξανθινοοξειδάσης, όπως για παράδειγμα με μειωμένη νεφρική απέκριση, τότε η αντιοξειδωτική δράση του ουρικού οξέος θα υπερίσχυε σημαντικά. Η αύξηση του ουρικού οξέος που προκαλούν τα διουρητικά, λόγω αυξημένης νεφρικής κατακράτησης, δεν σχετίζεται με την παραγωγή ελευθέρων ριζών, και έχει σαν καθαρό τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη αντιοξειδωτική δραστηριότητα.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 177 - 183.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ουρικό οξύ σχηματίζεται από την οξείδωση βάσεων πουρινών, είτε αυτές προέρχονται εξωγενών (διαιτητικές), είτε ενδογενώς (βιοσυνθετικές). Σε φυσιολογικό pH ιονίζεται και σχηματίζεται ουρικό μονονάτριο. Αυτό έχει χαμηλή διαλυτότητα που ανέρχεται σε 6, 8 έως 8 mg/dl. Η μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη και στη συνέχεια σε ουρικό οξύ, καταλύνονται από την ξανθινο-δεϋδρογενάση ή την ξανθινοοξειδάση¹. Το τελευταίο αυτό ένζυμο δημιουργείται από την ξανθινοδεϋδρογενάση σε συνθήκες χαμηλής τάσης οξυγόνου, παρουσία διαφόρων κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή² και πιθανώς σαν απάντηση σε ορισμένες ορμόνες. Στους ανθρώπους η ξανθινοοξειδάση παράγεται με αφθονία στο ήπαρ και το έντερο, κυκλοφορεί στο αίμα και προσκολλάται σε διάφορα σημεία του ενδοθηλίου, ενώ αποσιάζει από το μυοκάρδιο³. Η ξανθινοοξειδάση αναστέλλεται από την αλλοπουρινόλη ή την οξηπουρινόλη.

Το ουρικό οξύ μπορεί να αυξηθεί στην κυκλοφορία λόγω αυξημένης παραγωγής, μειωμένης

έκκρισης ή συνδυασμού και των δύο. Πιθανοί μηχανισμοί αύξησης του ουρικού οξέος περιλαμβάνουν την αυξημένη δραστηριότητα της ξανθινοοξειδάσης, την αυξημένη μετατροπή της ξανθινοδεϋδρογενάσης σε ξανθινοοξειδάση, η το αυξημένο υπόστρωμα ξανθινοοξειδάσης ως αποτέλεσμα της διάσπασης ATP σε αδενοσίνη και υποξανθίνη.

Σε φυσιολογικές καταστάσεις το μεγαλύτερο ποσοστό του ουρικού οξέος απεκκρίνεται στα ούρα και ένα 30% από τη χολή και τις γαστρικές ή τις εντερικές εκκρίσεις, όπου καταστρέφεται από βιατήρια του κόλουν. Το φυσιολογικό ποσοστό της έκκρισης ουρικού οξέος είναι από 250-600 mg η-μερησίως. Το ουρικό οξύ διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και το 98% περίπου επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και μόνο το 2% συνεχίζει την πορεία του στον αυλό. Λίγο πιο κάτω στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το 50% απεκκρίνεται στον αυλό και αποβάλλεται με τα ούρα. Μετά απ' αυτή την απέκκριση υπάρχει μία μικρότερη επαναρροφήση και επανέκκριση 40% και 12%, αντίστοιχα, που συμβάλλουν στο μεταβο-

λισμό του ουρικού οξέος.

Στα περισσότερα θηλαστικά το ηπατικό ένζυμο οξειδάση του ουρικού, μετατρέπει το ουρικό οξύ σε αλλαντοΐνη με επακόλουθη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Στους ανθρώπους όμως το γονίδιο του ενζύμου αυτού είναι ανενεργός, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος⁴⁻⁵. Η δράση αυτή θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν πλεονέκτημα λόγω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων του ουρικού οξέος⁶.

Η ανώτερη τιμή του ουρικού οξέος στον ορό στους άνδρες είναι 7 mg/100 ml, ενώ στις γυναίκες είναι 1mg/100ml χαμηλότερη μετά την εμμηνόπαυση. Παράγοντες που σχετίζονται με υπερουριχαιμία είναι νεφρικές παθήσεις, διηθητικές παθήσεις του αιματος, ψωρίαση, μυξοίδημα, υπο- και υπερπαραθυρεοειδισμός, υπέρταση, παχυσαρκία και διάφορες κληρονομικές παθήσεις όπως το σύνδρομο Down. Η απώλεια βάρους και η αποχή από αλκοόλ, μειώνουν τις κλινικές εκδηλώσεις της συμπτωματικής υπερουριχαιμίας.

Οι χημικές αντιδράσεις που καταλύνονται από την ξανθινοξειδάση γίνονται με την συμμετοχή ύδατος και οξυγόνου και καταλήγουν στη δημιουργία ελευθέρων ριζών με υπεροξειδιοανιόντα επιπλέον από την ξανθίνη και το ουρικό οξύ⁷ (Εικ. 1). Το υπεροξειδίο αντιδρά με πρωτόνια και ξεχωριστά με οξείδιο αζώτου. Αυτές οι αντιδράσεις προκαλούν την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, οι οποίες προκαλούν καρδιαγγειακές βλάβες⁸. Επιπλέον το υπεροξειδίο αυξάνει το οξειδωτικό φορτίο μειώνοντας τις αντιοξειδωτικές άμυ-

νες, όπως το οξείδιο αζώτου.

Το ουρικό οξύ όμως μπορεί να απομακρύνει διάφορες ελευθερες ριζες οξυγόνου, συμπεριλαμβανομένων υπεροξεινιτρωδών, υδροξυλικών ριζών⁹⁻¹² και πιθανόν ανθρακικών ιόντων και διοξειδίου του αζώτου¹³. Ο πουρινικός μεταβολίτης θεωρείται υπεύθυνος για την αντιοξειδωτική δραστηριότητα στο ανθρώπινο σώμα σε υγιή και ασθενή άτομα¹⁴⁻¹⁵.

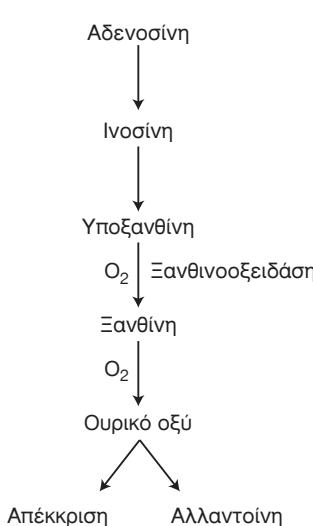
Φαίνεται ότι το όφελος που προέρχεται από την αντιοξειδωτική δράση του νεοσχηματιζόμενου ουρικού οξέος, επικαλύπτεται από την ζημιά που προκαλείται από την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

Αν τα επίπεδα ουρικού οξέος θα μπορούσαν να αυξηθούν με ένα μηχανισμό διαφορετικό από την αυξημένη παραγωγή, όπως για παράδειγμα με την μειωμένη νεφρική απέκκριση ή με άμεση χορήγηση της ουσίας αυτής, η συνολική αντιοξειδωτική δράση θα μπορούσε να αυξηθεί. Εποι, έχει βρεθεί ότι η συστηματική χορήγηση ουρικού οξέος αυξάνει την αντιοξειδωτική δραστηριότητα στο πλάσμα στην ηρεμία¹⁶ και μειώνει το σχετιζόμενο με την άσκηση οξειδωτικό στρες σε υγιή άτομα¹⁷.

ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ, ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το ουρικό οξύ συνδέεται θετικά όχι μόνο με την υπέρταση¹⁸⁻²⁰ αλλά και με άλλες καταστάσεις που έχουν επιβεβαιωθεί ως παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και περιλαμβάνουν την αυξημένη επαναρρόφηση του διηθούμενου νατρίου στο εγγύς σωληνάριο του νεφρώνα²¹, την ανοχή στη γλυκόζη²², την παχυσαρκία και διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ²³. Η αύξηση στη συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό που συμβαίνει στην ιδιοπαθή υπέρταση οφείλεται στη μειωμένη νεφρική απέκκριση²⁴⁻²⁵. Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος θεωρήθηκαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στην μελέτη Framingham²⁶. Ο μηχανισμός όμως με τον οποίο τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος επηρεάζουν την καρδιαγγειακή πρόγνωση δεν έχει επιβεβαιωθεί στην πράξη. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που εξέτασαν τις πιθανές άμεσες επιδράσεις μεταξύ του ουρικού οξέος και της καρδιαγγειακής πρόγνωσης, έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα²⁷⁻²⁹.

Πιθανολογείται συσχέτιση του ουρικού οξέος με διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών³⁰, η κυτταρική



Εικ. 1. Ενδογενής παραγωγή ουρικού οξέος με ταυτόχρονο σχηματισμό υπεροξειδίο-ανιόντων.

απόπτωση³¹ και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία³². Πρόσφατα, σε δείγμα ατόμων της μελέτης In CHIANTI³³ εξετάστηκε η σχέση επιπέδων ουρικού οξέος και δεικτών φλεγμονής. Βρέθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ ουρικού οξέος και φλεγμονώδων δεικτών όπως τα λευκά αιμοσφαίρια τα ουδετερόφιλα, η CRP, η IL-6, η IL-18 και ο TNF-α³⁴. Το ερώτημα κατά πόσο το ουρικό οξύ είναι δεύτης προφλεγμονώδους κατάστασης ή προκαλεί φλεγμονή από μόνο του παραμένει αναπάντητο, με τα περισσότερα στοιχεία να ευνοούν την δεύτερη άποψη³⁵.

Οξεία αυξηση ουρικού οξέος βρέθηκε να μην επηρεάζει την αγγειακή λειτουργία σε υγιή άτομα, ενώ ποτε δεν ερευνήθηκε κατά πόσο η μείωση των συγκεντρώσεων ουρικού οξέος έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση του καρδιοαγγειακού κινδύνου.

Στην Ελληνική μελέτη GREACE, ο υπολιπιδαιμικός παράγων απορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μειώνοντας αντίστοιχα τον καρδιοαγγειακό κίνδυνο³⁶. Οι συγγραφείς απέδωσαν τη μείωση του ουρικού οξέος στην απευθείας δράση της απορβαστατίνης στην νεφρική λειτουργία (πιθανόν λόγω αυξησης της νεφρικής αιματικής ροής ως επακόλουθο της βελτιωμένης λειτουργίας του ενδοθηλίου). Η βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων κατά την περίοδο χορήγησης της απορβαστατίνης, μπορεί να σχετίζεται και με την σταδιακή μείωση της λιπιδαιμικής συμμετοχής στη σπειραματοσκλήρυνση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ALLHAT δείχνουν ότι η καρδιοαγγειακή πρόγνωση σε ασθενείς με υπέρταση βελτιώνεται πιο δραστικά με αντιπερτασική αγωγή με ένα διουρητικό (χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg άπαξ ημερησίως) σε σχέση με την αγωγή με έναν ανταγωνιστή ασβεστίου ή έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης³⁷. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να εξηγηθεί σε κάποιο βαθμό από την αυξηση του ουρικού οξέος που προκαλούν τα διουρητικά³⁸.

ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Σχεδόν όλα τα διουρητικά (αγκύλης, θειαζιδικά, καλλιοσυντηρητικά) αυξάνουν την επαναρρόφηση του ουρικού οξέος στο εγγύς σωληνάριο όταν χρηγούνται σε δόσεις που προκαλούν νατριούρηση, και επομένως αυξάνουν το ουρικό οξύ³⁹⁻⁴³. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος που προέρχονται από τα διουρητικά οφείλονται σε ελάττωση

της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος ως αποτέλεσμα της νατριούρητικής δράσης των διουρητικών. Επίσης, οι χαμηλές σε νάτριο δίαιτες αυξάνουν το ουρικό οξύ σε υπερτασικά άτομα με τον ίδιο μηχανισμό όπως τα διουρητικά ανεξάρτητα από την ευαισθησία στο αλάτι⁴⁴. Φαίνεται ότι κερδίζει έδαφος η υπόθεση ότι η αυξηση του ουρικού οξέος που προκαλείται από τα διουρητικά μπορεί να έχει ευεργετική δράση στην πρόγνωση μέσω αυξημένης αντιοξειδωτικής δράσης, και σε αντίθεση με το σχηματισμό του ουρικού οξέος από την ξανθινοοξειδάση δεν σχετίζεται με την παράλληλη παραγωγή ελευθέρων ριζών.

ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Το ουρικό οξύ αυξάνει σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια πιθανώς μέσω μειωμένης νεφρικής απέκκρισης και αυξημένης παραγωγής. Η πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης που αναπτύσσεται όσο επιδεινώνεται η καρδιακή λειτουργία, οδηγεί σε ελάττωση της νεφρικής απέκκρισης ουρικού οξέος και μπορεί να είναι η βασική αιτία της αυξησης του ουρικού οξέος στην πρωχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Το αυξημένο ουρικό οξύ σχετίζεται με χειρότερη κλάση κατά NYHA και ανοχή στην άσκηση⁴⁵⁻⁴⁶, μεγαλύτερη ενεργοποίηση κυτταροκινών⁴⁷, μειωμένη καρδιακή λειτουργικότητα⁴⁸⁻⁴⁹ και περισσότερη καρδιακή καχεξία⁵⁰. Μερικές από αυτές τις συσχετίσεις βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητες από παράγοντες που επηρεάζουν την απέκκριση του ουρικού οξέος συμπεριλαμβανομένων της γλικίας, τη δόση των διουρητικών, την ιρεατινή και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Στην αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος στην καρδιακή ανεπάρκεια συμβάλλουν η αυξημένη ποσότητα και δραστικότητα της ξανθινοοξειδάσης⁵¹, η αυξημένη μετατροπή της ξανθινοδεύρογενάσης σε ξανθινοοξειδάση⁵², ή το αυξημένο υπόστρωμα ξανθινοοξειδάσης ως αποτέλεσμα του καταβολισμού της ATP σε αδενοσίνη και υποξανθίνη. Η δραστικότητα της ξανθινοοξειδάσης του ενδοθηλίου βρίσκεται αυξημένη σε καρδιακή ανεπάρκεια⁵³. Η αυξηση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος και ελευθέρων ριζών.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η αναστολή της ξανθινοοξειδάσης βελτιώνει την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με ελάττωση των κυκλοφορούντων οξειδωτικού στρεσ⁵⁴⁻⁵⁵, παρέχοντας πληροφορίες ότι η αναστολή της ξαν-

Θινοοξειδάσης μειώνει την έναρξη της οξειδωτικής διαδικασίας. Εκτός από την δράση της ξανθινοοξειδάσης, πρόσφατες εμπειρικές μελέτες δείχνουν ότι το ουρικό οξύ από μόνο του παιζει κάποιο ρόλο στην καρδιοαγγειακή και νεφρική παθοφυσιολογία. Το ουρικό οξύ μπορεί να δράσει ως αντιοξειδωτικό είτε από μόνο του, είτε προάγοντας την δραστηριότητα της υπεροξειδο-δισμουτάσης⁵⁶, και έτσι μπορεί να χαρακτηριστεί δυνητικά προστατευτικό. Παρ' όλα αυτά όμως το ουρικό οξύ αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των λειών μυικών ινών των αγγείων *in vitro*, μία δράση που ασκείται μέσω ενεργοποίησης πρωτεΐνικών κινασών, της κυκλοοξυγενάσης 2, και του PDGF⁵⁷⁻⁵⁹.

Το ουρικό οξύ μπορεί να επηρεάσει άμεσα την παραγωγή NO, όπως υποστηρίζεται από το εύρημα ότι έγχυση ουρικού οξέος στις κερκιδικές φλέβες ανθρώπων, εξασθενίζει την ενεργοποιούμενη από την ακετυλχολίνη αγγειοδιαστολή⁶⁰.

ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΑΛΛΟΠΟΥΡΙΝΟΛΗ – ΟΞΥΠΟΥΡΙΝΟΛΗ

Από κλινικής άποψης τίθεται αναγκαία το ερώτημα κατά πόσον τα επίπεδα ουρικού οξέος θα πρέπει να είναι μέτρηση ρουτίνας στους ασθενείς με καρδιακή ανπάρκεια⁶¹. Με αυτή την αφορμή σχεδιάστηκε η κλινική μελέτη με τον τίτλο: A Phase II-III Prospective, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oxy-purinol Added to Standard Therapy in Patients with NYHA Class III-IV Congestive Heart Failure (OPT-CHF), με έναρξη το 2003, και η οποία θα εξετάσει τα κλινικά αποτελέσματα χρησιμοποιώντας ένα σύνθετο τελικό σημείο με μετρήσεις νοσηρότητας από καρδιακή ανεπάρκεια, θνητότητα και ανοχή στην άσκηση⁶². Μελέτες θεραπείας με αλλοπουρινόλη έδειξαν βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁶³⁻⁶⁴.

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη, η αλλοπουρινόλη δεν βελτίωσε την κλινική κατάσταση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, παρά την αναστολή της ξανθινοοξειδάσης και την επακόλουθη αντιοξειδωτική δράση⁶⁵. Επίσης δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην ανοχή στην άσκηση σε μέγιστο ή υπομέγιστο επίπεδο. Το πιο σημαντικό ήταν ότι η μεγαλύτερη αναστολή της ξανθινοοξειδάσης με αλλοπουρινόλη παρατηρήθηκε όταν η ξανθινοοξειδάση ήταν υπερ-εκφρασμένη. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ξανθινοοξειδάση εμφανίζεται υπερ-εκ-

φρασμένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁶⁶⁻⁶⁷, οδηγώντας σε αυξημένο οξειδωτικό φορτίο και υπερουριχαιμία. Η εξήγηση για την μη βελτίωση της κλινικής έκβασης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν αλλοπουρινόλη ίση οξειδουρινόλη, παρά το γεγονός ότι και τα δύο φάρμακα αναστέλλουν την ξανθινοοξειδάση και δρούν ως αντιοξειδωτικά, πιθανόν να σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή ουρικού οξέος από τους παράγοντες αυτούς⁶⁸.

Παλαιότερες μελέτες έλεγχαν την βελτίωση της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με την υπερουριχαιμία⁵⁵. Η αλλοπουρινόλη βελτίωσε την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιασταλτική ικανότητα μόνο στους υπερουριχαιμικούς ασθενείς. Φαίνεται ότι ο στόχος της αναστολής της ξανθινοοξειδάσης ως πρωτοποριακή θεραπεία στην καρδιακή ανεπάρκεια, περιορίζεται στους ασθενείς εκείνους όπου οι αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος είναι δείκτης υπερ-εκφρασμένης δραστηριότητας της ξανθινοοξειδάσης. Ενθαρρυντική είναι και η μείωση του β-νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) που έχει παρατηρηθεί με την αλλοπουρινόλη⁶⁹.

Συμπερασματικά τα διουρητικά προκαλούν νεφρική κατακράτηση ουρικού οξέος, η οποία σε αντίθεση με την μέσω ξανθινοοξειδάσης παραγωγή, δεν σχετίζεται με ταυτόχρονο σχηματισμό ελευθερών ριζών οξυγόνου, με τελικό καθαρό αποτέλεσμα την αυξημένη αντιοξειδωτική δραστικότητα του ουρικού οξέος στο πλάσμα⁷⁰.

ABSTRACT

Kirpizidis Ch, Geleris P. Uric acid – Friend or enemy? Hell Iatr 2007; 73: 177-183.

Uric acid is considered an independent risk factor for cardiovascular disease, based on large epidemiologic studies. Uric acid is the final product of purine metabolism in man. The chemical reactions catalysed by xanthine-oxidase, in addition to xanthine or uric acid, yield superoxide anions and free radicals that can damage the cardiovascular system. On the other hand, uric acid, by itself, has antioxidant properties. Although diuretics cause renal retention of uric acid, unlike uric acid formation, this is not accompanied by the cogeneration of reactive oxygen species, and may result in a net increase in uric acid-mediated plasma antioxidant capacity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med* 2002, 33: 774-97.
2. Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation* 2002, 9: 161-75.
3. Podzuweit T, Beck H, Muller A, Bader R, Gorlach G, Scheld HH. Absence of xanthine oxidoreductase activity in human myocardium. *Cardiovasc Res* 1991, 25: 820-30.
4. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992, 34: 78-84.
5. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005, 20: 125-33.
6. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981, 78: 6858-62.
7. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease-molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004, 555: 589-606.
8. Cooper D, Stokes KY, Tailor A, Granger DN. Oxidative stress promotes blood cell endothelial cell interactions in the microcirculation. *Cardiovasc Toxicol* 2002, 2: 165-80.
9. Regoli F, Winston GW. Quantification of total oxidant scavenging capacity of antioxidants for peroxynitrite, peroxy radicals and hydroxyl radicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999, 156: 96-105.
10. Teng RJ, Ye YZ, Parks DA, Beckman JS. Urate produced during hypoxia protects heart protein from peroxynitrite-mediated protein nitration. *Free Radic Biol Med* 2002, 33: 1243-9.
11. Muraoka S, Miura T. Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules. *Pharmacol Toxicol* 2003, 93: 284-9.
12. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: Implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005, 70: 343-54.
13. Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys* 2000, 376: 333-7.
14. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997, 27: 484-90.
15. Nojiri S, Daida H, Mokuno H, et al. Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men. *Jpn Heart J* 2001, 42: 677-90.
16. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, 38: 365-71.
17. Waring WS, Convery AA, Mishra V, et al. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci [Lond]* 2003, 105: 425-30.
18. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality in the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000, 283: 2404-10.
19. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998, 352: 670-1.
20. Milionis HJ, Elisaf MS. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia: case histories. *Curr Med Res Opin* 2000, 16: 164-70.
21. Capuccio FP, Strazzullo P, Siani A, Trevisan M. Increased proximal sodium reabsorption is associated with increased cardiovascular risk in man. *J Hypertens* 1996, 14: 909-14.
22. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid-A facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1987, 30: 713-8.
23. Nakanishi N, Tatara K, Nakamura K, Suzuki K. Risk factors for the incidence of hyperuricaemia: A 6-year longitudinal study of middle-aged Japanese men. *Int J Epidemiol* 1999, 28: 888-93.
24. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991, 59: 364-8.
25. Capuccio FP, Strazzullo P, Farinato E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. *JAMA* 1993, 270: 354-9.
26. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Leny D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999, 131: 7-13.
27. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999, 34: 144-50.
28. Waring WS, Adwani SH, Breukels O, Webb DJ, Maxwell SR. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart* 2004, 90: 155-9.
29. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program [SHEP]. *J Hypertens* 2000, 18: 1149-54.
30. Bolger AP, Anker SD. Tumor necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view on pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic implications. *Drugs* 2000, 60: 1245-57.
31. Adams V, Jiang H, Yu J, et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33: 959-65.
32. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart

- failure. Circulation 1996, 93: 210-4.
33. Ferrucci L, Bandinelli S, Benvenuti E, et al. Subsystems contributing to the decline in ability to walk: Bridging the gap between epidemiology and geriatric practice in the InCHIANTI study. J Am Geriatr Soc 2000, 48: 1618-25.
 34. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. Eur Heart J 2006, 27: 1174-81.
 35. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003, 41: 1183-90.
 36. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) study. Am J Kid Dis 2004, 43: 589-99.
 37. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk in hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002, 288: 2981-97.
 38. Leary WP, Reyes AJ. Angiotensin I converting enzyme inhibitors and the renal excretion of urate. Cardiovasc Drugs Ther 1987, 1: 29-38.
 39. Kau ST. Diuretics: what we have and what we need. Prog Pharmacol 1988, 6: 1-63.
 40. Reyes AJ. Renal excretory profiles of loop diuretics-consequences for therapeutic application. J Cardiovasc Pharmacol 1993, 22(Suppl 3): S11-S23.
 41. Roberts CJ, Marshall AJ, Heaton S, Barrit DW. Comparison of natriuretic, uricosuric, and antihypertensive properties of tienilic acid, benfluorazide, and spironolactone. Br Med J 1979, 1: 224-6.
 42. Krum H, Nolly H, Workman D, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. Hypertension 2002, 40: 117-23.
 43. Girvin B, Johnston GD. A randomised comparison of a conventional dose, a low dose and alternate-day dosing of bendrofluazide in hypertensive patients. J Hypertens 1998, 16: 1049-54.
 44. Fotherby MD, Potter JF. Metabolic and orthostatic blood pressure responses to a low-sodium diet in elderly hypertensives. J Hum Hypertens 1997, 11: 361-6.
 45. Leyva F, Anker SD, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. Eur Heart J 1997, 18: 858-65.
 46. Leyva F, Chua TP, Anker SD, Coats AJ. Uric acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. Metabolism 1998, 47: 1156-9.
 47. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. Eur Heart J 1998, 19: 1814-22.
 48. Hooper MM, Hohlfeld JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. Eur Respir J 1999, 13: 682-5.
 49. Ciciora M, Zanollo L, Rossi A, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. Am Heart J 2002, 143: 1107-11.
 50. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. Am Heart J 2001, 141: 792-9.
 51. Ekelund UEG, Harridon RW, Shokek O, et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. Circ Res 1999, 85: 437-45.
 52. Saugstad OD. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia: reoxygenation injury. Pediatrics 1996, 98: 103-07.
 53. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. Circulation 2002, 106: 3073-8.
 54. Doehner W, Schoene N, Rauchlaus M, et al. Effects of xanthine-oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuremic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. Circulation 2002, 105: 2619-24.
 55. Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. Circulation 2002, 106: 221-6.
 56. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide-dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002, 22: 1402-8.
 57. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt sensitivity. Hypertension 2002, 40: 355-60.
 58. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. J Biol Chem 1991, 266: 8604-8.
 59. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 2002, 13: 2888-97.
 60. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. Br J Pharmacol 2000, 49: 511.
 61. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Circulation 2003, 107: 1951-1953.
 62. Freudenberger RS, Schwarz RP Jr, Brown J, et al. Rationale, design and organisation of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA Class III-IV congestive heart failure. Expert Opin Investig Drugs 2004, 13: 1509-16.
 63. Doehner W, Schoene N, Rauchlaus M, et al. The effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyper-

- turemic patients with chronic heart failure-results from two placebo controlled studies. *Circulation* 2002, 105: 2619-24.
64. *Ukai T, Cheng CP, Tachibana H, et al.* Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation* 2001, 103: 750-5.
65. *Gavin AD, Struthers AD.* Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005, 91: 749-53.
66. *Bakhtiarov ZA.* Changes in xanthine oxidase activity in patients with circulatory failure. *J Ter Arkh* 1989, 61: 68-9.
67. *Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, et al.* Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001, 104: 2407-11.
68. *Reyes AJ, Leary WP.* Allopurinol or Oxypurinol in heart failure therapy-a promising new development or end of story. *Cardiovasc Drug Ther* 2005, 19: 311-3.
69. *Doehner W, Anker SD.* Xanthine oxidase inhibition for chronic heart failure: is allopurinol the next therapeutic advance in heart failure? *Heart* 2005, 91: 707-9.
70. *Reyes AJ.* The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005, 7: 461-7.

Αλληλογραφία:

Χ. Κυρπιζίδης
Καρδιολογική Κλινική
Β' Νοσοκομείο ΙΚΑ Θεσσαλονίκης
Πλαστήρα 22
551 32 Καλαμαριά
Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

H. Kirpizidis
Cardiologic Division
2nd IKA Hospital, Thessaloniki
22, Plastira Str.
551 32 Kalamaria
Thessaloniki
Greece

Τροφική Δηλητηρίαση από κατανάλωση ιχθυορών που περιέχουν ισταμίνη (Δηλητηρίαση από σκομβροειδείς ιχθύες)

Ευάγγελος Κ. Οικονόμου, Χρυσάνθη Β. Παπαδοπούλου

Μονάδα Μικροβιολογίας Τροφίμων, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Περίληψη. Τα θαλασσινά τρόφιμα αποτελούν συχνό αίτιο τροφικών δηλητηριάσεων, οι οποίες στην πλειονότητά τους οφείλονται σε κατανάλωση ιχθυορών, που περιέχουν βιοτοξίνες και κυρίως ισταμίνη. Η τροφική δηλητηρίαση από ισταμίνη (Histamine Fish Poisoning) οφείλεται σε κατανάλωση λιπαρών ψαριών συγκεκριμένων ειδών (κυρίως σκομβροειδών), τα οποία περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις ισταμίνης ($\geq 50 \text{ mg/100 g}$) εξαιτίας αλλοιώσης τους από ισταμινοπαραγωγά βακτήρια. Τα φάρια κατά την αλίευσή τους δεν είναι τοξικά, όμως στην συνέχεια η περιεκτικότητά τους σε ισταμίνη αιχάντεται καθώς αυξάνεται το βακτηριακό φορτίο τους. Τα φάρια αυτά έχουν φυσιολογική όψη και οσμή, ενώ η θερμική επεξεργασία τους (μαγείρευμα, κονσερβο-

ποίηση) δεν καταστρέφει την ισταμίνη που περιέχουν. Η συχνότητα και η σημασία της τροφικής αυτής δηλητηρίασης έχει υποεκτιμηθεί, εξαιτίας της συχνά ήπιας κλινικής εικόνας της και επειδή αφενός δεν είναι υποχρεωτική η δήλωση της νόσου και αφετέρου συνήθως καταγράφεται ως τροφική αλλεργία. Από το 1970 μέχρι σήμερα τροφικές δηλητηριάσεις από κατανάλωση ψαριών που περιέχουν ισταμίνη έχουν αναφερθεί σε πολλές χώρες σε όλες τις Ηπείρους. Στην παρούσα εργασία γίνεται ανασκόπηση της επιδημιολογίας, της αιτιοπαθογένειας, της συμπτωματολογίας, της διάγνωσης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 184 - 193.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τροφιμογενή νοσήματα αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης ευθύνονται για το 18-20% των επιδημιακών εξάρσεων τροφιμογενούς προέλευσης εκ των οποίων τα θαλασσινά από μόνα τους ευθύνονται για το 10,5 % των επιδημιακών εξάρσεων και για το 3,6 % των μεμονωμένων περιστατικών (Πίν. 1). Αυτό το γεγονός δείχνει ότι τα θαλασσινά τρόφιμα αποτελούν ένα συχνό αίτιο τροφιμογενούς νόσου. Επιπλέον, τα θαλασσινά τρόφιμα είναι ξενιστές των περισσότερων από τα γνωστά παθογόνα αίτια του ανθρώπου (βακτήρια, ιοί και παράσιτα). Παρόλο που στις

περισσότερες περιπτώσεις το αίτιο της νόσου παραμένει αταυτοποίητο, εντούτοις σύμφωνα με τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα η πλειονότητα (80%) των περιστατικών που αποδίδονται σε κατανάλωση ψαριών οφείλονται σε βιοτοξίνες και κυρίως σε ισταμίνη^{1,2}.

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η δηλητηρίαση από ισταμίνη εξαιτίας κατανάλωσης ιχθυορών (Histamine Fish Poisoning) είναι γνωστή και ως δηλητηρίαση από σκομβροειδείς ιχθύες ή ως δηλητηρίαση από σκομβροτοξίνη ή σκομβροτοξική δηλητηρίαση (Scrombrotoxic Poisoning, Scombroid Fish Poisoning). Οφείλεται σε κα-

Πίνακας 1. Τροφιμογενέis επιδημίεis κai πeριστatikά eξaιtίas kataanálωsήs thalasstisnώn trofimώn se sxeis me to súnolo tōn trofimōn zwiakήs prieleusisai kai tōn trofimōn pásis prieleusisai¹

Κatηgoría Tropfimōn	Epiδemíes / epiδemikés eξárosēs	Memorawménā peristatiká
Kókkina kréata (Bodinó, Xoírinó)	298 (5,6%) *	11 517 (6,9%) *
Pouleteriká (Kotópoula, Galopoulésc)	164 (1,3%)	10 563 (6,3%)
Thalasstisná (Psáriá, Ostrakoeidón)	558 (10,5%)	5 980 (3,6%)
Όla ta tropfima (Zwiakήs & φutikήs prieleusisai)	5 317	166 579

* Pisoostó epí tō suvólo tōn trofimogēnōn epiδemikōn eξárosēw

tanálωsē ψaorián tēs oikogéneias tōn skombridae kai scomberesocidae), ta otoiá peoriéchoun asunythiota uψhēs sygkentroswes ista-míntis eξaítiai alloiois tōs lógyw tēs anáptuēs oisiménōn eidón baktiōn. H pōwti añaafodá dhl̄tētērīasē apó katanálōsē skombridae iχthuwōn égine apó ton Henderson to 1828³. Ektote kai mēxoi to pōwti miódō tō 20th aiwána mónon līgēs añaafodréz se sporaadiaká peoriatiká upádrooun. Stīs aoréz tēs dekaetías tō 1950 (1951-1954) Iá-pwnes epistímuves kateégosaphan 14 maçiká peoriatiká dhl̄tētērīasē apó katanálōsē skombridae iχthuwōn ψaorián, pou aphioudóan 1215 átoma². Apó to 1970 mēxoi st̄mēd̄a ī chárdes me tēs peoriatiká dhl̄tētērīasē apó istamínē eínaí η Iapawnía, ou ΗPÁ kai η Bqetanía, enw̄ liygóteqra peoriatiká égouν añaafodréz st̄on Kanadá, st̄ Néa Zηlāndia, tē Gália, tē Geðmanía, tē Noðbhygía, tē Souñdia, tē Tsechía, tē Slobachía, tēn Ollanđia, tēn Auðralía, tē Sqi Lánka, tēn Indovn̄sia, tē Nótia Afriqík̄ kai tēn Aýgypto².

tēs opoies nōs̄hān 638 átoma st̄ dekaetíia apó to 1976 éw̄ to 1986. Metá to 1986, η Scoging⁶ ana-phérei 405 peoriatiká dhl̄tētērīasē apó istamínē kuxriás apó katanálōsē tōnou kai skombridae, enw̄ apó to 1992 éw̄ to 2004 égouν dhl̄tētērīasē st̄en̄ Yp̄tēsia Prostasias Ygeias (Health Protection Agency) tēs Aýgliai 56 epiđemikēs eξárosēs katá tēs opoies nōs̄hān 296 átoma (Píñ. 2).

St̄ Gália η pōwti katanáqaménē epiđemikή eξađos̄i st̄mēiáthihe sto Paðos̄i tōn Aýgousto tō 1941 kai aphioudóus̄ 29 átoma pou éfagyan nōpō tōnou, o otoiós metaphéðihe me foqtigó χwriás ψūxē mēxoi tō tōpō katanálōsē². Mia deñtērē epiđemikή eξađos̄i ekdhl̄tētērīasē tōn Iouúlio tō 1955 kai aphioudóus̄ 500 átoma pou katanálōsē nōpō tōnou². Epis̄s̄ metatax̄ 1976 kai 1977 añaafodron̄ta 10 akóm̄a epiđemikēs eξárosēs². Oi epiđemikēs eξárosēs st̄en̄ Gália ofeñlontan̄ kuxriás st̄en̄ katanálōsē nōpō tōnou. Epis̄s̄ dñu epiđemikēs eξárosēs aphioudóan̄ nautikoūs (23 sto l̄máni tēs Bqest̄s̄⁷ kai 20 se pl̄oio tōn Gállico Nautikoū

Πíνακαs 2. Oi t̄rofikēs dhl̄tētērīasēs apó skombridae iχthuwōs tēn Aýgliai kai Oualáia, ópōs dhl̄tētērīasēs tēn Yp̄tēsia Prostasias Ygeias (Health Protection Agency) apó to 1992 éw̄ to 2004²

Έtoç	Ariθmós epiđemikōn eξárosēw	Ariθmós atómōn pou nōs̄hān
1992	1	2
1993	2	11
1994	8	27
1995	9	54
1996	6	23
1997	10	92
1998	4	14
1999	8	32
2000	3	20
2001	0	0
2002	1	2
2003	0	0
2004	4	19
Σúnolo	56	296

στο Νότιο Ατλαντικό². Στην Ιταλία για πρώτη φορά επισημάνθηκαν περιστατικά τοξίκωσης από κατανάλωση τόννου σε λάδι το 1909⁸. Μεταξύ 1970 και 1979 αναφέρεται η προσβολή 360 ατόμων με συχνότερα εμπλεκόμενο τρόφιμο τον νωπό τόννο, ενώ τα περισσότερα περιστατικά εκδηλώνονταν κάθε Ιούνιο². Όσον αφορά στην Ελλάδα δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με περιστατικά δηλητηρίασης από ισταμίνη, παρόλο που οι Τσιγουρή και συν.⁹ αναφέρουν ότι ανίχνευσαν τοξικές συγκεντρώσεις ισταμίνης (έως και 1512 ppm) σε αλίπαστες σαρδέλες.

3.2. Αμερική

Το 1980 η δηλητηρίαση από σκομβροειδείς ιχθύες αποτελούσε τη δεύτερη συχνότερη τοξίκωση από κατανάλωση αλιευμάτων μετά τη δηλητηρίαση από σιγκουατέρα. Μεταξύ 1983 και 1992 η συχνότερη δηλητηρίαση από αλιεύματα ήταν η δηλητηρίαση από ισταμίνη, με το 57% των τροφοδηλητηριάσεων να οφείλονται σε αυτή². Στις ΗΠΑ από το 1968 έως το 2003 έχουν αναφερθεί συνολικά 270 επιδημικές εξάρσεις δηλητηρίασης από ισταμίνη, κατά τις οποίες νόσησαν 1825 άτομα. Η μεγαλύτερη επιδημία καταγράφηκε το 2003 στην Καλιφόρνια, όπου από τους 56 συνδαιτυμόνες δείπνου οι 42 νόσησαν από κατανάλωση είδους κολιού (*Lepidocytium flavobrunneum*) που αλιεύεται στις τροπικές θάλασσες (Πίν. 3).

Στον Καναδά το πρώτο επιβεβαιωμένο περιστατικό τοξίκωσης από ισταμίνη καταγράφηκε το 1975¹⁰. Στις δεκαετίες του '70 και '80 το συχνότερα εμπλεκόμενο τρόφιμο ήταν ο κονσερβοποιημένος τόννος². Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει σε περιστατικό τοξίκωσης από ισταμίνη, γυναίκας που

Πίνακας 3. Τροφικές δηλητηριάσεις από σκομβροειδείς ιχθύες στις ΗΠΑ από το 1968- 2003

Έτος	Αριθμός επιδημικών εξάρσεων	Αριθμός ατόμων που νόσησαν
1968-1970	5	24
1970-1975	28	328
1976-1980	65	431
1981-1985	19	89
1986-1990	44	434
1991-1995	74	370
1996-1997	29	85
1998-1999	5	22
2000-2003	1	42
Σύνολο	270	1825

βρισκόταν σε θεραπεία με ισονιαζίδη, τον Οκτώβριο του 1980¹¹. Μεταξύ 1990 και 1995 τα συχνότερα εμπλεκόμενα ψάρια ήταν ο νωπός τόννος, η κορυφαίνα και το σπαθόψαρο. Οι τρεις μεγαλύτερες επιδημικές εξάρσεις προκλήθηκαν από κατανάλωση καπνιστού σκουμπριού (Οκτώβριος 1987 με 14 περιστατικά), νωπού σπαθόψαρου (Ιούλιος 1991 με 12 περιστατικά) και νωπού τόννου (Αύγουστος 1994 με 12 περιστατικά)². Τα περισσότερα περιστατικά προκλήθηκαν από κατανάλωση εισαγόμενων ψαριών.

3.3. Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία

Στην Αυστραλία έχουν αναφερθεί σποραδικά περιστατικά τοξίκωσης λόγω κατανάλωσης γοφαριού¹⁰, αυστραλιανού σολομού και τόννου άγνωστης προέλευσης². Στη Νέα Ζηλανδία το κυριότερο αίτιο πρόκλησης δηλητηρίασης από ισταμίνη είναι η κατανάλωση καπνιστού kawahai (*Anarhichas trutta*)¹². Μεταξύ 1973-1975 αναφέρθηκαν περιστατικά δηλητηρίασης από ισταμίνη λόγω κατανάλωσης κονσερβοποιημένου σκουμπριού, καπνιστού kahawai και κοκκαλιού. Επίσης το 1974 εκδηλώθηκε επιδημική έξαρση στα νησιά του Σολομώντος λόγω κατανάλωσης κονσερβοποιημένου τόννου¹⁰. Ακόμα αναφέρονται 19 επιδημικές εξάρσεις δηλητηρίασης από ισταμίνη μεταξύ Μαρτίου 1990 και Ιουνίου 1993, που προκλήθηκαν από κατανάλωση καπνιστών ψαριών². Μεταξύ 2001 και 2002 τρεις επιδημικές εξάρσεις τοξίκωσης από ισταμίνη επιβεβαιώθηκαν, με σημαντικότερη αυτή του Δεκεμβρίου 2002, όπου νόσησαν τουλάχιστον 20 άτομα από την κατανάλωση καπνιστής κορυφαίνας².

3.4. Ασία

Στην Ιαπωνία η δηλητηρίαση από ισταμίνη έχει αναγνωριστεί ως σοβαρό αίτιο τροφικών δηλητηριάσεων. Το Υπουργείο Υγείας και Ευζωίας της Ιαπωνίας αναφέρει 42 επιδημικές εξάρσεις, που αφορούσαν 4122 περιστατικά δηλητηρίασης από ισταμίνη στη δεκαετία 1970-1980. Σε αυτές τις επιδημικές εξάρσεις περιλαμβάνεται και η επιδημική έξαρση του 1973, στην οποία νόσησαν 2656 άτομα μετά από κατανάλωση αποξηραμένου ιαπωνικού σαφριδίου (*Trachurus japonicus*)¹³. Το αξιοπερίεργο των επιδημικών εξάρσεων στην Ιαπωνία είναι ότι αφορούν κατά κύριο λόγο επεξεργασμένα ψάρια και όχι νωπά, παρότι οι διατροφικές συνήθειες των Ιαπώνων περιλαμβάνουν την κατά κόρον κατανάλωση ωμού ψαριού υπό μορφή γευμάτων sushi.

3.5. Αφρική

Παρότι στην Αφρική δεν έχουν καταγραφεί αρούσματα δηλητηρίασης από ισταμίνη, έχει αναφερθεί η ανίχνευση δυνητικά τοξικών συγκεντρώσεων ισταμίνης σε δείγματα ψαριών από τα ιχθυοπλεύσια του Μαρόκου¹⁴.

4. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΑΠΟ ΙΣΤΑΜΙΝΗ

Η δηλητηρίαση από ισταμίνη είναι γνωστό σήμερα ότι οφείλεται σε κατανάλωση τροφίμων και κυρίως ψαριών, τα οποία περιέχουν αυξημένη συγκέντρωση ισταμίνης². Πρώτος ο Marcacci το 1891¹⁵ διαπίστωσε την τοξικότητα ορισμένων ψαριών παρατηρώντας ότι σκυλιά στα οποία χοργούσε ενδοπεριτοναϊκά ή ενδοφλέβια αίμα σκομβροειδών ψαριών εμφάνιζαν σπασμούς και παράλυση. Αργότερα ο Kossel το 1896 και ο Thompson το 1900 απέδωσαν το σύνδρομο σε τοξίνη, την οποία και ονόμασαν πρωταμίνη, ενώ ο Markoff το 1939 την ονόμασε πελομετοξίνη (pelometoxin)¹⁵. Οι Suzuki και συν., σε εργασία τους το 1912, ήταν οι πρώτοι ερευνητές που ανίχνευσαν ισταμίνη σε εκχυλίσματα σάρκας τόνου. Αργότερα ο Igarashi το 1939 ανίχνευσε μεγάλες συγκεντρώσεις ισταμίνης στη σάρκα του ιαπωνικού σαφριδιού (*Scomber japonicus*), τις οποίες απέδωσε σε αυτολυτικές διεργασίες. Ο Markov το 1943 απέδωσε την παραγωγή τοξίνης σε βακτηριακές ζυμώσεις, στις οποίες μη τοξικές ουσίες που ανευρίσκονται στη σάρκα των ψαριών μετατρέπονται σε τοξικές ενώσεις. Αυτοί όμως που απέδωσαν την πρόκληση της συγκεκριμένης δηλητηρίασης στην ισταμίνη ήταν οι Legroux και συν. οι οποίοι μάλιστα σε εργασία του 1946 πρότειναν τη χορήγηση αντιισταμινικών φαρμάκων για τη θεραπεία της συγκεκριμένης δηλητηρίασης¹⁵.

Αρκετοί όμως ερευνητές, όπως οι Feldberg και Schiff (1930), ο Aiiso (1954) και ο Kawabata (1962), επισήμαναν ότι η χορήγηση μεγάλων συγκεντρώσεων ισταμίνης στον άνθρωπο δεν είναι απαραίτητα τοξική, πιθανώς λόγω της αδρανοποίησης της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ο Guggenheim το 1951 απέδειξε την ικανότητα των βακτηρίων να παράγουν ισταμίνη από ιστιδίνη, ενώ οι Kawabata και συν. το 1955 πρότειναν την ύπαρξη και άλλων τοξινών που είναι πιο τοξικές ή δρονούν συνεργικά με την ισταμίνη, δίνοντας σε αυτές τη γενική ονομασία σανρίνη¹⁵.

4.1. Ισταμίνη (χημεία – παραγωγή στα τρόφιμα)

Η ισταμίνη κατατάσσεται στις βιογενείς αμίνες οι οποίες είναι απλές αζωτούχες ενώσεις που παράγονται από την αποκαρβοξυλίωση των αντίστοιχων αμινοξέων ή την τρανσαμίνωση αλδεϋδών και κετονών. Με βάση τη χημική τους δομή οι βιογενείς αμίνες χωρίζονται στις αλειφατικές (πουτρεσκίνη, καδαβερίνη, σπερμίνη και σπερμιδίνη), στις αρωματικές (τυραμίνη και φαινυλαθυλαμίνη) και στις ετεροκυκλικές (ισταμίνη και τρυπταμίνη)¹⁶. Ανάλογα με το αμινοξύ παράγεται και η αντίστοιχη αμίνη. Έτσι η ισταμίνη παράγεται από την ιστιδίνη, η τυραμίνη από την τυροσίνη, η σπερμίνη και η σπερμιδίνη από την αργινίνη, η σεροτονίνη από την υδροξυτριπτοφάνη, η καδαβερίνη από την λυσίνη και η πουτρεσκίνη από την ορινιθίνη. Όλα τα τρόφιμα που περιέχουν πρωτεΐνες είναι δυνατόν να περιέχουν βιογενείς αμίνες¹⁷. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή βιογενών αμινών από τα βακτήρια είναι η επάρκεια του αντίστοιχου αμινοξέος, ο κατάλληλος ενζυμικός εξοπλισμός του βακτηρίου και οι κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες που επιτρέπουν τη βακτηριακή ανάπτυξη, την παραγωγή βακτηριακών αποκαρβοξυλασών και την αποκαρβοξυλίωση του αμινοξέος¹⁶.

Σε τρόφιμα, όπως τα ψάρια, στα οποία δεν υπάρχει στάδιο ζυμώσεων κατά την παραγωγή τους, οι βιογενείς αμίνες αποτελούν δείκτη ανεπιθύμητης βακτηριακής ανάπτυξης. Όμως η παρουσία βιογενών αμινών δεν είναι πάντα ανάλογη του μεγέθους της βακτηριακής ανάπτυξης¹⁶. Αυτό οφείλεται στο ότι η σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας δεν είναι πάντα η ίδια και τα βακτήρια που αναπτύσσονται δεν έχουν απαραίτητα την ίδια δυνατότητα παραγωγής αποκαρβοξυλασών. Επίσης, η παραγωγή αμινών είναι μια διαδικασία συσσρευσης που, εκτός από την παρουσία βακτηριακών αποκαρβοξυλασών, απαιτεί και την ύπαρξη των κατάλληλων αμινοξέων-υποστρωμάτων. Συνεπώς, η ανίχνευση βιογενών αμινών σε αυτά τα τρόφιμα είναι ένας αξιόπιστος, αλλά ποιοτικός μόνο, δείκτης βακτηριακής επιμόλυνσης.

Στα τρόφιμα που υφίστανται ζύμωση η παραγωγή βιογενών αμινών γίνεται συνήθως με τη συνεργική δράση των βακτηρίων επιμόλυνσης και των βακτηρίων των οξυγαλακτικών καλλιεργειών¹⁸. Η παρασκευή αυτών των τροφίμων περιλαμβάνει τη χορήγηση μικροοργανισμών (Οξυγαλακτικά βακτήρια), η βιοχημική δραστηριότητα των οποίων

προκαλεί διάφορες ζυμώσεις που έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή τελικών προϊόντων με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (γεύση, οσμή). Αυτοί οι μικροοργανισμοί έχουν την ικανότητα παραγωγής βιογενών αμινών¹⁶, οπότε η συντήρησή αυτών των τροφίμων για μεγάλα χρονικά διαστήματα επιτρέπει στα βακτήρια να πολλαπλασιασθούν, παράγοντας μικρές, αλλά διαρκώς σωρευόμενες ποσότητες βιογενών αμινών. Τέτοια τρόφιμα είναι διάφορα τυριά, τα αλλαντικά ωρίμανσης, το ξινολάχανο και τα κρασιά¹⁹.

Οι βιογενείς αμίνες είναι θερμοάντοχες¹⁹. Εκτός αυτών, και οι αποκαρβοξυλάσες, που ευθύνονται για την παραγωγή τους, εμφανίζουν αντοχή σε θερμοκρασίες παστερώσης. Η ισταμίνη, η τρυπαμίνη, η τυραμίνη και η β-φαινυλαιθυλαμίνη είναι αμίνες που έχουν σημαντικές φυσιολογικές δράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, δρώντας στον ψυχισμό και στα αγγεία του κυκλοφορικού συστήματος¹⁹. Οι αμίνες δρουν ως νευροδιαβιβαστές στο νευρικό σύστημα και έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση μεταλλάξεων, μέσω της άμεσης ή έμμεσης παραγωγής νιτροζαμινών²⁰.

4.2. Ισταμίνη (Φυσιολογία – Μεταβολισμός)

Η ισταμίνη απαντάται σε διάφορα ζώα, φυτά και βακτήρια, καθώς και σε διάφορα δηλητήρια. Στα θηλαστικά βρίσκεται σε ποικιλες συγκεντρώσεις σχεδόν σε όλους τους ιστούς, στους οποίους αποθηκεύεται κυρίως στα σιτευτικά κύτταρα, ενώ στο αίμα αποθηκεύεται στα βασεόφιλα κοκκιοκύτταρα. Στους ιστούς η ισταμίνη βρίσκεται στους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος, στα επιδερμικά κύτταρα, στα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου και γενικότερα σε κύτταρα ταχέως αναπτυσσόμενων ιστών²¹.

Η ισταμίνη παράγεται φυσιολογικά στον οργανισμό με την αποκαρβοξυλώση της ιστιδίνης, η οποία πραγματοποιείται μέσω της L-αποκαρβοξυλάσης της ιστιδίνης, που χρησιμοποιεί ως συνένζυμο τη φωσφορική πυριδοξάλη και παρουσιάζει σημαντικές ομοιότητες με την αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης των Gram αρνητικών βακτηρίων²¹. Το συγκεκριμένο ένζυμο στον ανθρώπινο οργανισμό ανευρίσκεται κυρίως σε κύτταρα τα οποία συνθέτουν ισταμίνη, όπως τα σιτευτικά, οι ισταμινεργικοί νευρώνες και τα ομοιάζοντα στα εντεροχρωματινικά κύτταρα του εντέρου²¹.

Η ισταμίνη καταβολίζεται με δύο οδούς: 1) τη μεθυλώση του υιδαζολικού δακτυλίου μέσω της

N-μεθυλοτρανσφεράσης της ισταμίνης (histamine - N-methyltransferase, HMT), την παραγωγή της N-μεθυλισταμίνης και τον μεταβολισμό αυτής προς 1-μεθυλο-ιμιδαζολο-4-οξικό οξύ με τη δράση της μονοαμινοξειδάσης (MAO), 2) την οξειδωτική απαμίνωση της ισταμίνης από το μη ειδικό ένζυμο διαμινοξειδάση (DAO) με τελικό προϊόν το υιδαζολοξικό οξύ το οποίο απεκκρίνεται είτε αυτούσιο είτε ως ριβοσίδιο. Η απέκκριση των μεταβολιτών της ισταμίνης γίνεται κυρίως με τα ούρα, ενώ το κύριο όργανο, στο οποίο μεταβολίζεται η ισταμίνη, είναι το ήπαρ, όπου αδρανοποιείται με αντιδράσεις οξειδωσης και μεθυλώσης²¹. Η ισταμίνη έχει επιδράσεις στη φυσιολογική λειτουργία των λειών μυϊκών ινών και των αδένων, δρώντας επάνω στους υποδοχείς της ισταμίνης.

4.3. Δράσεις της εξωγενούς (τροφιμογενούς) ισταμίνης

Παρότι υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για την ενοχοποίηση της ισταμίνης ως αιτιολογικού παράγοντα της σκομβροτοξικής δηλητηρίασης, δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ χορηγούμενης *per os* ποσότητας ισταμίνης και της δριμύτητας των συμπτωμάτων. Τα αποτελέσματα διαφόρων ερευνών μετά από χορήγηση ισταμίνης σε ανθρώπους δίνουν συγκεχυμένα αποτελέσματα². Οι Weiss και συν. το 1932 βρήκαν ότι η χορήγηση *per os* 180 mg φωσφορικής ισταμίνης δεν προκάλεσε την εκδήλωση συμπτωμάτων σε ανθρώπους, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση 7 μg φωσφορικής ισταμίνης προκάλεσε αγγειοδιαστολή και αύξηση του καρδιακού ρυθμού². Οι Clifford και συν. το 1989 χορήγησαν σε πειραματική ομάδα εθελοντών 50 g τόννου, στον οποίο πρόσθεσαν 300 mg ισταμίνης. Τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν ήταν μικρής έντασης και περιλάμβαναν μούδιασμα στη στοματική κοιλότητα, κεφαλαλγίες και ερύθημα στο πρόσωπο².

Οι Bartholomew και συν.⁵, σε ανασκόπηση 258 περιστατικών δηλητηρίασης από ισταμίνη στη Βρετανία, αναφέρουν ότι τα περισσότερα προκλήθηκαν αποκλειστικά από την κατανάλωση προσχηματισμένης ισταμίνης, παρότι θεωρούν ότι σε κάποιες περιπτώσεις, όπου τα συμπτώματα δεν ήταν τυπικά του συνδρόμου, πιθανώς να εμπλεκόταν και άλλες τοξίνες εκτός της ισταμίνης. Αρκετοί ερευνητές πρότειναν την ύπαρξη ενώσεων στα αλλοιωμένα ψάρια οι οποίες δρουν συνεργικά με την ισταμίνη στην εκδήλωση τοξικής δράσης στον ανθρώπο. Η εξέταση της δράσης 38 χημικών ενώσε-

ων, που ανιχνεύονται σε αλλοιωμένο τόννο μαζί με την ισταμίνη, σε σχέση με την *in vivo* δράση τους στην ειλεακή N-μεθυλοτρανσφεράση της ισταμίνης και στη διαμινοξειδάση αρουραίου, έδειξε ότι κάποιες ενώσεις, όπως η καδαβερίνη και η αμινογουανιδίνη, ανέστειλαν τη δράση των δύο αυτών ενζύμων^{2,22}. Επίσης έχει αποδειχτεί ότι η καδαβερίνη και η αμινογουανιδίνη αυξάνουν την εντερική απορρόφηση της ισταμίνης σε λεπτό έντερο αρουραίου, αποτρέποντας έτσι τον μεταβολισμό της σε λιγότερα τοξικά παράγωγα. Παρόλα ταύτα δεν έχει αναφερθεί η παρουσία αμινογουανιδίνης σε αλλοιωμένα ψάρια².

Οι Parrot και Nicot το 1966 αναφέρουν ότι η τοξικότητα της ισταμίνης αυξήθηκε κατά 10 φορές σε ινδικά χοιρίδια όταν χορηγήθηκε 40 λεπτά μετά από τη χορήγηση πουτρεσκίνης. Η αναλογία της χορηγούμενης ισταμίνης προς πουτρεσκίνη ήταν 1:5, σε αντίθεση με την αναλογία που βρίσκεται σε ψάρια σε αποσύνθεση που συνήθως κυμαίνεται στο 100:1². Επίσης οι Bjeldanes και συν. το 1978 διαπίστωσαν αύξηση τοξικότητας σε ινδικά χοιρίδια όταν η ισταμίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με καδαβερίνη. Άλλες βιογενείς αμίνες, που θεωρούνται ότι είναι δυνατόν να δράσουν συνεργικά στην εκδήλωση του συνδρόμου, είναι η τυραμίνη, η του-πταμίνη και η β-φαινυλαιθυλαμίνη¹⁸.

4.4. Παράγοντες εκδήλωσης των συμπτωμάτων δηλητηρίασης από ισταμίνη

4.4.1. Ατομική εναισθησία

Η βαρύτητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από την ποσότητα της προσλαμβανόμενης τοξίνης και από την ευαισθησία του ατόμου σε αυτή². Από τα διάφορα πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι το εύρος της ευαισθησίας είναι εξαιρετικά μεγάλο. Οι Motil και Schrimshaw² χορηγήσαν σε δύο πειραματικές ομάδες των τεσσάρων και οκτώ ατόμων αντίστοιχα, στη μία ομάδα χυμό γκρέιπφρουτ και στην άλλη 100 g άριστης ποιότητας τόννο, που περιείχαν 100 – 180 mg ισταμίνης. Μόνο το ένα από τα τέσσερα και τα δύο από τα οκτώ άτομα της αντίστοιχης πειραματικής ομάδας παρουσίασαν ελαφρά συμπτώματα τοξικώσης από ισταμίνη.

4.4.2. Διατροφικές συνήθειες

Οι Zee και συν.¹⁹ σε εργασία τους του 1981 θεωρούν ότι η ισταμίνη πιθανώς απορροφάται ταχύτερα και έχει αυξημένη βιολογική δράση με την ταυ-

τόχρονη κατανάλωση αλκοολούχων ποτών. Οι Mitchell και Code (1954) αναφέρουν ότι η ισταμίνη απορροφάται ταχύτερα όταν προσλαμβάνεται με τροφή (ψωμί, βούτυρο και γάλα) από ότι όταν προσλαμβάνεται μόνη της². Επειδή οι βιογενείς αμίνες, όπως η ισταμίνη, η καδαβερίνη, η πουτρεσκίνη και η τυραμίνη, βρίσκονται σε σημαντικές συγκεντρώσεις και σε άλλα τρόφιμα, π.χ. κρέας, αλλαντικά, τυριά, ξινολάχανο, μπίρα, κρασί¹⁹, κινέζικα εδέσματα, όπως η σάλτσα σόγιας²³, η ταυτόχρονη κατανάλωση τέτοιων τροφίμων με ψάρια είναι δυνατόν να προκαλέσει την εκδήλωση του συνδρόμου, λόγω αθροιστικής δράσης της ισταμίνης και των άλλων αμινών.

4.4.3. Φαρμακευτικές αγωγές

Ορισμένα φάρμακα αναστέλλουν τη δράση των ενζύμων που μεταβολίζουν την ισταμίνη και είναι δυνατόν να προκαλέσουν την εκδήλωση συμπτωμάτων όταν χορηγούνται μαζί με τρόφιμα που περιέχουν μεγάλες συγκεντρώσεις ισταμίνης^{13,23}. Οι Hui και Taylor το 1985 μελέτησαν τη δράση τροφιμογενών και φαρμακολογικών αναστολέων των ενζύμων που μεταβολίζουν την ισταμίνη, μέσω του μεταβολισμού σημασμένης με ¹⁴C ισταμίνης σε αρουραίους. Η χορήγηση καδαβερίνης, αμινογουανιδίνης, φαινυλαιθυλαμίνης, τυραμίνης και ισονιαζίδης προκάλεσε την αύξηση του ποσοστού της μη μεταβολισμένης ισταμίνης στα ούρα. Αντίθετα η χορήγηση πουτρεσκίνης δεν έφερε κανένα αποτέλεσμα².

Η N-μεθυλοτρανσφεράση της ισταμίνης αναστέλλεται από ουσίες ανάλογες της μεθυλμεθειονίνης, όπως η αδενοσυλκυστεΐνη, τα αντιτιλασμαδιακά φάρμακα και διάφοροι αγωνιστές και ανταγωνιστές των υποδοχέων της ισταμίνης². Διάφορες ενώσεις, που είναι ειδικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, εμφανίζουν και ανασταλτική δράση στη διαμινοξειδάση. Σε αυτές τις ουσίες κατατάσσεται και η ισονιαζίδη, φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της φυματίωσης και έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση δηλητηρίασης από ισταμίνη^{13,18}.

4.4.4. Προϋπάρχουσες νόσοι και ηλικία

Ο μεταβολισμός της ιστιδίνης είναι δυνατόν να επηρεαστεί από ορισμένες ασθένειες. Η ιστιδίναιμία, μία κληρονομική νόσος που οφείλεται στην έλλειψη της αμμωνιακής λυάσης της ιστιδίνης (HAL)²⁴, προκαλεί αυξημένη απέκκριση της ισταμίνης και των μεταβολιτών της. Η εξωγενής ιστα-

μίνη είναι δυνατόν επίσης να επιδεινώσει καταστάσεις στις οποίες η ενδογενής ισταμίνη είναι αυξημένη, όπως οι αλλεργίες και η μαστοκύττωση¹³. Εκτός αυτών, με την πάροδο της ηλικίας μειώνεται η παραγωγή των ενζύμων που μεταβολίζουν την ισταμίνη, με αποτέλεσμα τα ηλικιωμένα άτομα να εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία².

5. ΥΠΕΥΘΥΝΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

Τα τρόφιμα που έχουν ενοχοποιηθεί περισσότερερο για την πρόκληση δηλητηριάσεων από ισταμίνη είναι τα ψάρια των αλμυρών υδάτων, τα οποία ανήκουν στις οικογένειες των *Scombridae* και *Scomberosocidae*. Πρόκειται για λιπαρά ψάρια όπως τα σκουμπριά (*Scomber* spp.), οι τόννοι (*Thunnus* spp.), οι παλαμίδες (*Katsuwonus pelamis*, *Sarda* spp.), οι σαρδέλες (*Sardina pilchardus*, *Sardinella* spp.), ο γαύρος (*Engraulis* spp.), οι ρέγγες (*Clupea* spp.), και τα γοφάρια (*Pomatomus* spp.). Εκτός αυτών και άλλα ψάρια, που δεν ανήκουν στις παραπάνω οικογένειες, έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση δηλητηρίασης από ισταμίνη. Στις Η.Π.Α. η κορυφαίνα αποτελεί το συχνότερα εμπλεκόμενο ψάρι, ενώ οι σαρδέλες έχουν ενοχοποιηθεί σε κρούσματα στη Γερμανία, Βρετανία και Ιαπωνία¹³. Στη Βρετανία έχουν αναφερθεί αρκετά κρούσματα από κατανάλωση ρέγγας¹⁰.

Όμως δηλητηρίαση από ισταμίνη έχει αναφερθεί και από την κατανάλωση άλλων ειδών τροφίμων, όπως τα τυριά (δεύτερο σε επικινδυνότητα είδος τροφίμου), και κυρίως τα μαλακά τυριά όπως τα Gouda¹⁰, Gruyere, Cheshire και Cheddar¹³. Εκτός των τυριών, η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών ζύμωσης έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση κεφαλαλγίας και ερυθήματος στο πρόσωπο, συμπτώματα που αποδίδονται στην ύπαρξη βιογενών αμινών¹⁸. Αυτές βρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις σχεδόν αποκλειστικά στα κόκκινα κρασιά¹⁸. Η παραγωγή των βιογενών αμινών στα κρασιά έχει συνδεθεί με την μη τήρηση ορθών πρακτικών υγιεινής κατά τη διάρκεια της οινοποίησης. Τέλος υψηλά επίπεδα ισταμίνης και άλλων βιογενών αμινών έχουν αναφερθεί σε τρόφιμα, στην παρασκευή των οποίων υπάρχει κάποιο στάδιο ζύμωσης ή συντήρησης για μεγάλο χρονικό διάστημα¹³. Τέτοια τρόφιμα είναι το ξινολάχανο¹⁹ και το χοιρομέρι ορίμανσης¹⁰, χωρίς άμως να είναι σαφής η σύνδεση αυτών με την πρόκληση της νόσου¹³.

5.1. Ισταμινοπαραγωγά βακτήρια στα ψάρια

Παρότι μόνο το 1% της μικροβιακής χλωρίδας των ζώντων ψαριών ανήκει στα ισταμινοπαραγωγά βακτήρια²⁶, το ποσοστό αυτό αυξάνεται καθώς προχωρεί η αλλοιώση του ψαριού^{27, 28}. Οι Taylor και συν.²⁸ ανίχνευσαν την παραγωγή του ενζυμου αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης σε 112 είδη βακτηρίων, τα περισσότερα των οποίων ανήκαν στις οικογένειες των Εντεροβακτηριακών, των Λακτοβάκιλων και των Κλωστηριδίων. Από τα εντεροβακτηριακά τα *Morganella morganii*, *Klebsiella* spp. και *Hafnia alvei* αποτελούν τους κατεξοχήν παραγωγείς ισταμίνης στα ψάρια και είναι εκείνα που συχνότερα εμπλέκονται στην πρόκληση δηλητηρίασης από ισταμίνη¹⁰. Τα είδη *Lactobacillus* spp. θεωρείται ότι συμβάλλουν στην παραγωγή ισταμίνης μόνο σε ορισμένα προϊόντα ψαριών τα οποία υφίστανται ζύμωση¹³. Από τα δονάκια τα *Vibrio harveyi*, *Vibrio fisheri* και *Photobacterium leiognathi* είναι ικανά να παράγουν ισταμίνη σε αυξημένες θερμοκρασίες²⁹, ενώ άλλα είδη *Photobacterium* spp. και *Vibrio* spp. πιθανόν να ευθύνονται για την παραγωγή ισταμίνης ακόμα και σε θερμοκρασίες ψύξης².

Άλλα ισταμινοπαραγωγά βακτήρια που έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση δηλητηρίασης από ισταμίνη είναι τα *Citrobacter freundii* (παλαμίδα)³⁰, *Clostridium perfringens* (παλαμίδα)³¹, *Edwardsiella* spp. (κορυφαίνα)²⁹, *Enterobacter aerogenes* (τόννος, παλαμίδα και κορυφαίνα)^{29,32}, *Enterobacter cloacae* (τόννος)²⁹, *Escherichia coli* (τόννος)³², *Hafnia alvei* (τόννος, παλαμίδα και κοκκάλι)³², *Klebsiella pneumoniae* (τόννος, κορυφαίνα και παλαμίδα)^{29, 31,33}, *Klebsiella* spp. (παλαμίδα, κοκκάλι)³¹, *Proteus mirabilis* (τόννος και παλαμίδα)^{29,31}, *Morganella morganii* (τόννος, κορυφαίνα, παλαμίδα, κοκκάλι και σκουμπρι)^{26,29,30}, *Proteus* spp. (τόννος, παλαμίδα, κοκκάλι και σκουμπρι)^{29,32}, *Proteus vulgaris* (τόννος)²⁹, *Vibrio alginolyticus* (παλαμίδα)³¹ και *Vibrio* spp. (σκουμπρι)²⁹. Τα συγκενριμένα βακτήρια αφενός απομονώθηκαν από δείγματα τροφίμων, στα οποία μετρήθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις ισταμίνης κατά την διερεύνηση περιστατικών δηλητηρίασης από ισταμίνη, και αφετέρου ο ταυτόχρονος εργαστηριακός έλεγχος με καλλιέργεια τους σε ειδικά θρεπτικά υποστρώματα έδειξε ότι παρήγαγαν μεγάλες ποσότητες ισταμίνης.

Τα διάφορα είδη βακτηρίων διαφέρουν αρκετά ως προς την ποσότητα των αποκαρβοξυλασών της ιστιδίνης που παράγουν και την ενεργότητα αυτών των ενζύμων. Η *Hafnia alvei* αποκαρβοξυ-

λιώνει ιστιδίνη όταν αυτή βρίσκεται σε συγκεντρώσεις <50 mg/100 g, ενώ η *Morganella morganii* απαιτεί συγκεντρώσεις ιστιδίνης 100 – 200 mg/100 g για να παράγει αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης³². Η μελέτη ενός στελέχους *M. morganii* με ιδιαίτερα έντονη παραγωγή αποκαρβοξυλάσης έδειξε ότι οι βέλτιστες συνθήκες καλλιέργειας ήταν η θερμοκρασία των 37°C και pH=6,5. Επίσης, σε φιλέτα τόννου, που ενοφθαλμίστηκαν με καλλιέργεια *M. morganii*, διαπιστώθηκε γρήγορη αύξηση της συγκέντρωσης αποκαρβοξυλάσης και ισταμίνης όταν το φιλέτο συντηρήθηκε στους 24°C και 30°C³⁴. Η σύντομη έκθεση των βακτηρίων σε αυξημένες θερμοκρασίες είναι δυνατόν να οδηγήσει στην παραγωγή αποκαρβοξυλασών².

Οι Behling και Taylor³⁵ κατηγοριοποίησαν τα ισταμινοπαραγωγά βακτήρια σε ταχείς και σε βραδείς παραγωγούς ισταμίνης. Ως ταχείς παραγωγούς ισταμίνης θεωρούν τα βακτήρια που παράγουν ισταμίνη σε συγκεντρώσεις >100 mg/100 ml θερεπτικού ζωμού εκχυλίσματος τόννου (Tuna Fish Infusion Broth, TFIB) μετά από επώαση σε θερμοκρασία >15°C για 24 h, ενώ ως βραδείς παραγωγούς ισταμίνης θεωρούν τα βακτήρια που παράγουν ισταμίνη σε συγκεντρώσεις <25 mg/100 ml σε TFIB μετά από επώαση σε θερμοκρασία >30°C για χρόνους μεγαλύτερους των 48 h. Ως ταχείς παραγωγείς ισταμίνης αναφέρουν την *M. morganii*, την *K. pneumoniae* και το *E. aerogenes*, ενώ ως βραδείς παραγωγούς τη *H. alvei*, το *C. freundii* και την *E. coli*.

6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα συμπτώματα της δηλητηρίασης από ισταμίνη εκδηλώνονται σε μερικά λεπτά έως 2 ώρες μετά την κατανάλωση τοξικού ψαριού και διαρκούν συνήθως 4 με 6 ώρες¹³. Σε σπάνιες περιπτώσεις τα συμπτώματα μπορεί να διαρκέσουν έως 2 ημέρες^{11, 33}. Τα κύρια συμπτώματα που παρατηρούνται είναι δερματικά (ερύθημα, εφιδρωση, κνίδωση, τοπικά οιδήματα και φλεγμονές), γαστρεντερικά (ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος), καρδιαγγειακά (υπόταση λόγω περιφερικής αγγειοδιαστολής, καρδιακές αρρυθμίες) και νευρικά (κεφαλαλγίες, μούδιασμα, αίσθημα καύσου και κνησμός)^{2,10,13}. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθεί βρογχόσπασμος και δύσπνοια¹⁹. Το πιο συχνό κλινικό εύρημα είναι το ερυθημα σε λαιμό και πρόσωπο, που προκαλεί αίσθηση υπερθερμίας και δυσφορίας στον ασθενή³⁶. Τα ερυθήματα παρουσιάζονται κυρίως στις εκτε-

θειμένες περιοχές του δέρματος και μοιάζουν αρκετά με τις αλλοιώσεις του ηλιακού εγκαύματος².

Οι Arnold και Brown³⁶ αναφέρουν ότι τα γαστρεντερικά συμπτώματα απαντώνται μόνο στο 25% των περιστατικών, σε αντίθεση με τους Gilbert και συν.³, οι οποίοι αναφέρουν ότι σε 30 επιδημικές εξάρσεις με 150 περιστατικά, γαστρεντερικά συμπτώματα εμφανίστηκαν στις 24 από τις 30 επιδημικές εξάρσεις. Διάρροια επίσης παρατηρήσαν και οι Müller και συν.³⁷ στο 77% των ασθενών σε 20 περιστατικά δηλητηρίασης από ισταμίνη. Η διάρροια ήταν το δεύτερο σε συχνότητα σύμπτωμα μετά από την εμφάνιση ερυθημάτων σε πρόσωπο και λαιμό και παρουσιάστηκε στο 82% των ασθενών.

Εκτός αυτών των συμπτωμάτων είναι δυνατόν να εμφανιστούν και αγχωτικές εκδηλώσεις³⁸. Επίσης έχει αναφερθεί περιπτώση κατά την οποία εμφανίστηκε παροδική απώλεια όρασης συνοδευόμενη από κολπική ταχυκαρδία. Τα άλλα συμπτώματα που εμφανίστηκαν στο συγκεκριμένο ασθενή ήταν τα τυπικά τη δηλητηρίασης από ισταμίνη. Η χορήγηση αντισταμινικής αγωγής είχε ως αποτέλεσμα τη γρήγορη ανάρρωση και την επανάκτηση της όρασης³⁸.

Σπάνια παρατηρούνται σοβαρότερες επιπλοκές, οι οποίες αφορούν κυρίως ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο του αναπνευστικού ή καρδιαγγειακού συστήματος³⁹. Η δηλητηρίαση από ισταμίνη είναι γενικά ήπια νόσος¹³. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αποδειχθεί θανατηφόρος³⁴. Η νοσηρότητα κυμαίνεται μεταξύ 0,07 και 100%³⁶. Σε επιδημικές εξάρσεις η αναλογία προσβολής είναι σχεδόν 100%, με την εξαίρεση επιδημικών εξάρσεων στις οποίες καταναλώθηκε ωμό ψάρι, όπου η αναλογία προσβολής είναι μικρότερη¹³.

7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου βασίζεται στα τυπικά κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου, στη σύντομη περίοδο επώασης και στο ιστορικό κατανάλωσης είδους ψαριού, που είναι δυνατόν να προκαλέσει τη νόσο. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την εξέταση της συγκέντρωσης ισταμίνης στο ύποπτο τρόφιμο, σε υπολείμματά του ή σε ψάρι από την ίδια παρτίδα².

Τα συμπτώματα της δηλητηρίασης από ισταμίνη δεν είναι ειδικά της νόσου και παρατηρούνται και σε άλλες τροφιμογενείς ή μη τροφιμογενείς νόσους. Όταν το κύριο σύμπτωμα είναι η διάρροια είναι δυνατόν να εμπλέκονται και άλλες τοξίνες. Επιπλέον είναι αρκετά συχνή η εσφαλμένη διά-

γνωση της δηλητηρίασης από ισταμίνη σαν τροφικής αλλεργίας. Στην τροφική αλλεργία τα συμπτώματα είναι παρόμοια και η θεραπεία με αντιισταμινικά είναι αποτελεσματική. Η διαφοροποίηση είναι δυνατόν να γίνει σχετικά εύκολα με βάση την έλλειψη ιστορικού αλλεργίας στο συγκεκριμένο είδος ψαριού, την προσβολή πέραν του ενός ατόμου και την ανύχνευση αυξημένων συγκεντρώσεων ισταμίνης στο τρόφιμο⁴⁰. Εκτός αυτών, τα ψάρια, τα οποία συνήθως προκαλούν τη δηλητηρίαση από ισταμίνη, σπάνια ενοχοποιούνται για την πρόκληση αλλεργιών¹⁰. Για τον αποκλεισμό της τροφικής αλλεργίας είναι δυνατόν να γίνει η δοκιμασία ενδοδερμικής έγχυσης αλλεργιογόνων των συγκεκριμένων ψαριών¹³.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χορηγείται αντιισταμινική θεραπεία. Τα φάρμακα επιλογής είναι οι H₁ αναστολείς, όπως η διφενυδραμίνη και η χλωροφενυδραμίνη, αλλά είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν και H₂ αναστολείς, όπως η σιμετιδίνη⁴¹. Προτείνεται επίσης η πρόκληση εμέτου³⁸. Λόγω της ήπιας φύσης της νόσου, η θεραπεία δεν είναι πάντα απαραίτητη^{13,40}.

Πιθανώς η αποφυγή κατανάλωσης συγκεκριμένων ειδών ψαριών ή τυριών να ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη της νόσου. Δεδομένου όμως του σποραδικού χαρακτήρα της δηλητηρίασης από ισταμίνη, μια τέτοια ενέργεια είναι μάλλον υπερβολική¹⁰. Σημαντικότερη θεωρείται η ενημέρωση του καταναλωτή σχετικά με τους κινδύνους κατανάλωσης αυτών των ειδών τροφίμων και τους τρόπους ορθής συντήρησης και χειρισμού τους⁴⁰.

ABSTRACT

Ikonomou EK, Papadopoulou ChV. Scombrotoxic (histamine) fish poisoning. Hell Iatr 2007; 73: 184-193.

Seafood is a common cause of foodborne illness, of which the majority is attributed to the consumption of marine biotoxins, particularly histamine. The Histamine Fish Poisoning (HFP) is a chemical intoxication that occurs after eating bacterially contaminated fish of particular species, mainly scombroid fish (Scombridae and Scomberesocidae) which contain high concentrations of histamine (≥ 50 mg/100 g). The fish are non-toxic when caught, but there is increase in histamine content as bacterial numbers increase. They may look and smell normal, and cooking does not destroy the histamine. Its in-

cidence has been underestimated because of its frequently mild nature, lack of mandatory reporting, and misdiagnosis (most often as allergy). Since 1970 many outbreaks and incidents of HFP have been reported from many countries worldwide. In the present paper the epidemiology, origin, symptoms, diagnosis and treatment of HFP is reviewed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tucker W.B. Overview of current Seafood Nutritional Issues: Formation of Potentially Toxic Products. In: Sahidi F., Jones Y, Kitts D.D, eds "Seafood safety, processing and biotechnology". Lancaster, Pennsylvania USA: Technomic Publications Company Inc. 1997: 5-16.
2. Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. Int J Food Microbiol 2000, 58: 1-37.
3. Henderson PB. Case of poisoning from the bonito (Scomber pelamis). Edinburgh Med J 1830, 34: 317-8.
4. Gilbert RJ, Hobbs G, Murray CK, Cruickshank JG, Young S. Scombrotoxic fish poisoning: features of the first 50 incidents to be reported in Britain (1976-9). Brit Med J 1908, 281: 71-2.
5. Bartholomew BA, Berry PR, Rodhouse JC, Gilbert RJ. Scombrotoxic fish poisoning in Britain: features of over 250 suspected incidents from 1976 to 1986. Epidemiol Inf 1987, 99: 775-82.
6. Scoging AC. Scombrotoxic (histamine) fish poisoning in the United Kingdom: 1987 to 1996. Commun Dis Public Health 1998, 1 (3): 204-5.
7. Boutin JP, Puyhardy JM, Chianea D, et al. A propos d'une tox-infection alimentaire collective (TIAC) à l'histamine survenue à Brest. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 1997, 25: 116-7.
8. Baccelli G, Durante F. Contributo allo studio dell'ictiosismo. Il Policlinico 1910, 17: 24-32.
9. Τσιγονδή Α, Τυρόπενον Α, Γούτα-Παπασταύρου Ε. Προσδιορισμός της ισταμίνης στα ιχθυηρά». Πρακτικά 5ου Πανελλήνιου Κτηνιατρικού Συνεδρίου, 1990, K - 20.
10. Taylor SL. VPH/FOS/85.1. Histamine Poisoning Associated with Fish, Cheese and Other Foods. World Health Organisation, Geneva, 1985.
11. Todd EC, Lavallee J, Martin RS, Greene VC, Gilgan MW, Landry G. Scombrotoxin from smoked mackerel-Nova Scotia. Can Dis Week Rep 1981, 7(16): 77-8.
12. Bremer P, Fletcher G, Osborne C. Scombrotoxin in seafood. Food Crop Res 2003: 1-9.
13. Taylor SL, Eitenmiller R. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. Crit Rev Toxicol 1986, 17 (2): 91-128.
14. Ababouch L, Afifal ME. A survey of histamine levels in commercially processed fish in Morocco. Proceedings of the 2nd World Congress on Food Infections and Intoxications, Berlin 26-0 May 1986: 254-57.
15. Halstead B. Scombrotoxic fish. In: "Poisonous and Ve-

- nomous Marine Animals of the World, Vol.2 – Vertebrates". U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1967: 639-68.
16. Silla-Santos MH. Biogenic amines: Their importance in foods. *Int J Food Microbiol* 1996, 29: 213-31.
 17. Suzzi G, Gardini F. Biogenic amines in dry fermented sausages: a review. *Int J Food Microbiol* 2003, 88: 41-54.
 18. Stratton JE, Hutchins RW, Taylor SL. Biogenic amines in cheese and other fermented foods. A review. *J Food Prot* 1991, 54: 460-70.
 19. Shalaby AR. Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food Res Int* 1996, 29 (7): 675-90.
 20. Medina MA, Quesada AR, de Castro IN, Sanchez-Jimenez P. Histamine, Polyamines, and Cancer. *Biochem Pharmacol* 1999, 57: 1341-4.
 21. Babe KS, Serafin WE. 25. Histamine, bradykinine, and their antagonists. In: Sanford Goodman L, Limbird LE, Milinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, eds. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. London: McGraw-Hill, 1996: 581-600.
 22. Taylor SL, Hui J, Lyons D. Toxicology of scombroid poisoning. In: Seafood Toxins. ACS Symposium Series, No 262, 1984: 417-30.
 23. Chin KW, Garriga MM, Metcalfe DD. The histamine content of oriental food. *Food Chem Toxicol* 1989, 27 (5): 283-7.
 24. Levy H. Histidinemia. In: Wendel U, ed. Orphanet Encyclopedia. 2002, (<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HIS.pdfH>).
 25. Παπαδοπούλου Χ. Μικροβιολογία Τροφίμων και στοιχεία Υγιεινής Τροφίμων. Πανεπιστημιακό Τυπογραφείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 2001.
 26. Kimata M. The histamine problem. In: Borgstrom G, ed. Fish as Food. Academic Press, New York, 1961: 329-52.
 27. Yoshinaga DH, Frank HA. Histamine-producing bacteria in decomposing skipjack tuna (Katsuwonus pelamis). *Appl Environ Microbiol* 1982, 44: 447-52.
 28. Taylor SL, Guthertz LS, Leatherwood M, Tillman F, Lieber ER. Histamine production by food-borne bacterial species. *J Food Safety* 1978, 1: 173-87.
 29. Niven CF, Jeffrey MB, Corlett DA. Differential plating medium for quantitative detection of histamine-producing bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1981, 41 (1): 321-2.
 30. Taylor SL, Speckhard MW. Isolation of histamine-producing bacteria from frozen tuna. *Mar Fish Rev* 1983, 45 (4-6): 35-9.
 31. Omura Y, Price RJ, Olcott HS. Histamine-forming bacteria isolated from spoiled skipjack tuna and jack mackerel. *J Food Sci* 1978, 43: 1779-81.
 32. Ferencik M. Formation of histamine during bacterial decarboxylation of histidine in the flesh of some marine fish. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1970, 14: 52-60.
 33. Lerke P, Werner B, Taylor S, Guthertz L. Scombroid poisoning, Report of an outbreak". *West J Med* 1978, 129 (5): 381-6
 34. Eitenmiller RR, Orr JH, Wallis JW. Histamine formation in fish: microbial and biochemical conditions. In: Martin RE, Flick GJ, Hebard CE, Ward DR, eds. Chemistry and Biochemistry of Marine Food Products. Avi, Westport, CT, 1982: 39-50.
 35. Behling AR, Taylor SL. Bacterial histamine production as a function of temperature and time of incubation. *J Food Sci* 1982, 59 (3): 517-8.
 36. Arnold SH, Brown WD. Histamine toxicity from fish products. *Adv Food Res* 1978, 34: 113-54.
 37. Muller GJ, Lamprecht JH, Barnes JM, De Villiers RV, Honeth BR, Hoffman BA. Scombroid poisoning. Case series of 10 incidents involving 22 patients. *S Afr Med J* 1992, 81 (8): 427-30.
 38. Clark RB. Scombroid poisoning revisited (Letter). *Ann Emerg Med* 1997, 29: 426-7.
 39. Ben-Gigirey BM, de Sousa VB, Villa TG, Barros-Velasquez J. Histamine and cadaverine formation by bacteria isolated from fresh and frozen albacore (*Thunnus alalunga*). *J Food Prot* 1999, 62 (8): 933-9.
 40. Stratton JE, Taylor SL. Scobroid poisoning. In: Ward D, Hackney C, eds. Microbiology of Marine Food Products. Spectrum, New York, 1991: 331-51.
 41. Guss DA. Scombroid fish poisoning: successful treatment with cimetidine. *Undersea Hyperb Med* 1998, 25 (2): 123-5.
 42. McLauchlin J, Little CL, Grant KA, Mithani V. Scombotoxic fish poisoning. *J Public Health* 2005, 28 (1): 61-62.

Αλληλογραφία:

Χ. Παπαδοπούλου
Μονάδα Μικροβιολογίας Τροφίμων,
Εργαστήριο Μικροβιολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Τ.Θ. 1186
451 10 Ιωάννινα

Corresponding author:

Ch. Papadopoulou
Microbiology Department
Medical School
University of Ioannina
P.Box 1186
451 10 Ioannina
Greece

Απογαλακτισμός από το μηχανικό αερισμό. Κατευθυντήριες οδηγίες και βιβλιογραφική ανασκόπηση

Κωνσταντίνος Κατσανούλας, Ελένη Μουλούδη

ΜΕΘ, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Στο άρθρο αυτό γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον απογαλακτισμό των ασθενών από το μηχανικό αερισμό, κυρίως υπό το πρίσμα των τελευταίων δημοσιευμένων κατευθυντηρίων οδηγιών, οι οποίες αναλύονται διεξοδικά. Περιλαμβάνονται η παθοφυσιολογία της εξάρτησης από τον αναπνευστήρα, τα κριτήρια εκτίμησης αυτής της εξάρτησης, οι προγνωστικοί δείκτες έκβασης του απογαλακτισμού, οι δοκιμασίες αυτόματου αερισμού και η αποσωλήνωση. Ακολουθεί, η διαχείριση του ασθενούς στον οποίο αποτυγχάνει η πρώτη προσπάθεια απογαλακτισμού, η αντιμετώπιση

ειδικών ομάδων ασθενών και η περαιτέρω υποστήριξη με επεμβατικό ή μη-επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Ξεχωριστά αναφέρεται η διαχείριση του μετεγχειρητικού ασθενή και σχολιάζονται ο σχεδιασμός και η εφαρμογή πρωτοκόλλων απογαλακτισμού και προτείνεται αλγόριθμος αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό, με την ενσωμάτωση των κατευθυντηρίων οδηγιών. Τέλος αναφέρεται ο ρόλος της τραχειοστομίας και επιγραμματικά οι ενδείξεις για μακροχρόνιο μηχανικό αερισμό.

Ελληνική Ιατρική 2007, 73: 194 - 213.

Ως απογαλακτισμός, ορίζεται η διαδικασία της αποδέσμευσης του ασθενή από τον μηχανικό αερισμό. Η διαδικασία αυτή είναι μία από τις σημαντικότερες κλινικές παρεμβάσεις στους ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας.^{1,2} Γενικά, οι ασθενείς διασωληνώνονται και τίθενται στον αναπνευστήρα όταν η δυνατότητά τους για αερισμό ή/και ανταλλαγή αερίων είναι κατώτερη των αναγκών που δημιουργούνται από μια ποικιλία ασθενειών. Μηχανικός αερισμός επίσης χρειάζεται όταν η εντολή από το αναπνευστικό κέντρο είναι ανίκανη να διεγείρει αναπνευστική δραστηριότητα είτε λόγω κάποιας νοσολογικής οντότητας είτε λόγω λήψης φαρμάκων. Εάν οι συνθήκες που οδήγησαν στην τοποθέτηση του ασθενούς στον αναπνευστήρα αρχίσουν να βελτιώνονται, η προσοχή θα στραφεί στην απομάκρυνση από τον αναπνευστήρα το ταχύτερο δυνατόν. Αν και αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως απογαλακτισμός από τον αναπνευστήρα (*ventilator weaning*), ίσως ο όρος

δεν αποδίδει σωστά το νόημα, επειδή εμπεριέχει την έννοια της χρονικά σταδιακής αποδέσμευσης, η οποία πλέον δεν θεωρείται απαραίτητη. Αντιθέτως, ο όρος διακοπή του μηχανικού αερισμού (*ventilator discontinuation*) θα ήταν προτιμότερος.³ Στο παρόν κείμενο, για λόγους οικονομίας και γλωσσικής ομοιομορφίας, χρησιμοποιείται ο ελληνικός όρος απογαλακτισμός για όλες τις περιπτώσεις, λαμβάνοντας δύμως υπόψη την παραπάνω αίρεση.

Αδικαιολόγητη καθυστέρηση της διαδικασίας διακοπής του μηχανικού αερισμού αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών (π.χ. πνευμονία ή κάκωση του αεραγωγού) καθώς και το κόστος νοσηλείας.⁴ Από την άλλη πλευρά, επιθετική αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα, πρέπει να σταθμίζει τις επιπτώσεις της υπερβολικά πρώιμης διακοπής του μηχανικού αερισμού (π.χ. δυσκολία επαναδιασωλήνωσης, επιδείνωση ανταλλαγής αερίων αίματος). Η αποτυχημένη αποσωλήνωση συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότη-

τα, υπογραμμίζοντας την ανάγκη προσεκτικού σχεδιασμού της στρατηγικής που θα ακολουθήσει.² Αν και η πλειονότητα των ασθενών που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό, μπορεί εύκολα να αποσωληνωθεί, περίπου 25-30% εμφανίζει δυσκολίες στην ανάκτηση αυτόνομου αερισμού χωρίς υποβοήθηση.⁵⁻¹⁰ Αυτό το ποσοστό είναι υψηλότερο εάν ληφθούν υπόψη μόνο οι ασθενείς των ΜΕΘ. Έχει εκτιμηθεί ότι έως και 42% του χρόνου που περνά ένας ασθενής στον αναπνευστήρα, καταναλώνεται στη προσπάθεια απογαλακτισμού του.⁹ Μάλιστα, αυτό το ποσοστό μπορεί να ανέλθει έως 60%, εάν πρόκειται για ασθενή με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η οποία αποτελεί τον πρώτο παράγοντα παράτασης της διάρκειας του απογαλακτισμού.⁹ Η αποτυχία του απογαλακτισμού έχει σημαντική επίπτωση στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα και παρατείνει το χρόνο παραμονής του ασθενούς στον αναπνευστήρα.¹⁰

Πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η αποτυχία του απογαλακτισμού είναι διαφορετική από την αποτυχημένη αποσωλήνωση. Ο πρώτος όρος περιγράφει την αδυναμία του ασθενή να ανεχθεί αυτόματη αναπνοή χωρίς αναπνευστική υποστήριξη ενώ ο δεύτερος την αδυναμία να ανεχθεί την αφαίρεση του τεχνητού αεραγωγού. Η διάκριση είναι σημαντική, επειδή οι παράγοντες που καθορίζουν την αποτυχία της αποσωλήνωσης (π.χ. απόφραξη ανώτερου αεραγωγού) είναι συχνά διαφορετικοί από εκείνους που καθορίζουν την αποτυχία του απογαλακτισμού.

Υπάρχει μια σειρά σημαντικών θεμάτων κατά την αντιμετώπιση των ασθενών, στους οποίους αρχίζει να σταθεροποιείται ή να αναστρέφεται ο λόγος που τους οδήγησε στο μηχανικό αερισμό: Κατ’ αρχήν, είναι αναγκαία η κατανόηση των λόγων που καθιστούν αναγκαίο ή μη τον αναπνευστήρα. Κατόπιν, πρέπει να χρησιμοποιηθούν τεχνικές ικανές να ανιχνεύσουν τη ικανότητα του ασθενή να τεθεί εκτός αναπνευστήρα. Παράλληλα απαιτείται η εφαρμογή στρατηγικών μηχανικού αερισμού, σε ασθενείς που εξακολουθούν να χρειάζονται κάποιο βαθμό υποστήριξης, ενώ γίνεται προφανής η ανάγκη σχεδιασμού προγραμμάτων για εκείνους που χρειάζονται μακροχρόνια μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Όποιες και αν είναι οι κατευθύνσεις που υιοθετεί κανείς σχετικά με την τεχνική του απογαλακτισμού, αυτές πρέπει να βασίζονται σε πολύ προσεκτικές κλινικές μελέτες. Λίγοι τομείς της Εντατικής Θεραπείας έχουν ερευνηθεί τόσο διεξοδικά την

τελευταία δεκαετία, όσο ο απογαλακτισμός από το μηχανικό αερισμό. Πλέον, κάθε βήμα της διαδικασίας του απογαλακτισμού υποστηρίζεται τουλάχιστον από μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη.¹¹

Ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα μερικών πολύ καλά τεκμηριωμένων μελετών, ήδη από το 2001, τέθηκαν σε ισχύ οι *Kateuθυντήριες Οδηγίες για τον Απογαλακτισμό και τη Διακοπή της Υποστήριξης* από τον *Anapneustήρα*, προϊόν μιας ομάδας συνεργασίας του Αμερικανικού Κολεγίου Πνευμονολόγων (American College of Chest Physicians), της Αμερικανικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας (Society for Critical Care Medicine) και του Αμερικανικού Συνδέσμου Αναπνευστικής Φορούμαδας (American Association for Respiratory Care), η οποία βασίστηκε σε βιβλιογραφική έρευνα του Κέντρου Τεκμηριωμένης Πρακτικής του πανεπιστημίου McMaster. Οι απαντήσεις στα ακόλουθα πέντε ερωτήματα, ήταν οι κύριοι στόχοι της παραπάνω ομάδας: 1) Ποια η παθοφυσιολογία της εξάρτησης από τον αναπνευστήρα; 2) Με ποια κριτήρια ανιχνεύονται ασθενείς ικανοί να απογαλακτισθούν; 3) Ποιες οι στρατηγικές μηχανικού αερισμού ώστε να ενισχυθεί η δυνατότητα απογαλακτισμού; 4) Ποιος ο ρόλος της τραχειοστομίας; και 5) Τι γίνεται με τη μακροχρόνια μηχανική υποστήριξης της αναπνοής;³

Έτσι, διατυπώθηκε μια σειρά από συστάσεις (recommendations), κάθε μια εκ των οποίων υποστηρίζεται από την αντίστοιχη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένου και του βαθμού τεκμηρίωσης (Πίν. 1). Όπως συμβαίνει πολύ συχνά, όταν η τεκμηρίωση απουσιάζει ή είναι ανεπαρκής, αναζητήθηκε η γνώμη των ειδικών για να καλυφθούν τα κενά και τελικώς επήλθε ομοφωνία.

Πέραν των συστάσεων, που θα αναφερθούν

Πίνακας 1. Βαθμοί τεκμηρίωσης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας

Βαθμός	Περιγραφή
A	Επιστημονική ένδειξη προερχόμενη από καλά σχεδιασμένες, ελεγχόμενες μελέτες (τυχαιοποιημένες και μη) με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα που υποστηρίζουν ισχυρά την κατευθυντήρια οδηγία
B	Επιστημονική ένδειξη προερχόμενη από μελέτες παρατήρησης ή ελεγχόμενες μελέτες με λιγότερο ισχυρά αποτελέσματα για την υποστήριξη της κατευθυντήριας οδηγίας
C	Άποψη ειδικών που υποστηρίζει την κατευθυντήρια οδηγία, αλλά η επιστημονική ένδειξη είτε παρέχει ανίσχυρα αποτελέσματα είτε απουσιάζει

Πίνακας 2. Κυριότερα αίτια εξάρτησης από τον αναπνευστήρα

Αίτιο	Περιγραφή
Νευρολογικός έλεγχος	Κεντρικό ερέθισμα, περιφερικά νεύρα
Αναπνευστικό σύστημα	Μηχανικά φορτία: μηχανική αναπνευστικού συστήματος, επιπρόσθετο φορτίο Ιδιότητες αναπνευστικών μυών: Εγγενής ισχύς, μεταβολική κατάσταση / διατροφή / μεταφορά και απόληψη οξυγόνου Ιδιότητες ανταλλαγής αερίων: αγγειακές ιδιότητες και σχέση αερισμού/αιμάτωσης
Καρδιαγγειακό σύστημα	Καρδιακή ανοχή του έργου των αναπνευστικών μυών, περιφερικές ανάγκες σε οξυγόνο
Ψυχολογικοί παράγοντες	

διεξοδικά παρακάτω, έγινε ευρέως κατανοητό ότι υπάρχει μια σειρά από σοβαρά ερωτήματα που ακόμη αναζητούν απάντηση και σαφώς οφείλουν να αποτελέσουν αντικείμενο μελλοντικής έρευνας:

- 1) Ποια κριτήρια είναι οι καλύτεροι δείκτες αναστροφής της αναπνευστικής ανεπάρκειας κατά την αρχική εκτίμηση (screening) για ενδεχόμενο απογαλακτισμό;
- 2) Ποιοι παράγοντες εμπλέκονται στην εξάρτηση από τον αναπνευστήρα και ποιες τεχνικές μέτρησης είναι περισσότερο χρήσιμες στην διαπίστωση της επιτυχίας του απογαλακτισμού;
- 3) Ποιος είναι ο αποδεκτός ρυθμός επαναδιασωλήνωσης ασθενών που απογαλακτίσθηκαν προσφάτως, εάν σταθμιστεί η επιθετικότητα του απογαλακτισμού έναντι των κινδύνων της πρόωρης διακοπής του μηχανικού αερισμού;
- 4) Ποια είναι η αξία της σταδιακής μείωσης της αναπνευστικής υποστήριξης σε σταθερούς ή βελτιούμενους ασθενείς που απέτυχαν όμως στην εκπλήρωση κριτήριων απογαλακτισμού;
- 5) Τι όρλο έχει η τραχειοστομία στη διευκόλυνση της διαδικασίας του απογαλακτισμού;
- 6) Ποιος ο όρλος των μονάδων μακροχρόνιας αναπνευστικής υποστήριξης, και πότε πρέπει οι ασθενείς να μεταφέρονται σ' αυτές;

A. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΞΑΡΤΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ

Αν και οι ασθενείς, μπορεί να εμφανίζονται εξαρτημένοι από τον αναπνευστήρα για βραχείες περιόδους, λόγω αναισθησίας ή νευρομυϊκού αποκλεισμού, ο όρος εξάρτηση από τον αναπνευστήρα χρησιμοποιείται για τους ασθενείς εκείνους, που χρειάζονται μηχανικό αερισμό για περισσότερο από 24 ώρες ή έχουν αποτύχει να ανταποκριθούν στις προσπάθειες απογαλακτισμού. Υπό αυτές τις συνθήκες, δεν αρκεί μόνο η κατάλληλη διαχείριση του μηχανικού αερισμού αλλά είναι απαραίτητη και η διερεύνηση όλων των πιθανών αιτίων (και ειδικότερα των αναστρέψιμων) που μπορούν να δι-

καιολογήσουν αυτήν την εξάρτηση.

Πρώτη Σύσταση (Βαθμός τεκμηρίωσης B) Σε ασθενείς που απαιτούν μηχανικό αερισμό για περισσότερες από 24 ώρες, πρέπει να γίνεται έρευνα όλων των πιθανών αιτίων που ευθύνονται για την εξάρτηση από τον αναπνευστήρα. Αυτό ισχύει ακόμη περισσότερο για τον ασθενή στον οποίο απέτυχε η προσπάθεια άρσης του μηχανικού αερισμού. Η αναστροφή όλων των πιθανών αναπνευστικών ή μη αναπνευστικών αιτίων πρέπει να είναι ενσωματωμένη στη διαδικασία απογαλακτισμού.

Οι ασθενείς μπορεί να είναι εξαρτημένοι από τον αναπνευστήρα για πολλούς λόγους (Πίν. 2). Ο καθορισμός του παράγοντα ή των παραγόντων που εμπλέκονται στον κάθε ασθενή απαιτεί κλινική επαγρύπνηση και εστιασμένη κλινική αξιολόγηση. Αυτό ισχύει κυρίως για λόγους που είχαν ενδεχομένως παραβλεφθεί αλλά είναι αναστρέψιμοι.

A.1. Νευρολογικοί παράγοντες

Αποτυχία του αναπνευστικού κέντρου να διατηρεί το σωστό ρυθμό και τύπο αναπνοής, λαμβάνοντας τα μηνύματα από φλοικούς, χημειο- και μηχανοδεκτικούς υποδοχείς, μπορεί να προέλθει είτε από δομικούς (ισχαιμία στελέχους, κεντρική άπνοια) είτε από μεταβολικούς/φαρμακευτικούς λόγους (ηλεκτρολυτικές διαταραχές, χρήση οπιοειδών/κατασταλτικών).¹²⁻¹⁴ Η αδυναμία επίσης των περιφερικών νεύρων, μπορεί να είναι αποτέλεσμα δομικών¹⁵ ή μεταβολικών/φαρμακευτικών λόγων.¹⁶ Μοναδική είναι η περόπτωση της αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου, όπου απαιτούνται τεχνητά μέσα για τη διατήρηση της βατότητας του αεραγωγού.

A.2. Άλληλεπιδράσεις αναπνευστικών μυών/αναπνευστικού έργου

Το αναπνευστικό σύστημα έχει θεωρηθεί ως μία αντλία παραγωγής αναπνευστικού έργου. Συχνά,

σε ασθενείς που εμφανίζονται εξαρτημένοι από τον αναπνευστήρα, διαπιστώνεται αδυναμία της αναπνευστικής αντλίας να ανταποκριθεί στο δεδομένο φορτίο (υπόθεση ανισορροπίας ικανότητας/έργου).¹⁷⁻²⁰ Η αντλία δεν επαρκεί διότι είτε η ικανότητά της είναι μειωμένη, είτε το φορτίο είναι αυξημένο, είτε και τα δύο συγχρόνως.

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις, ότι στους εξαρτημένους από τον αναπνευστήρα ασθενείς, η μειωμένη ικανότητα της αναπνευστικής αντλίας οφείλεται σε αδυναμία των αναπνευστικών μυών. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα ατροφίας ή *remodeling* λόγω αχρηστίας.²¹ Επίσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα πολυνευροπάθειας ή μυοπάθειας.²²⁻²⁴ Οι περισσότερες δημοσιεύσεις εστιάζουν το ενδιαφέρον τους σε τρεις κυρίως τύπους γενικευμένων μυϊκών αδυναμιών των βαριά ασθενών:

- Την πολυνευροπάθεια των βαριά πασχόντων (CIP, critical illness polyneuropathy)
- Τον παρατεταμένο νευρομυικό αποκλεισμό (CIM, critical illness myopathy)
- Την οξεία μυοπάθεια, η οποία διακρίνεται σε δύο σύνδρομα:

1. Τη μυοπάθεια των βαριά ασθενών, και
2. Τη μυοπάθεια η οποία συνδέεται με χρήση κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό με ένα νευρομυϊκό αποκλειστή (τύπου κουραρίου).

Ως παραγόντες κινδύνου εμφάνισης συνδρομών πολυνευροπάθειας ή μυοπάθειας θεωρούνται η σηψαμία, η πολυοργανική ανεπάρκεια, η υπεργλυκαιμία και η έκθεση σε διάφορα φάρμακα όπως νευρομυϊκοί αποκλειστές, αμινογλυκοσίδες και κορτικοστεροειδή.^{16,25,26} Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στην προσεκτική κλινική εξέταση αλλά και στην ηλεκτροδιαγνωστική και ιστολογική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Η δυναμική υπερδιάταση των ασθενών με αυξημένες αντιστάσεις και απόφραξη στην εκπνευστική ροή, συνεπεία της κυρίας νόσου των, π.χ. ΧΑΠ, μπορεί να θέσει τους αναπνευστικούς μύες σε μηχανικά δυσμενή θέση.²⁷

Ο κάματος των αναπνευστικών μυών συνεισφέρει επίσης στη μειωμένη μυϊκή απόδοση και ίσως αποτελεί τον τελικό κοινό δρόμο που οδηγεί στην εμφάνιση υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Επειδή κάματος των αναπνευστικών μυών πιθανόν συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ανεπιτυχούς απογαλακτισμού και οδηγεί σε εμμένουσα εξάρτηση από τον αναπνευστήρα, ένα σημαντικό θέμα κατά τον απογαλακτισμό είναι η παροχή ανάπαυσης στους αναπνευστικούς μύες και

χρόνου για να αναρρώσουν.¹¹ Πρόκληση διαφραγματικού καμάτου σε υγιείς εθελοντές έδειξε σημαντικά μειωμένη διαφραγματική συσπαστικότητα που διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες.²⁸ Η ανάρρωση από τον κάματο, μπορεί να συμβαίνει πολύ αργά στους ασθενείς που δυσκολεύονται να απογαλακτισθούν, γι' αυτό προτάθηκε η αυξημένη αναπνευστική υποστήριξη κατά τη διάρκεια της νύχτας, ως ένας τρόπος ανάπαυσης των μυών των ασθενών με δύσκολο απογαλακτισμό.²⁹

Πάντως, ο μηχανισμός του καμάτου δεν έχει απολύτως διευκρινισθεί. Μια σειρά μελετών με αντικείμενο την αξιολόγηση δοκιμασιών ελέγχου του μυϊκού καμάτου σε εξαρτώμενους από τον αναπνευστήρα ασθενείς, απέτυχε να αναδείξει την ευαισθησία ή την ειδικότητά τους.^{18,30-32} Η περισσότερο υποσχόμενη δοκιμασία είναι η μέτρηση της διαδιαφραγματικής πίεσης (Pdi) κατά τη διάρκεια νευρικού ερεθισμού των φρενικών νεύρων,^{18,33} η οποία δύως δεν έχει εφαρμοσθεί στον απαυτούμενο αριθμό ασθενών ώστε να έχει πρακτική αξία.

Σε ότι αφορά στο φορτίο των αναπνευστικών μυών, αυτό αποτελεί συνάρτηση των αναγκών του αερισμού και της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος (κυρίως της ευενδοτότητας και των αντιστάσεων στη ροή του αέρα). Γενικά, ο φυσιολογικός κατά λεπτό αερισμός είναι <10 L/min, η φυσιολογική ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος (αναπνεόμενος όγκος/στατική πίεση εμφύσησης) είναι >50 έως 100 mL/cm H₂O, και οι φυσιολογικές αντιστάσεις των αερογωγών (μέγιστη στατική πίεση εμφύσησης/σταθερή εισπνευστική ροή) είναι $<5-15$ cm H₂O/L/sec. Οι ανάγκες για αερισμό μπορεί να αυξηθούν, λόγω αυξημένων αναγκών οξυγόνου σε σηπτικούς ασθενείς, ή αυξημένο νευρό χώρο σε αποφρακτικούς. Η ευενδοτότητα μπορεί να επιδεινωθεί ως αποτέλεσμα πνευμονικού οιδήματος, λοιμωξης, φλεγμονής, ίνωσης ή ανωμαλιών του θωρακικού τοιχώματος (ανατομικών, τραυματικών, μετεγχειρητικών). Οι αντιστάσεις μπορεί να αυξηθούν λόγω βρογχοσπάσμου ή φλεγμονής των αερογωγών. Επιπρόσθετο φορτίο μπορεί επίσης να δημιουργηθεί από στενούς τραχειοσωλήνες ή σχετικά ανερέθιστες μηχανικές βαλβίδες ροής των αναπνευστήρων.

Ειδικότερα, σε ασθενείς με απόφραξη των αερογωγών, το φορτίο που αναπτύσσεται λόγω της δυναμικής υπερδιάτασης έχει τύχει ιδιαίτερης προσοχής και μελέτης, ως κύριος παραγόντας εξάρτησης από τον αναπνευστήρα.^{20,27,34-36}

Οι ασθενείς που, παρά τις προσπάθειες απο-

γαλακτισμού, συνεχίζουν να εξαρτώνται από τον αναπνευστήρα λόγω ανισορροπίας ικανότητας/έργου, εμφανίζουν συνήθως ένα μοντέλο γρήγορης ορηκής αναπνοής (*rapid shallow breathing*).^{2,37} Αν και αυτό το μοντέλο είναι αρχικά ευνοϊκό από πλευράς ενέργειας, καταλήγει να γίνεται ασύμφορο λόγω αυξήσης του νεκρού χώρου, άχρηστου αερισμού και συνεπώς μειωμένης αποβολής CO_2 , και τελικώς αυξήσης του αναπνευστικού έργου. Επειδή η επίδραση των χημειοδεκτικών και μηχανοδεκτικών μηνυμάτων στον νευρωνικό έλεγχο της αναπνοής δεν έχουν επαρκώς κατανοθεί, είναι δύσκολο να απαντηθεί εάν αυτό το αναπνευστικό μοντέλο είναι αποτέλεσμα μειωμένης αναπνευστικής ώσης ανά αναπνοή ή ανικανότητας των αναπνευστικών μυών να ανταποκριθούν στο ιδιαίτερα αυξημένο νευρωνικό ερέθισμα.^{17,38,39}

A.3. Μεταβολικοί παράγοντες και λειτουργία αναπνευστικών μυών

Η διατροφή, οι ηλεκτρολύτες και οι ορμόνες είναι μεταβολικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών.

Έχει φανεί ότι η φυσιολογική υποξική και υπερκαπνική απάντηση, επιδεινώνονται σε συνθήκες υποσιτισμού.⁴⁰ Αντίθετα, η υπερβολική διατροφή οδηγεί σε περισσεια παραγωγής CO_2 , η οποία αυξάνει περαιτέρω το αναπνευστικό φορτίο των αναπνευστικών μυών. Ισορροπημένη διατροφή αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχούς απογαλακτισμού,⁴¹ αλλά δεν έχει απαντηθεί πλήρως το ερώτημα των πλεονεκτημάτων διατροφής πλούσιας σε λίπος και φωτικής σε υδατάνθρακες, πέραν της μείωσης του αναπνευστικού πηγλίκου (VCO_2/VO_2).⁴² Φαίνεται ότι σε κλινικό επίπεδο σημασία έχει ο συνολικός αριθμός και όχι το είδος των θερμίδων που χορηγούνται ημερησίως. Ειδικότερα για τους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω ARDS (σε έδαφος σήψης, εγκαύματος, πολλαπλού τραυματος), αποκτούν ενδιαφέρον σκευάσματα με αντιφλεγμονώδη δράση, πλούσια σε πολυαρχεστα λιπαρά οξέα (εικοσιπεντανοϊκό οξύ και γλινολείκο οξύ) λόγω της συμβολής τους στην καλή λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών, στη διατήρηση της φυσιολογικής τριχοειδικής διαπερατότητας, στην αποφυγή παθολογικής συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και στη μείωση της παραγωγής φλεγμονώδων κυτταροκινών και μπορούν να συνεισφέρουν σημαντικά στον επιτυχή απογαλακτισμό αυτής της ομάδας ασθενών.⁴³

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, μπορούν επίσης να ευθύνονται για επιδεινωμένη λειτουργία των αναπνευστικών μυών. Σε υποφωσφαταιμία, η θεραπεία αναπλήρωσης με φωσφόρο βρέθηκε οτι αυξάνει τη διαδιαφραγματική πίεση (Pdi) σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια υπό μηχανικό αερισμό, αλλά είναι άγνωστο κατά πόσο συμβάλλει στην αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα.⁴⁴ Το ίδιο ισχύει και για την υπομαγνησιαιμία,⁴⁵ η οποία πρέπει πάντως να διορθώνεται. Τέλος, υπεραερισμός σε χρόνιους υπερκαπνικούς ασθενείς, λόγω κακής ρύθμισης του αναπνευστήρα, προκαλεί μείωση των διπτανθρακικών λόγω αυξημένης νεφρικής αποβολής ως αντιρρόπιση, και τους καθιστά αδύνατους να αντιμετωπίσουν την υπερκαπνία και να αποδεσμευτούν με επιτυχία.

Ο σοβαρός υποθυρεοειδισμός και το μυξοίδημα επιδεινώνουν άμεσα τη λειτουργία του διαφράγματος και καλύπτουν την απάντηση του αναπνευστικού συστήματος στην υπερκαπνία και στην υποξία.⁴⁶ Ο υποθυρεοειδισμός εκτός της μιωτάθειας των αναπνευστικών μυών μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών, αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, κυψελιδικό υποαερισμό και πλευρικές συλλογές, καταστάσεις που θεωρητικά μπορούν να δυσκολέψουν τον απογαλακτισμό. Η συμμετοχή του όμως στην εξάρτηση από τον αναπνευστήρα ίσως να είναι υπερεκτιμημένη, δεδομένου ότι στατιστικά ανευρίσκεται σε μικρό ποσοστό εξαρτημένων ασθενών και τα επίπεδα της TSH δεν συσχετίζονται με επιτυχία του απογαλακτισμού.⁴⁷ Επειδή όμως αποτελεί ένα εύκολα αναστρέψιμο παράγοντα, συνιστάται η θεραπεία υποκατάστασης.

Άλλοι παράγοντες, σημαντικοί για τη βέλτιστη λειτουργία των αναπνευστικών μυών είναι η ρύθμιση του σακχάρου (μέσω ινσουλίνης/γλυκαγόνης) και οι ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων.

A.4. Παράγοντες ανταλλαγής αερίων

Ανωμαλίες της ανταλλαγής αερίων κατά τη διάρκεια της μείωσης της αναπνευστικής υποστήριξης, μπορούν να εμφανιστούν λόγω της ύπαρξης νόσων που προκαλούν διαταραχές στη σχέση αερισμού/αιμάτωσης και shunt. Η εξάρτηση λοιπόν από τον αναπνευστήρα, μπορεί να είναι αποτέλεσμα ανάγκης για υψηλή τελικοεκπνευστική πίεση (PEEP) ή/και υψηλού κλάσματος χορηγούμενου οξυγόνου (FIO_2), ώστε να διατηρηθεί επαρκής περιεκτικότητα οξυγόνου στο αίμα. Επίσης, μείωση

της περιεκτικότητας σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος, μπορεί να οδηγήσει σε υποξυγοναιμία, για λόγους που περιγράφονται παρακάτω.

A.5. Καρδιαγγειακοί παράγοντες

Πολυάριθμοι ερευνητές έστρεψαν το ενδιαφέρον τους στις καρδιαγγειακές αντιδράσεις εξαρτημένων από τον αναπνευστήρα ασθενών και τόνισαν την πιθανότητα πρόκλησης μη ΗΚΓραφικά ορατής μυοκαρδιακής ισχαιμίας⁴⁸ ή καρδιακής κάμψης σε ασθενείς με μειωμένες καρδιακές εφεδρείες, οι οποίες αποκαλύπτονται κατά τον απογαλακτισμό.^{10,49-50} Ως πιθανός μηχανισμός που οδηγεί στην αποτυχία του απογαλακτισμού αυτών των ασθενών μπορεί να θεωρηθεί ο ακόλουθος: κατά τη διάρκεια του ήπια υποστηριζόμενου ή αυτόματου μηχανικού αερισμού, η αύξηση του έργου των αναπνευστικών μυών, καθώς και το άγχος και οι εκφορτίσεις του συμπαθητικού, οδηγούν σε απότομη αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Παράλληλα, η αρνητική πλέον ενδοθωρακική πίεση κατά την εισπνοή (εφόσον πρόκειται πια για αυτόματο αερισμό) αυξάνει το μεταφορτίο των δύο κοιλιών και αυτό σε συνδυασμό με την αυξημένη φλεβική επαναφορά, μπορεί να οδηγήσει σε διάταση της δεξιάς κοιλίας. Με τη σειρά της, η διάταση της δεξιάς κοιλίας εμποδίζει την πλήρωση της αριστερής, προκαλώντας τη διαστολική της δυσλειτουργία ταυτόχρονα με την αύξηση του μεταφορτίου της, λόγω των χαμηλών ενδοθωρακικών πιέσεων που οδηγεί σε συμφόρηση των πνευμονικών αγγείων.⁵¹ Ο συνδυασμός όλων αυτών των γεγονότων προκαλεί αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας (LVEDP). Η αύξηση αυτή προκαλεί διάμεσο, περιβρογικό και κυψελιδικό οίδημα. Έτσι, μειώνεται η ευενδοτότητα του πνεύμονα, αυξάνονται οι αντιστάσεις των αεραγωγών και η σχέση αερισμού /αιμάτωσης επιδεινώνεται, με αποτέλεσμα τη εμφάνιση υποξυγοναιμίας. Ενώ οι ενεργειακές ανάγκες των αναπνευστικών μυών είναι αυξημένες, η παροχή ενέργειας είναι ανεπαρκής λόγω πτώσης της καρδιακής παροχής, παρεμποδίζοντας την επαρκή λειτουργία του διαφράγματος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία επίτευξης επαρκούς αυτόματου αερισμού, για τη διατήρηση νορμοκαπνίας, και επομένως σε αύξηση της PaCO₂. Οι παθολογικές τιμές αερίων αίματος προκαλούν περαιτέρω μείωση της συστατικότητας της καρδιάς και ταυτόχρονα με τη δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών, στη δημιουργία

ενός φαύλου κύκλου που μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία του απογαλακτισμού. Μελέτη αυτών των φαινομένων σε ασθενείς με ΧΑΠ, έδειξε ότι η χορήγηση διουρητικών πέτυχε να μειώσει τις πιέσεις πλήρωσης της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας (όπως φάνηκε από τη μείωση της πίεσης εξ ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών), παρότι κανείς ασθενείς δεν εμφάνιζε προηγουμένως σημεία υπερφρότωσης υγρών. Μετά από αυτό, οι ασθενείς απογαλακτίσθηκαν επιτυχώς, έχοντας καρδιακή παροχή και πιέσεις πλήρωσης δύοις με εκείνες προ της διακοπής του μηχανικού αερισμού.⁵⁰

A.6. Ψυχολογικοί παράγοντες

Οι ψυχολογικοί παράγοντες είναι ίσως από τους σημαντικότερους μη οργανικούς παράγοντες που οδηγούν σε εξάρτηση από τον αναπνευστήρα.^{3,52} Ο φόβος της απώλειας ενός φαινομενικού συστήματος υποστήριξης της ζωής κάνει κάθε προσπάθεια απογαλακτισμού προβληματική. Το άγχος μπορεί να μειωθεί με τη συχνή επικοινωνία του ασθενούς με το προσωπικό και την οικογένειά του. Ερεθίσματα από το περιβάλλον (τηλεόραση, ζαδιόφωνο, βιβλία) φαίνεται επίσης ότι βελτιώνουν τις ψυχικές λειτουργίες.² Τέλος η στέρηση του ύπνου μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση του συστήματος ελέγχου της αναπνοής,⁵³ αν και αυτό συνδυάζεται με παράπλευρες διαταραχές παρά με την ίδια τη στέρηση. Τα υψηλά επίπεδα θορύβου, ο πόνος, ο τεχνητός φωτισμός μέρα και νύχτα αποτελούν τις κύριες αιτίες προβλημάτων ύπνου και αθροιστικά μπορούν να δώσουν σημειολογία ψύχωσης της ΜΕΘ.

B. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΞΑΡΤΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ

Η διαδικασία του απογαλακτισμού ξεκινά με την αναγνώριση και την άρση του αιτίου της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ίσως το στάδιο αυτό αποτελεί το πιο κρίσιμο βήμα, δεδομένου ότι εκεί σημειώνονται οι μεγαλύτερες καθυστερήσεις για την διακοπή του μηχανικού αερισμού. Από το σημείο αυτό και πέρα, με τη βοήθεια προσεκτικής κλινικής εκτίμησης, αξιολογείται η δυνατότητα του ασθενή να απαλλαγεί από τη μηχανική υποστήριξη και τελικά να αποσωληνωθεί. Για τη διευκόλυνση αυτής της διαδικασίας, οι ερευνητές διατυπώνουν μια σειρά από σαφή ερωτήματα: Πότε μπορούν να αρχίσουν οι προσπάθειες του απογαλακτισμού; Με ποιες στρατηγικές θα ανιχνευθεί ο ασθενής

που είναι υποψήφιος για απογαλακτισμό; Πότε πρέπει να γίνει η αποσωλήνωση και πως μπορεί να προβλεφθεί η έκβασή της;

Η απάντηση σε αυτές τις ερωτήσεις προέρχεται κυρίως από μελέτες παρατήρησης, όπου μια παράμετρος ή μια ομάδα παραμέτρων συγκρίνονται σε ομάδες ασθενών οι οποίοι είτε απογαλακτίσθηκαν επιτυχώς είτε όχι. Ο γενικός στόχος σε αυτές τις μελέτες είναι να ανακαλυφθεί κάποιος προγνωστικός δείκτης που να εκτιμά την έκβαση της προσπάθειας του απογαλακτισμού. Η αξιολόγηση δύναμης των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών είναι πάρα πολύ δύσκολη λόγω διαφόρων λόγων:

Αρχικά, πρέπει να κατανοηθεί η επίπτωση της «επιθετικότητας» του κλινικού/ερευνητή δύναμης αφορά στη γενικότερη φιλοσοφία του απογαλακτισμού. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν στοιχεία που να βοηθούν τους γιατρούς να διακρίνουν τη βέλτιστη ισορροπία μεταξύ πρόσωρης και καθυστερημένης διακοπής του μηχανικού αερισμού, κατά την εκτίμηση ενός δεδομένου πρωτοκόλλου απογαλακτισμού. Οπωσδήποτε η αποτυχημένη αποσωλήνωση πρέπει να αποφεύγεται, καθόσον φέρει 8-φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νοσοκομειακής πνευμονίας⁵⁴ και 6-φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας.^{6,7, 55,56} Από την άλλη η περιττή παράταση του μηχανικού αερισμού φέρει το δικό της κίνδυνο λοιμώξεων και άλλων επιπλοκών.^{57,58} Ο στατιστικά αποδεκτός ρυθμός επαναδιασωλήνωσης είναι άγνωστος αλλά θα ήταν καλό να κυμαίνεται μεταξύ 5% και 15%.

Δεύτερον, υπάρχει μια σειρά μεθοδολογικών προβλημάτων μεταξύ όλων αυτών των μελετών. Οι ερευνητές δεν είναι ανεπτηρέαστοι ως προς στις

παραμέτρους που αξιολογούν, συχνά η υπό εξέταση παράμετρος αποτελεί και το κριτήριο εισόδου στη συγκεκριμένη μέθοδο απογαλακτισμού. Διαφορετικοί τρόποι μέτρησης των παραμέτρων από μελέτη σε μελέτη, διαφορετικοί πληθυσμοί ασθενών και απουσία αντικειμενικών κριτηρίων ανοχής μιας διαδικασίας απογαλακτισμού, αποτελούν επίσης προβλήματα μεθοδολογίας.

Τοίτο, η έννοια της μελετώμενης έκβασης διαφέρει από μελέτη σε μελέτη. Άλλοι ερευνούν την επιτυχημένη ανοχή μια δοκιμασίας αυτόματου αερισμού, άλλοι την μόνιμη διακοπή του μηχανικού αερισμού και άλλοι συνδυάζουν επιτυχή απογαλακτισμό και αποσωλήνωση. Αν και 24 έως 48 ώρες αυτόματου αερισμού χωρίς υποβοήθηση, θεωρούνται επιτυχής απογαλακτισμός από το μηχανικό αερισμό, πολλές μελέτες χρησιμοποιήσαν βραχύτερους χρόνους για να ορίσουν τον απογαλακτισμό και συχνά δεν αναφέρουν ενδεχόμενη επαναδιασωλήνωση ή ανάγκη επανέναρξης κάποιας αναπνευστικής υποστήριξης.

B.1. Προγνωστικοί δείκτες έκβασης απογαλακτισμού. Είναι χρήσιμοι;

Η χρησιμοποίηση προγνωστικών δεικτών, ως αντικειμενικές μετρήσεις της δυνατότητας του ασθενή να ανεχθεί μια δοκιμασία αυτόματου αερισμού, θεωρείται ένα σημαντικό βήμα στην πρόοδο του απογαλακτισμού. Η αναφορά του Πανεπιστημίου Mac Master περιλαμβάνει έως και 66 διαφορετικούς προγνωστικούς δείκτες, που βρέθηκαν από την έρευνα της βιβλιογραφίας (Πίν. 3). Η κλινική κρίση από μόνη της έχει θετική και αρνητική προ-

Πίνακας 3. Μετρήσεις παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες και εμφάνισαν στατιστικά σημαντικούς λόγους πιθανότητας (likelihood ratios) ώστε να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες έκβασης απογαλακτισμού

Παράμετρος	Μελέτες (No.)	Τιμές ουδών
<i>Μέτρηση στον αναπνευστήρα</i>		
VE	20	10-15 L/min
NIF	10	-20 έως -30 cm H ₂ O
PI max	16	-15 έως -30 cm H ₂ O
P0.1/PImax	4	0.30
CROP score	2	13
<i>Μέτρηση κατά τη διάρκεια σύντομης περιόδου αυτόματου αερισμού</i>		
RR	24	30-38 αναπνοές/λεπτό
Vt	18	4-6 ml/kg
f/Vt	20	60-105 αναπν/λεπτό/L

VE = κατά λεπτό αερισμός, NIF= αρνητική εισπνευστική δύναμη, PI_{max}=μέγιστη εισπνευστική πίεση, P0.1=πίεση σύγκλεισης 0.1 sec μετά την έναρξη εισπνευστικής προσπάθειας, RR= αναπνευστική συχνότητα, Vt=αναπνεόμενος όγκος, f/Vt= λόγος αναπνευστικής συχνότητας/αναπνεόμενου όγκου, CROP=δείκτης που ενσωματώνει ευενδοτότητα, συχνότητα, οξυγόνωση και πίεση, CROP index= [Cdyn x PI_{max} x (PaO₂/PAO₂)] / f

γνωστική αξία, μόνο 67% και 50% αντιστοίχως. Ως γενικός κανόνας, επαρκής οξυγόνωση και καλή οξεοβασική ισορροπία είναι απόλυτοι δείκτες επιτυχημένου απογαλακτισμού.³⁷ Η μέγιστη εισπνευστική πίεση (PImax), είναι ένας δείκτης της επάρκειας των αναπνευστικών μυών. Όταν εμφανίζει τιμές < -30 cm H₂O συνδυάζεται με επιτυχή απογαλακτισμό, ενώ όταν είναι >-20 cm H₂O, αυξάνεται η πιθανότητα αποτυχίας.³⁷ Είναι ούμως χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας. Το ίδιο ισχύει και για τη μέτρηση του κατά λεπτό αερισμού. Πρώιμες μελέτες πρότειναν το δείκτη $P0.1 > 6 \text{ cmH}_2\text{O}$ (η μείωση της πίεσης των αεραγωγών κατά τα πρώτα 100 msec της εισπνευστικής προσπάθειας με αποφραγμένο αεραγωγό), ως πολύ ευαισθητό δείκτη αποτυχίας του απογαλακτισμού.^{61,62,63} Παρόλα αυτά μεταγενέστερες μελέτες αμφισβήτησαν πολύ την αξία του.^{37,62}

Πρόσφατα, ο λόγος της αναπνευστικής συχνότητας/αναπνεόμενο όγκο (f/Vt), κατά τη διάρκεια αυτόματου αερισμού θεωρήθηκε ως ένας από τους πλέον ευαισθητούς και ειδικούς δείκτες πρόγνωσης της έκβασης του απογαλακτισμού.³⁷ Ο δείκτης υπολογίζεται με τον ασθενή σε αυτόματη αναπνοή μέσω σωλήνα T (T-piece) και μηδενική θετική τελικοεκπνευστική πίεση.^{63,64} Οι Yang και Tobin έδειξαν προοπτικά ότι f/Vt < 105 αναπνοές το λεπτό/λίτρο έχει θετική και αρνητική προγνωστική αξία επιτυχούς απογαλακτισμού, 78% και 95% αντίστοιχα.³⁷ Ο δείκτης αυτός πάντως, μπορεί να επηρεασθεί από το φύλο του ασθενούς και τη διάμετρο του τραχειοσωλήνα,^{65,66} ενώ η ερμηνεία του μπορεί να είναι προβληματική σε ασθενείς με αποφρακτική νόσο των πνευμόνων και δυναμική υπερδιάταση, όπου η συχνές αναποτελεσματικές εισπνευστικές προσπάθειες, μπορεί να οδηγήσουν σε υποεκτίμηση του λόγου f/Vt.⁶⁷

Τέλος, η αξία του δείκτη f/Vt αμφισβήτηθηκε πρόσφατα μέσω μιας διαφορετικής προσέγγισης της «θεωρίας των πιθανοτήτων επιτυχούς απογαλακτισμού».¹¹ Με άλλα λόγια, με πόση ασφάλεια μπορεί ένας δείκτης ή μια δοκιμασία να κρίνει την έκβαση μιας διαδικασίας; Αντί των παραδοσιακών όρων της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής και της αρνητικής προγνωστικής αξίας, προτείνεται η εκτίμηση της πιθανότητας απογαλακτισμού πριν τη δοκιμασία (pretest probability) σε σχέση με τη πιθανότητα μετά τη δοκιμασία (post-test probability) και ο λόγος μεταξύ τους (likelihood ratio, LR). Πρακτικά, όταν η πιθανότητα επιτυχούς απογαλακτισμού είναι υψηλή (της τάξης 70-

80%, εάν ακολουθηθεί η Δεύτερη Σύσταση, βλ. παρακάτω), η εκτίμηση του δείκτη f/Vt είναι ίσως περιττή, γιατί μια τιμή κάτω από 100, απλώς επιβεβαιώνει την πολύ πιθανή επιτυχία, ενώ μια τιμή πάνω από 100, δεν προβλέπει υποχρεωτικά αποτυχία του απογαλακτισμού, εφόσον στατιστικά είναι εφικτή μια post-test probability της τάξης 40%-60%. Αντίθετα, όταν η pretest probability είναι χαμηλή (<40%), δηλαδή υπάρχει ανασφάλεια ως προς την έκβαση του απογαλακτισμού, ο δείκτης f/Vt, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος: Σε αυτή την περιπτωση, μια τιμή πάνω από 100 αποτρέπει την έναρξη απογαλακτισμού αφού η πιθανότητα επιτυχίας είναι πολύ μικρή (<20%), ενώ μια τιμή κάτω από 100, ενθαρρύνει την έναρξη απογαλακτισμού, χωρίς άλλη καθυστέρηση, δεδομένου ότι η πιθανότητα επιτυχίας μπορεί να φθάσει έως και 50%-65%.

Η χρήση προγνωστικών δεικτών απαιτεί μεγάλη προσοχή στην ερμηνεία τους και είναι καλό να αποτελεί τιμήμα οργανωμένου πρωτοκόλλου. Προσκόλληση σε ένα μόνο δείκτη μπορεί να αποβεί παραπλανητική. Πάντως αν είναι να επιλεγεί ένας δείκτης, ο λόγος f/Vt είναι ο πιο πειστικός.

Δεύτερη Σύσταση (Βαθμός τεκμηρίωσης B)
Οι ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας, πρέπει να υποβάλλονται σε επίσημη εκτίμηση της δυνατότητάς τους να απογαλακτισθούν, εάν πληρούν τα παρακάτω κριτήρια:

1. Ένδειξη μερικής αναστροφής της υποκείμενης αιτίας της αναπνευστικής ανεπάρκειας

2. Επαρκή οξυγόνωση (λόγος $PaO_2 / FIO_2 > 150-200$, αναγκαία θετική τελικοεκπνευστική πίεση $PEEP \leq 5-8 \text{ cm H}_2\text{O}$, $FIO_2 \leq 0.4-0.5$) και αποδεκτή οξεοβασική ισορροπία ($pH \geq 7.25$)

3. Αμοδυναμική σταθερότητα, όπως καθορίζεται από την έλλειψη ενεργού ισχαμίας του μυοκαρδίου και απονασία ακινητικής υπότασης (δηλ. μιας κατάστασης που δεν απαιτεί στήριξη με αγγειοσυσπαστικά ή έστω μόνο χαμηλές δόσεις ντοπαμίνης ή ντομπονταμίνης, $<5 \text{ mg/kg/min}$), και

4. Ικανότητα έναρξης εισπνευστικής προσπάθειας.

Σε ότι αφορά ειδικότερα στην ινότροπη/αγγειοσυσπαστική υποστήριξη, αυτή δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη έναρξης προσπάθειας αποδέσμευσης, δεδομένου ότι η άρση των θετικών πιέσεων του μηχανικού αερισμού που επέρχεται με την αποδέσμευση, οδηγεί σε αύξηση του προφορίου, με αποτέλεσμα τη μείωση της ανάγκης ή τη

διακοπή της ινότροπης υποστήριξης, όταν ο ασθενής βρεθεί σε συνθήκες αυτόματου αερισμού.

Αν και μερικοί ερευνητές προτείνουν την διαδικασία έναρξης απογαλακτισμού αμέσως μετά τη διασωλήνωση, είναι προφανές ότι απαιτείται ένα, άλλοτε άλλο, χρονικό διάστημα για την άρση της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για να ορίσουν την αναστροφή της αναπνευστικής ανεπάρκειας, δεν είναι πλήρως καθορισμένα ούτε προοπτικά αξιολογημένα, με τυχαιοποιημένες μελέτες. Αποτελούν μάλλον, διάφορους συνδυασμούς υποκειμενικών και αντικειμενικών αριτηρίων (Πιν. 4), είναι όμως το πρώτο κλειδί στην αξιολόγηση της δυνατότητας έναρξης απογαλακτισμού. Για τη διατήρηση ή διακοπή του μηχανικού αερισμού χρειάζονται πιο εστιασμένες εκτιμήσεις.

B.2. Δοκιμασίες αυτόματου αερισμού. Είναι ο ασθενής ικανός να υποστηρίξει αυτόνομα την αναπνοή του;

Η καλύτερη μέθοδος εκτίμησης της δυνατότητας απογαλακτισμού, είναι η αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς να αναπνέει κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας αυτόματου αερισμού (*spontaneous breathing trial, SBT*). Πολλές μελέτες, έχουν δείξει ότι το 60%-80% των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών μπορεί να αποδιασωληνωθεί μετά μια επιτυχή δοκιμασία αυτόματου αερισμού (SBT).^{5-8,56,68,69} Λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την καλύτερη τεχνική εκτέλεσης μιας SBT.^{6,70} Ο αερισμός υποβοηθούμενης πίεσης (pressure support ventilation, PSV 5-7 cm H₂O), η συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (continuous positive airway pressure, CPAP, 5 cm H₂O) και η γωνία οξυγόνου-T (T-piece), είναι οι πιο κοινές μέθοδοι δοκιμασίας αυτόματου αερισμού. Το CPAP πάντως, θα ενίσχυε την αναπνευστική διέγερση (breath triggering) ασθενών με σημαντικό auto-PEEP.⁷¹ Η πλέον σημαντική μελέτη, της Ισπανικής Ομάδας Συνεργασίας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, εξήγε το συμπέρασμα της ισοδύναμης αξίας μεταξύ του T-piece και του Pressure Support 7 cm H₂O άνω του PEEP.⁶ Η διάρκεια της δοκιμασίας στις περισσότερες μελέτες είναι συνήθως 2 ώρες, αλλά η ίδια ομάδα έδειξε ότι είναι αρκετά μόνο 30 λεπτά αυτόματου αερισμού.⁷

Τρίτη Σύσταση (Βαθμός τεκμηρίωσης Α) *H επίσημη εκτίμηση της δυνατότητας για απογαλακτισμό, των ασθενών που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας, πρέπει*

να γίνεται κατά τη διάρκεια αυτόματου αερισμού και όχι όταν ο ασθενής δέχεται ουσιαστική αναπνευστική υποστήριξη. Μια αρχική βραχεία περίοδος αυτόματης αναπνοής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η δυνατότητα συνέχισης μιας επίσημης δοκιμασίας αυτόματου αερισμού (SBT). Τα κριτήρια ανοχής της SBT είναι ο τύπος της αναπνοής, η επάρκεια ανταλλαγής αερίων, η αιμοδυναμική σταθερότητα και η υποκειμενική αίσθηση άνεσης. Ανοχή SBT διαρκείας 30 έως 120 λεπτών θέτει την ένδειξη για σκέψη μόνιμης διακοπής του μηχανικού αερισμού.

Σε ότι αφορά στα κριτήρια διακοπής της SBT, νιοθετούνται τα κριτήρια της Ισπανικής Ομάδας Συνεργασίας,⁶⁻⁸ δεδομένου ότι με αυτά οι ερευνητές κατάφεραν να ταυτοποιήσουν ασθενείς με υψηλή πιθανότητα επιτυχούς απογαλακτισμού (60%-80%) και αποδεκτού ρυθμού επαναδιασωλήνωσης σε 48 ώρες (13%-18%). Έτσι μια SBT διακόπτεται όταν: *H αναπνευστική συχνότητα είναι περισσότερο από 35 αναπνοές/λεπτό, ο κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου λιγότερο από 90%, η καρδιακή συχνότητα πάνω από 140 σφύξεις/λεπτό ή εμφανίζει επίμονη αύξηση ή ελάττωση άνω του 20% του βασικού ρυθμού, η συστολική αρτηριακή πίεση είναι άνω των 180 mmHg ή κάτω των 90 mmHg, και υπάρχει διέγερση, εφίδρωση, και άγχος ή σημεία αυξημένου αναπνευστικού έργου (χρήση επικουνιωτικών αναπνευστικών μυών, παράδοξη ή ασύγχρονη κίνηση θωρακικού/κοιλιακού τοιχώματος, μεσοπλεύριες εισολκές, αναπέταση των ρινικών πτερυγιών).*

Η ικανότητα μιας αποτυχημένης SBT να προβλέπει την εξάρτηση από τον αναπνευστήρα (δηλ. η αρχητική προγνωστική της αξία) δεν μπορεί επίσημα να κριθεί. Ιατρογενείς παράγοντες όπως η δυσανεξία του τραχειοσωλήνα, η ευαισθησία των βαλβίδων του αναπνευστήρα, σε περίπτωση που έχει επιλεγεί CPAP, μπορούν να οδηγήσουν σε αποτυχία της SBT, χωρίς αυτό να σημαίνει πραγματική εξάρτηση από τον αναπνευστήρα, τουλάχιστον σε μερικούς ασθενείς.⁷⁴ Έτσι, είναι ασαφές, πόσοι ασθενείς ανίκανοι να ανεχθούν μια SBT, χρειάζονται ακόμη αναπνευστική υποστήριξη.

Θεωρητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει και η ασφάλεια του ασθενούς κατά τη διάρκεια μιας SBT. Αν και η ανώφελη παράταση μιας τέτοιας δοκιμασίας θα μπορούσε να επιταχύνει τον κάμπατο των αναπνευστικών μυών, την εμφάνιση αιμοδυναμικής αστάθειας, δυσανεξίας, ή επιδείνωσης της ανταλλαγής αερίων,^{17,23,28,73} δεν υπάρχουν στοιχεία

που να δείχνουν ότι οι SBT προκαλούν ανεπιθύμητα συμβάματα, όταν διακοπούν εγκαίρως. Υπάρχει η ένδειξη πως ότι είναι να συμβεί, αυτό θα φανεί πρώιμα κατά τη διάρκεια μιας SBT.^{37,68} Γι' αυτό κατά τα πρώτα λεπτά της δοκιμασίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά για να αποφασισθεί εάν η δοκιμασία μπορεί να συνεχισθεί (συχνά αναφέρεται και ως φάση *screening* της SBT).

Γ. ΑΠΟΣΩΛΗΝΩΣΗ

Εφόσον ο ασθενής είναι πλέον ικανός να υποστηρίζει αυτόματη αναπνοή, είναι αναγκαία μια δεύτερη εκτίμηση, κατά πόσον ο τεχνητός αεραγωγός (συνήθως ο ενδοτραχειακός σωλήνας), μπορεί να αφαιρεθεί με ασφάλεια, λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητά του ασθενή να προστατεύει τον αεραγωγό του. Η ικανότητα προστασίας του αεραγωγού και αποβολής εκκρίσεων με αποτελεσματικό βήχα είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία της αποσωλήνωσης, παρότι η βιβλιογραφική υποστήριξη αυτής της λογικής άποψης είναι πενιχρή. Η εκτίμηση του αεραγωγού περιλαμβάνει την ποιότητα του βήχα κατά τη διάρκεια της αναρρόφησης, την απουσία υπερβολικών εκκρίσεων, ή τη ανάγκη βρογχοαναρρόφησης συχνότερα από κάθε 2 ώρες.^{61,68} Ασθενείς με μέτριες έως άφθονες εκκρίσεις έχουν περισσότερο από 8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν αποτυχημένη αποσωλήνωση. Μέγιστη εκπνευστική ροή κατά το βήχα (peak cough flow) >160 L/min, προβλέπει επιτυχή αποσωλήνωση ή αφαίρεση του σωλήνα τραχειοστομίας σε ασθενείς με κάκωση του N.M. ή νευρομυϊκό νόσημα,⁷⁴ αλλά για τους συνήθεις ασθενείς μια μέγιστη εκπνευστική ροή ≥ 60 L/min, είναι αρκετή.

Τέταρτη Σύσταση (Βαθμός τεκμηρίωσης C) *Η αφαίρεση του τεχνητού αεραγωγού από ένα ασθενή στον οποίο διεκόπη επιτυχώς η αναπνευστική υποστήριξη, πρέπει να βασίζεται σε εκτιμήσεις της βατότητας του αεραγωγού και της ικανότητας του ασθενούς να προστατεύει τον αεραγωγό του.*

Η αποτυχία της αποσωλήνωσης μπορεί να οφείλεται σε τελείως διαφορετικούς λόγους από την αποτυχία του απογαλακτισμού (υπό την έννοια της διακοπής της αναπνευστικής υποστήριξης). Ο κίνδυνος απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού μετά την αποσωλήνωση, αυξάνει με την παρατεταμένη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, όταν πρόκειται για θήλυ φύλο, σε τραύμα ή μετά από επανειλημμένες τραυματικές διασωληνώσεις.⁷⁵ Η ανίχνευση διαφυγής αέρα κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, με το ξεφούσκωμα του αεροθαλά-

μου του τραχειοσωλήνα (*cuff leak test*), μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού.⁷⁶ Διαφυγή <110 ml αέρα (πρακτικά, εισπνεόμενος-εκπνεόμενος όγκος <110 ml), ως μέσος όρος έχει διαδοχικών αναπνοών με ξεφούσκωτο αεροθάλαμο κατά τη διάρκεια υποβοηθούμενου αερισμού όγκου, μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο απόφραξης του αεραγωγού και την εμφάνιση εισπνευστικού συριγμού μετά την αποσωλήνωση.⁷⁷ Συχνά μια χαμηλή τιμή διαφυγής οφείλεται σε εκκρίσεις που λιμνάζουν γύρω από τον αεροθάλαμο παρά σε πραγματική στένωση του ανώτερου αεραγωγού. Πάντως, το κριτήριο της διαφυγής αέρα δεν είναι πλήρως αποδεκτό.⁷⁸ Ασθενείς οι οποίοι μετά την αποσωλήνωση εμφανίζουν εισπνευστικό συριγμό, αντιμετωπίζονται με στεροειδή ή/και επινεφρίνη (και πιθανώς μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό και χορήγηση μίγματος ηλίου/οξυγόνου) και δεν είναι αναγκαίο να επαναδιασωληνωθούν. Υποστηρίζεται όμως ότι τα στεροειδή δεν μειώνουν τη βαρύτητα του οιδήματος του λάρυγγα μετά την αποσωλήνωση.⁷⁹ Αντίθετα, εισπνεόμενη επινεφρίνη (2,5 ml επινεφρίνη 1:1000) είναι πολύ αποτελεσματική.⁸⁰ Σε κάθε περίπτωση ο εξοπλισμός επαναδιασωλήνωσης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμος, σε αυτούς τους ασθενείς.

Δ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟΝ ΟΠΟΙΟ ΑΠΟΤΥΓΧΑΝΕΙ Η ΠΡΩΤΗ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟΓΑΛΑΚΤΙΣΜΟΥ

Η αδυναμία ενός ασθενούς να φέρει σε πέρας μια δοκιμασία αυτόματου αερισμού θέτει μια σειρά από σημαντικά ερωτήματα: Τι προκάλεσε την αποτυχία της SBT και υπάρχουν αναστρέψιμοι παράγοντες που μπορούν να διορθωθούν; Ποια θα είναι η ακόλουθη αναπνευστική υποστήριξη; Θα δοκιμασθεί ξανά SBT και αν ναι πότε; Τι είδους αναπνευστική υποστήριξη θα παρέχεται μεταξύ των SBT και θα είναι υψηλού βαθμού υποστήριξης ή θα επιλέγεται ως ρουτίνα, σταδιακή μείωση της υποστήριξης, ως υποβοήθηση του απογαλακτισμού;

Η απάντηση της βιβλιογραφίας σε αυτά τα ερωτήματα είναι ιδιαίτερα προβληματική, κυρίως λόγω σχεδιασμού των λίγων μελετών και του τρόπου που εφαρμόζονται και συγκρίνονται τα διάφορα αναπνευστικά μοντέλα.

Πέμπτη Σύσταση (Βαθμός τεκμηρίωσης A) *Στους ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό και αποτυγχάνουν να ανεχθούν δοκιμασία αυτόματου αερισμού (SBT), πρέπει να καθορίζεται ο*

Πίνακας 4. Κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες απογαλακτισμού για να καθορίσουν εάν ασθενείς υπό σημαντική μηχανική αναπνευστική υποστήριξη μπορούν να θεωρηθούν υποψήφιοι για απογαλακτισμό.

Κριτήρια	Περιγραφή
Αντικειμενικές μετρήσεις	Επαρκής οξυγόνωση ($\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ με $\text{FIO}_2 \leq 0.4$, $\text{PEEP} \leq 5-10 \text{ cm H}_2\text{O}$, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \geq 150-300$) Σταθερό καρδιαγγειακό σύστημα ($\text{HR} \leq 140$, σταθερή ΑΠ, χωρίς ή ελάχιστα αγγειοσυσπαστικά) Απυρεξία ($< 38^\circ\text{C}$) Χωρίς σημαντική αναπνευστική οξέωση Επαρκής αιμοσφαιρίνη ($\text{Hbg} \geq 8-10 \text{ g/dL}$) Επαρκής νοητική κατάσταση (αφυπνίσιμος, $\text{GCS} \geq 13$, εκτός συνεχούς έγχυσης καταστολής) Σταθερή μεταβολική κατάσταση (αποδεκτοί ηλεκτρολύτες)
Υποκειμενικές εκτιμήσεις	Λύση της οξείας φάσης της νόσου, ο θεράπων πιστεύει ότι ο απογαλακτισμός είναι εφικτός, επαρκής βήχας

λόγος της αποτυχίας. Άπαξ και οι αναστρέψιμοι λόγοι που οδήγησαν σε αποτυχία διορθωθούν, και ο ασθενής εξακολούθει να πληροί τα κριτήρια του πίνακα 4, υποβάλλεται σε νέα SBT κάθε 24 ώρες.

Δ.1. Αίτια αποτυχίας πρώτης προσπάθειας απογαλακτισμού

Αν και η αποτυχία μιας SBT είναι αντανάκλαση επίμονων ανωμαλιών που επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα, η σχετική έρευνα των αιτίων πρέπει να συμπεριλάβει και άλλους λόγους που επιδρούν αρνητικά στην ισορροπία μεταξύ αναπνευστικών αναγκών και επάρκειας του αναπνευ-

στικού συστήματος (Πίν. 5). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στον επαρκή έλεγχο του πόνου, την κατάλληλη καταστολή, το ισοζύγιο υγρών, τις ανάγκες για βρογχοδιασταλτικά, τον έλεγχο μυοκαρδιακής ισχαιμίας και την παρουσία άλλων νοσηρών διαδικασιών που άμεσα ή έμμεσα έχουν σχέση με την προσπάθεια απογαλακτισμού.

Σε ότι δε αφορά στο χρόνο μεταξύ των δοκιμασιών, οι 24 ώρες ανάπτυξης είναι απαραίτητες για διάφορους λόγους. Αν το αίτιο της αποτυχίας ήταν παράταση αναισθησίας, καταστολής ή μυοχάλασης, ή ανωμαλίες του αναπνευστικού συστήματος, αυτό σπάνια διορθώνεται μέσα σε λίγες ώρες.

Πίνακας 5. Παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε αποτυχία του απογαλακτισμού λόγω ανισορροπίας μεταξύ των αναπνευστικών αναγκών και της αναπνευστικής ικανότητας.

Αυξημένο φορτίο αντιστάσεων	Παράγοντες που αυξάνουν το φορτίο	Αυξημένο φορτίο ελαστικότητας πνευμόνων	
Βρογχόσπασμος Οίδημα αεραγωγών, εκκρίσεις Απόφραξη ανώτερου αεραγωγού	Αυξημένο φορτίο ελαστικότητας θωρακικού τοιχώματος	Πλευριτική συλλογή Πνευμοθώρακας Ασταθής θώρακας Κοιλιακή διάταση Παχυσαρκία Ασκίτης	Υπερδιάταση (PEEPi) Κυψελιδικό οίδημα Λοιμωξη Ατελεκτασία Διάμεση φλεγμονή ή/και οίδημα
Αποφρακτική υπνική άπνοια Κάμψη ενδοτραχειακού σωλήνα Καθίζηση εκκρίσεων Αντιστάσεις αναπνευστικού κυκλώματος			
Μειωμένο αναπνευστικό ερέθισμα	Παράγοντες που οδηγούν σε μειωμένη νευρομυϊκή επάρκεια	Επηρεασμένη νευρομυϊκή μετάδοση	
Υπερδοσολογία φαρμάκων Βλάβη στελέχους Στέρηση ύπνου Υποθυρεοειδισμός Νηστεία/υποθρεψία Μεταβολική αλκάλωση Μυοτονική δυστροφία	Μυϊκή αδυναμία	Πολυνευροπάθεια (CIP) Νευρομυϊκοί αποκλειστές Αμινογλυκοσίδες Σ. Guillain-Barré Myasthenia gravis Βλάβη φρενικού νεύρου Βλάβη NM	

Επίσης, υποστηρίζεται ότι μια αποτυχημένη SBT οδηγεί σε άλλοτε άλλο βαθμό καμάτου των αναπνευστικών μυών,^{73,81} του οποίου η ανάνηψη δεν θα είναι πλήρης αν δεν παρέλθουν τουλάχιστον 24 ώρες.²⁸ Τέλος, ο Esteban και συν.⁸ έδειξαν, ότι δύο SBT την ημέρα, δεν προσφέρουν κανένα πλεονέκτημα έναντι της μίας και απλώς απαιτούν μεγαλύτερη κατανάλωση δυναμικού και πόρων.

Δ.2. Αποτυχία απογαλακτισμού σε ειδικές ομάδες ασθενών

Χαρακτηριστικό παράδειγμα των πολλαπλών παραγόντων που επιδρούν στην αποτυχία του απογαλακτισμού, λόγω ανισορροπίας μεταξύ αναγκών και αναπνευστικής επάρκειας αποτελούν οι οξείως υπερδιατεταμένοι ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς το φορτίο των αναπνευστικών μυών αυξάνεται για πολλούς λόγους. Η απόφραξη των αεραγωγών και/ή η μειωμένη ελαστική επαναφορά οδηγεί σε παράταση της εκπνοής η οποία δεν μπορεί να ολοκληρωθεί πριν την επόμενη εισπνοή. Αυτό σημαίνει ότι στο τέλος της κάθε εκπνοής υπάρχει ακόμη θετική πίεση στις κυψελίδες. Έτσι κατά την επόμενη εισπνοή, οι αναπνευστικοί μύες πρέπει να αναπτύξουν την αντίστοιχη εισπνευστική πίεση πριν να αρχίσει η δοκή του αέρα. Και ενώ το φορτίο αυξάνεται, οι μύες αδυνατούν να ακολουθήσουν επειδή λόγω της υπερδιάτασης λειτουργούν σε μειονεκτική θέση. Σύμφωνα με το νόμο του Laplace ($Pdi=2Tdi/Rdi$, όπου Pdi , η διαδιαφραγματική πίεση που εισάγει τον αέρα κατά την εισπνοή, Tdi η τάση και Rdi η ακτίνα καμπυλότητας του διαφραγματος), όταν η ακτίνα τείνει στο άπειρο, δηλαδή το διάφραγμα είναι επιπεδωμένο λόγω της υπερδιάτασης, η διαφραγματική πίεση που μπορεί να παραχθεί τείνει στο μηδέν, κάνοντας το διάφραγμα ανίσχυρο να ανταποκριθεί.

Η υπερδιάταση είναι κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΧΑΠ, και έτσι η μέτρηση του ενδογενούς PEEP (PEEPi), είναι απαραίτητη στον ασθενή που αποτυγχάνει στην απόπειρα απογαλακτισμού. Μεγιστοποίηση της βρογχοδιασταλτικής αγωγής, ωθώντας την αναπνευστήρα ώστε να παρέχεται επαρκής χρόνος για πλήρη εκπνοή πριν την επόμενη εισπνοή και υποστηρίξη της αυτόματης αναπνοής με την προσθήκη εξωγενούς PEEP (έως το 85% του PEEPi) μπορούν να βοηθήσουν ώστε να επιτύχει η επόμενη προσπάθεια απογαλακτισμού.⁸²

Όταν αυτοί οι λόγοι αρθούν, η ημερήσια

εφαρμογή SBT μειώνει σημαντικά το χρόνο απογαλακτισμού, σε σχέση με προσεγγίσεις όπου η SBT δεν γίνεται με συστηματικό τρόπο.⁸ Οι μελέτες που παρουσιάζουν επιτυχημένο απογαλακτισμό μέσω εφαρμογής καθορισμένων πρωτοκόλλων, περιλαμβάνουν όλες ημερήσιες SBT.^{68,83} Έτσι, θεωρείται δόκιμη η εφαρμογή SBT ρουτίνας και σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Ε. ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟΝ ΟΠΟΙΟ ΑΠΟΤΥΓΧΑΝΕΙ Η ΠΡΩΤΗ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟΓΑΛΑΚΤΙΣΜΟΥ

Έκτη Σύσταση (Βαθμός τεκμηρίωσης Β) *Οι ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας και αποτυγχάνουν σε μια SBT, πρέπει να τίθενται σε ένα σταθερό, ξεκούραστο και άνετο μοντέλο αναπνευστικής υποστήριξης.*

Υπάρχουν διάφορα μοντέλα μηχανικού αερισμού που μπορούν να υποστηρίξουν τον ασθενή μέχρι την επόμενη δοκιμασία αυτόματου αερισμού. Ένα ερώτημα-κλειδί είναι, κατά πόσο ωφελεί σταδιακή μείωση της υποστήριξης (απογαλακτισμός με την πλήρη γλωσσική έννοια), σε αντίθεση με σταθερή αναπνευστική υποστήριξη. Τα επιχειρήματα υπέρ της σταδιακής μείωσης, περιλαμβάνουν τη σταδιακή «εκγύμναση» των μυών και τη μετάβαση σε SBT από χαμηλότερο επίπεδο πίεσης υποστήριξης (π.χ. χαμηλότερη πίεση σε Pressure Support Ventilation, PSV). Τα αντίθετα επιχειρήματα υποστηρίζουν ότι η πλήρης αποφόρτιση των μυών μπορεί να γίνει μόνο με ένα μοντέλο σταθερής υποστήριξης (π.χ. PSV με πίεση τόση, όση, προ της SBT). Παράλληλα εξικονομείται σημαντικό ιατρικό και νοσηλευτικό έργο. Ο Esteban και συν., έδειξαν ότι ημερήσιες SBT με σταθερό Pressure Support μεταξύ των προσπαθειών, επιτυγχάνουν τον ταχύτερο απογαλακτισμό.⁸ Παρόμοια μελέτη του Brochard και συν., παρά τη διαφορετική εφαρμογή των SBT, έδειξε την κατωτερότητα της σταδιακής μείωσης της υποστήριξης έναντι άλλων στρατηγικών και ότι ο υποχρεωτικός διαλειπόμενος αερισμός (Intermittent Mandatory Ventilation, IMV) είναι σαφώς κατώτερος του PSV.⁵

Έτσι τελικά, προτείνεται η εφαρμογή αερισμού που προσφέρει επαρκή μισή αποφόρτιση, βέλτιστη άνεση (και συνεπώς ίσως χρειασθεί παροδικά καταστολή) και αποφυγή επιπλοκών για το μεσοδιάστημα των 24 ωρών μεταξύ των SBT.

Ε.1. Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός στη διαδικασία του απογαλακτισμού

Αυξημένο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού (MEMA), ως τεχνικής απογαλακτισμού.⁸⁴⁻⁸⁶ Τα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι ομοιόμορφα. Σε ασθενείς με ΧΑΠ, όπου παρά την αποτυχημένη SBT, έγινε αποσωλήνωση και ακολούθως εφαρμόστηκε MEMA, τα ομογενοποιημένα αποτελέσματα των προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών δείχνουν μείωση της διάρκειας του απογαλακτισμού, του χρόνου παραμονής στη ΜΕΘ, της συχνότητας νοσοκομειακής πνευμονίας και της θνητότητας.^{84,85} Παρά τα υποσχόμενα όμως αποτελέσματα, δεν είναι ακόμη δυνατόν να συσταθεί η εφαρμογή του MEMA, ως μεθόδου απογαλακτισμού, λόγω έλλειψης επαρκούς τεκμηρίωσης.⁸⁷ Μελετήθηκε μόνο σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών και δεν έχει ακόμη δοκιμασθεί σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, ή εκείνους με διαταραχή συνείδησης, αιμοδυναμική αστάθεια, ή άλλη συνοδός παθολογική κατάσταση. Η τελευταία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη του Esteban και συν., που συμπεριέλαβε 37 κέντρα σε οκτώ χώρες και 221 ασθενείς που εμφάνισαν αναπνευστική ανεπάρκεια 48 ώρες μετά την αποσωλήνωση, έδειξε ότι ο MEMA δεν πρόλαβε την ανάγκη επαναδιασωλήνωσης ούτε μείωσε τη θνητότητα σε αυτή την ομάδα των μη επιλεγμένων ασθενών και οδήγησε στην πρόσωρη διακοπή της μελέτης, επειδή ο κίνδυνος θανάτου φάνηκε υψηλότερος στην ομάδα του MEMA.⁸⁸ Οι λόγοι της αποτυχίας αποδόθηκαν στις διαφορές της εφαρμογής της τεχνικής μεταξύ των Μονάδων, στο χρόνο έναρξης του MEMA, δηλαδή όψιμα, όταν ο ασθενής είχε ήδη εμφανίσει εκ νέου αναπνευστική ανεπάρκεια, και στη μη επιλεγμένη ομάδα ασθενών (σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΧΑΠ). Η αυξημένη θνητότητα αποδόθηκε κυρίως στη μεγάλη χρονική διάρκεια αναμονής για επαναδιασωλήνωση όταν εφαρμοζόταν MEMA.

ΣΤ. Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

Έβδομη Σύσταση (Βαθμός τεκμηρίωσης Α) Σε μετεγχειρητικούς ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούνται στρατηγικές αναισθησίας/καταστολής και μηχανικού αερισμού που να στοχεύουν στην πρώτη αποσωλήνωση.

Ο μετεγχειρητικός ασθενής θέτει μοναδικά προβλήματα όσον αφορά τη διακοπή του μηχανι-

κού αερισμού. Επεμβάσεις άνω κοιλίας και θώρακα συνοδεύονται από τις περισσότερες μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές (ατελεκτασία, λοιμωξη αναπνευστικού, παράταση μηχανικού αερισμού, βρογχόσπασμος, έξαρση προσπάρχουσας αναπνευστικής νόσου), λόγω της επίδρασής τους στους αναπνευστικούς μύες και στη λειτουργία του διαφράγματος. Οι επεμβάσεις αυτές οδηγούν σε ελάττωση της ζωτικής χωρητικότητας κατά 50%-60%, η οποία παραμένει χαμηλή έως και μία εβδομάδα μετά, καθώς και της λειτουργικής υπολειπομένης χωρητικότητας κατά 30%. Εκτενής προεγχειρητική εκτίμηση των αισθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε λοβεκτομή ή πνευμονεκτομή (FEV1 και ποσοτικός προσδιορισμός πνευμονικής αιμάτωσης με σπινθηρογράφημα), βοηθά στην πρόβλεψη και ελάττωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών από το αναπνευστικό.⁸⁹ Ασκήσεις έκπτυξης του πνεύμονα σε αισθενείς υψηλού κινδύνου και επισκληρίδιος αντί ενδοφλεβίδιον αναισθησίας αποτελούν τις κύριες μετεγχειρητικές στρατηγικές μείωσης των αναπνευστικών επιπλοκών σε επεμβάσεις άνω κοιλίας και θώρακα.

Στους μετεγχειρητικούς αισθενείς, η καταστολή του αναπνευστικού ερεθίσματος και ο πόνος είναι τα κύρια αίτια της εξάρτησης από τον αναπνευστήρα. Καλή διαχείριση της καταστολής, της αναλγησίας και του αναπνευστικού μοντέλου μπορούν να βοηθήσουν στη βράχυνση της περιόδου του μηχανικού αερισμού. Μελέτες σε μετεγχειρητικούς καρδιοχειρουργικούς αισθενείς έδειξαν ότι μείωση του βάθους καταστολής/αναλγησίας επιτρέπει την πρώιμη αποσωλήνωση κατά μέσο όρο σε 7 ώρες.^{90,91} Παρόμοια δεδομένα υπάρχουν και για άλλους μετεγχειρητικούς αισθενείς.^{92,93} Αναπνευστικά μοντέλα που εξασφαλίζουν ένα ελάχιστο είτε αριθμό αναπνοών είτε κατά λεπτό αερισμό, μπορούν να εφαρμοστούν όταν το αναπνευστικό έρεθισμα των αισθενών είναι αναξιόπιστο. Επειδή η ανάνηψη έρχεται σε λίγες ώρες, δραστικές μειώσεις της αναπνευστικής υποστήριξης οδηγούν σε ταχύτερο απογαλακτισμό.^{69,92} Ιδεωδώς, ο άμεσα μετεγχειρητικός αισθενής μπορεί να ωφεληθεί από τα αναπνευστικά μοντέλα αυτόματης ανάδρασης (feedback), που εμφανίστηκαν τελευταία και εξασφαλίζουν αυξομειούμενη αυτόματη εξασφάλιση της αναπνοής (Mandatory Minute Ventilation, MMV και Adaptive Support Ventilation, ASV).^{93,94} Παρόλα αυτά, τα δεδομένα είναι ελλιπή όσον αφορά την καλύτερη έκβαση ή στο κόστος.

Ζ. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΑΠΟΓΑΛΑΚΤΙΣΜΟΥ

Η προσπάθεια αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό είναι σύμφυτη με την εφαρμογή του, γι' αυτό ιστορικά δεν ήταν λίγες οι προσπάθειες συστηματοποίησης μιας συγκεκριμένης τεχνικής απογαλακτισμού υπό τη μορφή πρωτοκόλλου. Αξίζει να παρατεθεί ένα απόστασμα από το πρώτο σύγγραμμα Εντατικής Θεραπείας, το “Respiratory Care, eds. Mosby St Louis, 1965”, των Bendixin και Pontoppidan, ιδρυτών της πρώτης σύγχρονης ΜΕΘ αναπνευστικής υποστήριξης στο Massachusetts General Hospital της Βοστώνης, το 1961: «Ο κατάλληλος χρόνος και ρυθμός αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα απαιτεί σημαντική κρίση και εμπειρία. Ως κανόνας, ο απογαλακτισμός θα έπρεπε να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν».

Έκτοτε πολλά αναπνευστικά μοντέλα, πολλοί τρόποι και πρωτόκολλα δοκιμάστηκαν για να συστηματοποιήσουν και να τυποποιήσουν τη διαδικασία του απογαλακτισμού. Τα τελευταία χρόνια τρεις μελέτες συνεισφέρουν σημαντικά εμβαθύνοντας και συγκρίνοντας πρωτόκολλα απογαλακτισμού:

Ο Brochard και συν. συνέκρινε σε 109 ασθενείς τρεις στρατηγικές απογαλακτισμού: α) Δοκιμασία T-piece με προοδευτικά διαστήματα αυτόματου αερισμού μέχρις ανοχής τριών τέτοιων δοκιμασιών, διάρκειας 120 λεπτών, β) SIMV με σταδιακή μείωση των υποχρεωτικών αναπνοών κατά 2-4, δύο φορές την ημέρα, μέχρις ανοχής <4 υποχρεωτικών αναπνοών για 24 ώρες, και γ) pressure support ventilation με σταδιακή μείωση της πίεσης υποστήριξης κατά 2-4 cm H₂O, δύο φορές την ημέρα, έως ανοχής πίεσης υποστήριξης <8 cm H₂O για 24 ώρες. Η μελέτη κατέληξε ότι ο αερισμός σε pressure support ήταν ο προτιμώμενος τρόπος απογαλακτισμού.⁵

Ο Esteban και συν. τυχαιοποίησε 130 ασθενείς που είχαν αποτύχει κατά τις αρχικές προσπάθειες απογαλακτισμού, σε μία από τις τέσσερις ακόλουθες τεχνικές: α) IMV με σταδιακή μείωση των υποχρεωτικών αναπνοών κατά 2-4, δύο φορές την ημέρα, μέχρις ανοχής <5 υποχρεωτικών αναπνοών για 2 ώρες, β) pressure support με σταδιακή μείωση της πίεσης υποστήριξης κατά 2-4 cm, τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα, έως ανοχής πίεσης υποστήριξης 5 cm H₂O για 2 ώρες, γ) δοκιμασίες αυτόματου αερισμού σε T-piece, τουλάχιστον δις ημερησίως και αυξανόμενης διάρκειας έως ανοχής για 2 ώρες, και δ) μία δοκιμασία σε T-

piece ημερησίως, ανοχής για 2 ώρες χωρίς σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας. Αντιθέτως προς την προηγούμενη μελέτη του Brochard, η δοκιμασία σε T-piece, μία φορά την ημέρα, για δύο ώρες, φάνηκε ότι ήταν η καλύτερη μεθόδος.⁸ Ο ίδιος ερευνητής αργότερα κατέληξε ότι επιτυχής δοκιμασία σε T-piece διάρκειας μόνο 30 λεπτών, αρκεί για επιτυχή αποδέσμευση.⁷

Τέλος, ο Ely και συν. απέδειξε την αποτελεσματικότητα εφαρμογής πρωτοκόλλων απογαλακτισμού και μάλιστα όχι υποχρεωτικά από ιατρικό προσωπικό, όταν γίνονται σε δύο βήματα, δηλ. μία ημερήσια διαδικασία screening, ακολουθούμενη από SBT, σε εκείνους τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια του απογαλακτισμού, σε σχέση με τις εμπειρικές τεχνικές απογαλακτισμού.⁶⁸

Συνοπτικά από τις παραπάνω μελέτες συνάγονται κάποια πολύ χρήσιμα συμπεράσματα:

- Η χρήση IMV έχει τις λιγότερες πιθανότητες να επιτύχει την αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό και μάλιστα παρατείνει τη διάρκεια του απογαλακτισμού.

- Η ημερήσια εκτίμηση της αναπνευστικής κατάστασης του ασθενούς και οι δοκιμασίες αυτόματου αερισμού συνδυάζονται με συντομότερο απογαλακτισμό από τη συνήθη πρακτική.

Υπάρχει σαφής ένδειξη ότι μη ιατρικό προσωπικό (νοσηλευτές, θεραπευτές μηχανικού αερισμού στις ΗΠΑ), μπορούν με ασφάλεια να εκτελούν πρωτόκολλα απογαλακτισμού βελτιώνοντας την έκβαση και μειώνοντας το κόστος της Εντατικής Θεραπείας. Πρόσφατα τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες, που συμπεριέλαβαν συνολικά 1042 ασθενείς, έδειξαν ότι η έκβαση των ασθενών που ακολούθησαν πρωτόκολλα κατευθυνόμενα από μη-ιατρούς, ήταν καλύτερη σε σχέση με εκείνους που είχαν τη συνήθη φροντίδα.^{68,83,95}

Όγδοη Σύσταση (Βαθμός τεκμηρίωσης A) *Oι ΜΕΘ πρέπει να αναπτύσσουν και να νιοθετούν πρωτόκολλα απογαλακτισμού/διακοπής του μηχανικού αερισμού, σχεδιασμένα για μη ιατρικό προσωπικό. Ομοίως πρέπει να εφαρμόζονται και πρωτόκολλα που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση της καταστολής.*

Φαίνεται, ότι είναι η χρήση συστηματοποιημένης προσέγγισης του απογαλακτισμού και όχι το είδος της αναπνευστικής υποστήριξης, που βελτιώνει την έκβαση. Η επιλογή του πρωτοκόλλου που θα ακολουθηθεί είναι στην ευχέρεια της ΜΕΘ που θα το εφαρμόσει, λαμβάνοντας υπόψη τη σύνθεση των ασθενών που απευθύνεται και τις τοπικές ιδι-

αιτερότητες. Υπ' αυτή την έννοια τεχνικές MEMA μπορούν επίσης να ενταχθούν σε τέτοια πρωτόκολλα (π.χ. για ασθενείς με ΧΑΠ).

Ανακεφαλαιώνοντας την τρέχουσα βιβλιογραφία και ενσωματώνοντας τις κατευθυντήριες οδηγίες, προτείνουμε πρωτόκολλο αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό, το οποίο στα αρχικά του βήματα μπορεί να εφαρμοστεί κάλλιστα και από νοσηλευτές ή φυσικοθεραπευτές, μετά από κατάλληλη εκπαίδευση και να ολοκληρωθεί με τη συμμετοχή του θεράποντα ιατρού (Εικ. 1).

Η εφαρμογή πρωτοκόλλων με κανένα τρόπο δεν υποκαθιστά την κλινική κρίση, αλλά την συμπληρώνει. Πρέπει να αντιμετωπίζεται με δυναμικό και όχι με στατικό χαρακτήρα, αφήνοντας περιθώριο για νέες τροποποιήσεις και την ενσωμάτωσή τους. Τα νοσοκομεία πρέπει να είναι διατεθειμένα να παρέχουν πόρους και προσωπικό για την εφαρμογή τέτοιων πρωτοκόλλων. Είναι γνωστό ότι η μείωση του προσωπικού κάτω από κρίσιμα όρια μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την κλινική έκβαση των ασθενών,⁹⁶ ενώ μείωση της σχέσης νοσηλευτών/ασθενών έχει συνδεθεί με παρατεταμένη διάρκεια του μηχανικού αερισμού.⁹⁷

Η. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΤΡΑΧΕΙΟΣΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ Η ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η τραχειοστομία είτε πρώιμη (εντός 2 ημερών από την έναρξη του μηχανικού αερισμού) είτε όψιμη (10 μέρες μετά), έχει τη θέση της στη διαδικασία του απογαλακτισμού, ειδικά για τους ασθενείς που είναι εξαρτημένοι από το μηχανικό αερισμό. Η πρώιμη τραχειοστομία συσχετίζεται με καλύτερη βρογχική παροχέτευση των βρογχικών εκκρίσεων με αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων του αναπνευστικού και συνολικά της θνητότητας.⁹⁸ Στην κατεύθυνση αυτή βοηθά και η εφαρμογή σωλήνων τραχειοστομίας με διπλό αεροθάλαμο, οι οποίοι εμποδίζουν τη διαφυγή εκκρίσεων στο κατώτερο αναπνευστικό. Σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, όπως εκείνων με σοβαρό τραύμα, έγκαυμα ή βαριά νευρολογική συνδρομή, η επιλογή της πρώιμης τραχειοστομίας, συνοδεύεται από συντομότερη παραμονή στη ΜΕΘ, καθώς και από μικρότερο κόστος νοσηλείας. Παρ' όλα αυτά, η επιλογή του καταλληλότερου χρόνου για τραχειοστομία, παραμένει ακόμη πεδίο αντιπαραθέσεων. Ο ιδανικός χρόνος για τραχειοστομία δεν

έχει καθοριστεί και προς το παρόν προτείνεται η εξατομικευμένη εφαρμογή της, με κριτήριο τα κλινικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς.⁹⁹

Σε ότι αφορά στην τεχνική, η διαδερμική τραχειοστομία στη ΜΕΘ έχει υποκαταστήσει σχεδόν τη ανοιχτή χειρουργική μέθοδο. Ανεξαρτήτως τεχνικής, ασθενείς που υπόκεινται σε μακροχρόνιο μηχανικό αερισμό μέσω τραχειοστομίας μπορούν να αναπτύξουν συμπτωματολογία απόφραξης της τραχείας λόγω ανάπτυξης κοκκιοματώδους ιστού.¹⁰⁰ Στένωση της τραχείας κάτω από τη γλωσσίδα, αλλά πάνω από το τραχειόστομα, έχει αναφερθεί και μετά την εφαρμογή διαδερμικής τραχειοστομίας.¹⁰¹ Οι σχετικές κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υψηλές πιέσεις αεραγωγών και αδυναμία απογαλακτισμού. Η αντιμετώπιση γίνεται με τοποθέτηση μακρύτερου σωλήνα τραχειοστομίας, χειρουργική παρέμβαση, ή τοποθέτηση τραχειακού ενδοαυλικού νάρθηκα (stent).

Ακολουθούν οι τρέχουσες συστάσεις που αφορούν στην τραχειοστομία και, για λόγους οικονομίας και πληρότητας του παρόντος κειμένου, χωρίς περαιτέρω σχολιασμό, και οι συστάσεις για τον καθορισμό της αναγκαιότητας για μακροχρόνια υποστήριξη της αναπνοής, όταν ο απογαλακτισμός είναι πλέον αδύνατος και κρίνεται αναγκαία η μεταφορά σε Μονάδες Μακροχρόνιας Αναπνευστικής Φροντίδας.³

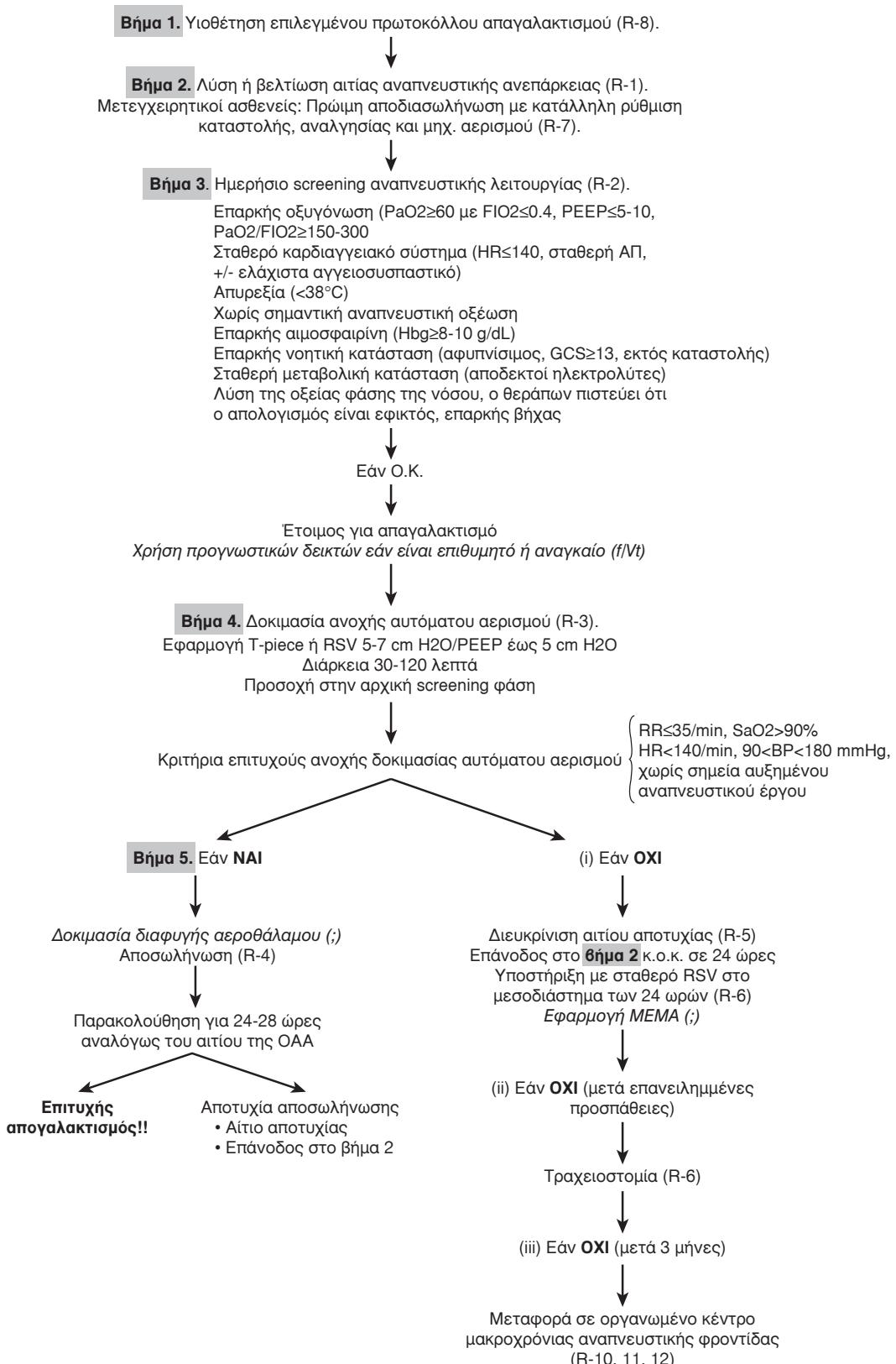
Ένατη Σύσταση (Βαθμός τεκμηρίωσης Β) Σκέψη για τραχειοστομία πρέπει να γίνεται μετά μια αρχική περίοδο σταθεροποίησης στον αναπνευστήρα και όταν γίνεται προφανές ότι ο ασθενής θα απαιτήσει μακροχρόνιο αναπνευστική υποστήριξη. Τότε, μπορεί να γίνει τραχειοστομία, όταν φαίνεται ότι ο ασθενής είναι πιθανό να έχει ένα ή περισσότερα από τα οφέλη που αποδίδονται σε αυτή την παρέμβαση. Οι ασθενείς που πιθανόν να ωφεληθούν ιδιαίτερως από την πρώιμη τραχειοστομία είναι οι ακόλουθοι:

Έκείνοι που απαιτούν υψηλό βαθμό καταστολής για να ανεχθούν ενδοτραχειακούς σωλήνες.

Έκείνοι, με οριακές μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων (που συχνά εκδηλώνονται ως ταχύπνοια), στους οποίους ο σωλήνας τραχειοστομίας, μειώνοντας τις αντιστάσεις, ίσως ελαττώσει τον κίνδυνο της υπερφρότισης των αναπνευστικών μιών.

Έκείνοι που ίσως αποκτήσουν ψυχολογικό όφελος λόγω της ικανότητας να σιτίζονται από το στόμα, να επικοινωνούν με τεχνητή ομιλία και να έχουν ενισχυμένη κινητοποίηση, και

Έκείνοι στους οποίους η ενισχυμένη κινητο-



Εικ. 1. Προτεινόμενος αλγόριθμος οργάνωσης πρωτοκόλλου απογαλακτισμού με ενσωμάτωση των τρεχουσών κατευθυντηρίων οδηγιών (Recommendations 1-12). Τα βήματα 1 έως 4 μπορούν να πραγματοποιηθούν και από εκπαιδευμένο νοσηλευτή ή φυσικοθεραπευτή.

ποίηση μπορεί να βοηθήσει τις προσπάθειες της φυσικοθεραπείας.

Δέκατη Σύνταση (Βαθμός τεκμηρίωσης Β) Εκτός και αν υπάρχει ένδειξη σαφώς μη αναστρέψιμης νόσουν (π.χ. Κάκωση NM σε υψηλό νευροτόμο, ή προχωνημένη πλαγία αμνοτροφική σκλήρυνση), ο ασθενής που απαιτεί παρατεταμένο μηχανικό αερισμό λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας, δεν πρέπει να θεωρείται οριστικά εξαρτώμενος από τον αναπνευστήρα, εάν δεν παρέλθουν 3 μήνες κατά τη διάρκεια των οποίων όλες οι προσπάθειες απογαλακτισμού έχουν αποτύχει.

Ενδέκατη Σύνταση (Βαθμός τεκμηρίωσης C) Οι κλινικοί των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας πρέπει να εξοικειώνονται με τις υπηρεσίες των κοινοτήτων ή των νοσοκομείων τους, οι οποίες εξειδικεύονται στην αντιμετώπιση ασθενών που απαιτούν παρατεταμένη υποστήριξη από τον αναπνευστήρα. Όταν οι ασθενείς, που παρά τις προσπάθειες δεν κατάφεραν να απογαλακτισθούν, είναι σταθεροί και διακομίσιμοι, πρέπει να μεταφέρονται σε εκείνες τις μονάδες που έχουν επιδείξει επιτυχία και ασφάλεια στην επίτευξη της διακοπής του μηχανικού αερισμού.

Δωδέκατη Σύνταση (Βαθμός τεκμηρίωσης C) Οι στρατηγικές του απογαλακτισμού στους ασθενείς με παρατεταμένο μηχανικό αερισμό πρέπει να γίνονται με βραδύ ρυθμό και να περιλαμβάνουν σταδιακά όλο και μακρύτερες δοκιμασίες αντόματου αερισμού.

ABSTRACT

Katsanoulas K, Mouloudi E. Weaning from mechanical ventilation. Guidelines and review of the literature. Hell Iatr 2007; 73: 194-213.

The literature on weaning from mechanical ventilation is presented, in the light of the latest published guidelines. The pathophysiology of ventilator dependence and the criteria for its assessment, the prognostic indexes of weaning success, the value of "spontaneous breathing trials" and extubation issues are reviewed. This is followed by a discussion of the management of the patient who has failed a first weaning attempt, the problems of specific patient groups, and further support with invasive and non-invasive mechanical ventilation. The discontinuation of mechanical ventilation in post-surgical patients is presented separately, the design and initiation of weaning protocols is approached and a weaning algorithm incorporating the standing guidelines is

suggested. Finally, we present current views on the role of tracheostomy and long-term facilities in ventilator-dependent patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Manthous CA. Summarizing the logistics of liberation from mechanical ventilation: the pathogenesis of respiratory failure. *Respir Care Clin N Am* 2000; 6: 195-212, 463-8.
2. Tobin MJ, Alex CG. Discontinuation of mechanical ventilation. In: Tobin MJ, ed. *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York, NY: McGraw-Hill, 1994, 1177-206.
3. ACCP/AARC/SCCM Task Force. Evidence based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. *Chest* 2001, 120 (Suppl): 375S-484S.
4. Keith RL, Pierson DJ. Complications of mechanical ventilation. A bedside approach. *Clin Chest Med* 1996, 17: 439-51.
5. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150: 896-903.
6. Esteban A, Alia I, Gordo F, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation: the Spanish Lung Failure Collaborative Group [published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 2028]. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 459-65.
7. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation: the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 512-8.
8. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation: the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995, 332: 345-0.
9. Esteban A, Alia I, Ibanez J, et al. Modes of mechanical ventilation and weaning: a national survey of Spanish hospitals, the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 1994, 106: 1188-93.
10. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation. *JAMA* 2002, 287: 345-55.
11. Alia I, Esteban A. Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care* 2000, 4: 72-80.
12. Raju P, Manthous CA. The pathogenesis of respiratory failure. *Respir Care Clin N Am* 2000, 6: 195-212.
13. Barrientos-Vega R, Mar Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, et al. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997, 25: 33-40.
14. Wheeler AP. Sedation, analgesia, and paralysis in the intensive care unit. *Chest* 1993, 104: 566-77.
15. Diehl JL, Lofaso F, Deleuze P, et al. Clinical relevant dia-

- phragmatic dysfunction after cardiac operations. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994, 107: 487-98.
16. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, et al. Persistent paralysis in critically ill patients after long administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992, 327: 524-8.
 17. Jubran A, Tobin MJ. Passive mechanics of lung and chest wall in patients who failed or succeeded in trials of weaning. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 916-21.
 18. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Respiratory muscle dysfunction in mechanically ventilated patients. *Mol Cell Biochem* 1998, 179: 87-98.
 19. National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Workshop summary: respiratory muscle fatigue, report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142: 474-80.
 20. Tobin MJ, Laghi F. Monitoring respiratory muscle function. In: Tobin MJ, ed. *Principles and practice of intensive care monitoring*. New York, NY: McGraw-Hill, 1998, 497-544.
 21. Le Bourdelle G, Viires N, Boeckowski J, et al. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149: 1539-44.
 22. Bolton CF, Breuer AC. Critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999, 22: 419-24.
 23. Reid WD, Huang J, Bryson S, et al. Diaphragm injury and myofibrillar structure induced by resistive loading. *J Appl Physiol* 1994, 76: 176-84.
 24. Rochester DF. Does respiratory muscle rest relieve fatigue or incipient fatigue? *Am Rev Respir Dis* 1988, 138: 516-7.
 25. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002, 288: 2859-67.
 26. Deem S, Lee C. Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168: 735-9.
 27. Rossi A, Gottfried SB, Zocchi L, et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation: the effect of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1985, 131: 672-7.
 28. Laghi F, D'Alfonso N, Tobin MJ. Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol* 1995, 79: 539-46.
 29. Slutsky AS. ACCP Consensus Conference: mechanical ventilation. *Chest* 1993, 104: 1833-59.
 30. Esau SA, Bellemare F, Grassino A, et al. Changes in relaxation rate with diaphragmatic fatigue in humans. *J Appl Physiol* 1983, 54: 1353-60.
 31. Jubran A, Tobin MJ. Pathophysiological basis of acute respiratory distress in patients who fail of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 906-15.
 32. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, et al. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137: 877-83.
 33. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, et al. Bilateral phrenic stimulation: a simple technique to assess diaphragmatic fatigue in humans. *J Appl Physiol* 1985, 58: 58-64.
 34. Gay PC, Rodarte JR, Hubmayr RD. The effects of positive expiratory pressure on isovolume flow and dynamic hyperinflation in patients receiving mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139: 621-6.
 35. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ. Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1471-8.
 36. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126: 166-70.
 37. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991, 324: 1445-50.
 38. Dunn WF, Nelson SB, Hubmayr RD. The control of breathing during weaning from mechanical ventilation. *Chest* 1991, 100: 754-61.
 39. Murciano D, Boczkowski J, Lecocguic Y, et al. Tracheal occlusion pressure: a simple index to monitor respiratory muscle fatigue during acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1988, 108: 800-5.
 40. Doeckel RC, Zwillich C, Scoggin CH, et al. Clinical semi-starvation: depression of hypoxic ventilatory response. *N Engl J Med* 1976, 295: 358-61.
 41. Larca L, Greenbaum DM. Effectiveness of intensive nutritional regimes in patients who fail to wean from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1982, 10: 297-300.
 42. van den Berg B, Boogard JM, Hop WC. High fat, low carbohydrate, enteral feeding in patients weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1994, 20(7): 470-5.
 43. Pacht ER, De Michelle SJ, Nelson JL, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003, 31: 491-500.
 44. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, et al. Effects of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985, 313: 420-4.
 45. Dhingra S, Solven F, Wilson A, et al. Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129: 497-8.
 46. Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, et al. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest* 1992, 102: 189-94.
 47. Datta D, Scalise P. Hypothyroidism and failure to wean in patients receiving prolonged mechanical ventilation at a regional weaning center. *Chest* 2004, 126: 1307-12.
 48. Hurford WE, Lynch KE, Strauss WH, et al. Myocardial perfusion as assessed by thallium 201 scintigraphy during the discontinuation of mechanical ventilation in ventilator-dependent patients. *Anesthesiology* 1991, 74: 1007-16.

49. Jubran A, Marthu M, Dries D, et al. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1763-9.
50. Lemaire F, Teboul J-L, Cinotti L, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1988, 69: 171-9.
51. Pinsky M. Cardiovascular effects of ventilatory support and withdrawal. *Anest Analg* 1994, 79: 567-76.
52. Cook DJ, Meade MO, Perry AG. Qualitative studies on the patient's experience of weaning from mechanical ventilation. *Chest* 2001, 120(6 Suppl): 469S-473S.
53. Cooper KR, Phillips BA. Effect of short-term sleep loss on breathing. *J Appl Physiol* 1982, 53: 855-8.
54. Torres A, Serra-Batles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992, 116: 540-3.
55. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997, 112: 186-92.
56. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, et al. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1855-62.
57. Ely EW, Baker AM, Evans GW, et al. The prognostic significance of passing a daily screen of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1999, 25: 581-7.
58. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993, 94: 281-8.
59. Herrera M, Blasco I, Venegas I, et al. Mouth occlusion pressure (p0.1) in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1985, 11: 134.
60. Sassoon CSH, Mahutte CK. Airway occlusion pressure and breathing pattern as predictors of weaning outcome. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 860-6.
61. Capdevila XI, Perrigault PF, Perey PI, et al. Occlusion pressure and its ratio to maximum inspiratory pressure are useful predictors for successful extubation following T-piece weaning trial. *Chest* 1995, 108: 482.
62. Montgomery AB, Holle RHO, Neagly SR, et al. Prediction of successful ventilator weaning using airway occlusion pressure and hypercapnic challenge. *Chest* 1987, 91: 496.
63. Stroetz RW, Hubmayr RD. Tidal volume maintenance during weaning with pressure support. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 67: 661-5.
64. Jaeschke RZ, Meade MO, Guyatt GH, et al. How to use diagnostic test articles in the intensive care unit: diagnosing weanability using f/Vt. *Crit Care Med* 1997, 25: 1514-21.
65. Epstein S, Ciubotaru RL. Influence of gender and endotracheal tube size on preextubation breathing pattern. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 1647-52.
66. Alvisi R, Volta CA, Righini ER, et al. Predictors of weaning outcome in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2000, 15: 656-62.
67. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, et al. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 1115-23.
68. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996, 335: 1864-9.
69. Reyes A, Vega G, Blancas R, et al. Early vs conventional extubation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Chest* 1997, 112: 193-201.
70. Jones DP, Byrne P, Morgan C, et al. Positive end-expiratory pressure vs T-piece: extubation after mechanical ventilation. *Chest* 1991, 100: 1655-9.
71. Petrof BJ, Legare M, Goldberg P, et al. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141: 281-9.
72. deHaven CB, Kirton OC, Morgan JP, et al. Breathing measurements reduces false negative classification of tachypneic pre-extubation trial failures. *Crit Care Med* 1996, 24: 976-80.
73. Capdevila X, Perrigault PF, Ramonatxo M, et al. Changes in breathing pattern and respiratory muscle performance parameters during difficult weaning. *Crit Care Med* 1998, 26: 79-87.
74. Bach J, Saporto L. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. *Chest* 1996, 110: 1566-71.
75. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 489-93.
76. Fisher MM, Raper RF. The "cuff leak" test for extubation. *Anesthesia* 1992, 47: 10-2.
77. Miller R, Cole R. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. *Chest* 1996, 110: 1035-40.
78. Engoren M. Evaluation of the cuff leak test in cardiac surgery patients. *Chest* 1999, 116: 1029-31.
79. Gauvras P, Boyer F, Piperno D, Gerard M, et al. Do corticosteroids prevent postintubation laryngeal edema? Prospective study of 276 adults. *Crit Care Med* 1988, 16: 649-52.
80. Nutman J, Brooks LJ, Deakins KM, Baldesare KK, et al. Racemic versus l-epinephrine aerosol in the treatment of postextubation laryngeal edema: results from a prospective randomized, double blind study. *Crit Care Med* 1994, 22: 1591-4.
81. Vassilakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C. The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 378-85.

82. *Ranieri VM, Guliani R, Cinnella G, et al.* Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147: 5-13.
83. *Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al.* A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997, 25: 567-74.
84. *Girault C, Daoudenthun I, Chevron V, et al.* Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: a prospective, randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 86-92.
85. *Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al.* Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998, 128: 721-8.
86. *Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al.* Noninvasive ventilation during persistent weaning failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168: 70-6.
87. *Burns KEA, Adhikari NKJ, Meade MO.* Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, 4: CD004127.
88. *Esteban A, Frutos-Vivar F, Niall D, et al.* Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after intubation. *N Engl J Med* 2004, 350: 2452-60.
89. *Berry PD, Thomas SD, Mahon SP, et al.* Myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting: early vs. late extubation. *Br J Anaesth* 1998, 80: 20-5.
90. *Michalopoulos A, Nikolaides A, Antzaka C, et al.* Change in anesthesia practice and postoperative sedation shortens ICU and hospital stay following coronary artery bypass surgery. *Respir Med* 1998, 92: 1066-70.
91. *Silbert BS, Santamaria JD, O'Brien JL, et al.* Early extubation following coronary artery bypass surgery: a prospective randomized controlled trial: the Fast Track Cardiac Care Team. *Chest* 1998, 113: 1481-8.
92. *Shackford SR, Virgilio RW, Peters RM.* Early extubation versus prophylactic ventilation in the high risk patient: a comparison of postoperative management in the prevention of respiratory complications. *Anesth Analg* 1981, 60: 76-80.
93. *Linton DM, Potgieter PD, Davis S, et al.* Automatic weaning from mechanical ventilation using an adaptive lung controller. *Chest* 1994, 105: 1843-50.
94. *Davis S, Potgieter PD, Linton DM.* Mandatory minute volume weaning in patients with pulmonary pathology. *Anaesth Intensive Care* 1989, 17: 170-4.
95. *Marelich GP, Murin S, Battistella F, et al.* Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000, 118: 459-67.
96. *Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, et al.* The role of understaffing in central venous catheter-associated blood-stream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996, 17: 150-8.
97. *Thorens JB, Kaelin RM, Jolliet P, et al.* Influence of the quality of nursing on the duration of weaning from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1995, 23: 1807-15.
98. *Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, et al.* A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheostomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheostomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med* 2004, 32: 1689-94.
99. *Pelosi P, Severgnini P.* Tracheostomy must be individualized. *Crit Care Med* 2004, 32: R 347-52.
100. *Rumbak MJ, Walsh FW, Anderson WM, et al.* Significant tracheal obstruction causing failure to wean in patients requiring prolonged mechanical ventilation: A forgotten complication of long-term mechanical ventilation. *Chest* 1999, 115: 1092-5.
101. *Koitschev A, Graumueller S, Zenner HP, et al.* Tracheal stenosis and obliteration above the tracheostoma after percutaneous dilational tracheostomy. *Crit Care Med* 2003, 31: 1574-6.

Αλληλογραφία:

Κ. Κατσανούλας
Μαντινείας 85
542 48 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Κ. Katsanoulas
85, Mantinias Str.
542 48 Thessaloniki
Greece

Ο χρυσοτίλης (λευκός αμίαντος) δεν σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα από κακοήθη νοσήματα

Λ. Σιχλετίδης, Δ. Χλωρός, Δ. Σπυράτος, Α-Μ. Χάιδιτς,
Ι. Φουρκιώτου, Μ. Κάκουρα, Δ. Πατάκας

Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον,
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη.Σκοπός: Ο αμίαντος έχει γενικώς δυσμενίες επιπτώσεις στην υγεία των εκτιθέμενων ατόμων. Ειδικά ο χρυσοτίλης θεωρείται λιγότερο επικίνδυνος από την ομάδα των αμφιβόλων, ενώ υπάρχουν διχογνωμίες για τη σχέση χρυσοτίλη-μεσοθηλιώματος και βροιχογενούς καρκίνου. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η έρευνα της θνησιμότητας εργατών εργοστασίου αμιαντοτοσιμέντου όπου χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά χρυσοτίλης. Μέθοδος: Παρακολουθήθηκαν προοπτικά, από το 1981 μέχρι και το 2005, 131 εργάτες ηλικίας 40-55 ετών και 2.567 άρρενες κάτοικοι 9 χωριών της περιοχής γύρω από το εργοστάσιο από όπου προέρχονταν οι εργαζόμενοι, με κύρια απασχόληση τη γεωργία. Στο εργοστάσιο αμιαντοτοσιμέντου που λειτουργεί από το 1968 χρησιμοποιούνταν περίπου 2.000 τόνοι αμιάντου ετησίως, χρυσοτίλη, με μηδενική πρόσμειξη αμφιβόλων. Το εργοστάσιο είχε ιατρό εργασίας και η συγκέντρωση ινών αμιάντου ελεγχόταν συστηματικά. Αποτελέσματα: Τα επίπεδα ινών αμιάντου βρίσκονταν πάντοτε κάτω από τα ανώτερα επιτρε-

πτά όρια. Από τους 131 εργαζόμενους απεβίωσαν 30. Είκοσι παρουσίασαν νεοπλάσματα, από τα οποία 10 του πνεύμονα. Κανένας δεν παρουσίασε μεσοθηλίωμα. Από τους 2.567 μάρτυρες, 77 μετώκησαν, ενώ πλήρη στοιχεία συλλέχθηκαν για τους 2.490. Από τους 1.098 θανάτους 434 οφειλονταν σε νεοπλάσματα, από τα οποία 193 του πνεύμονα και 1 μεσοθηλίωμα. Η γενική θνησιμότητα στους εργάτες ήταν 1.018 και στους μάρτυρες 2.107/100.000/έτος, αναλογία 0,48 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,32-0,69). Η ειδική θνησιμότητα από νεοπλάσματα ήταν 679 και 832/100.000/έτος αντίστοιχα, ενώ εκείνη από νεοπλάσματα του πνεύμονα 339 και 370/100.000/έτος αντίστοιχα. Συμπέρασμα: Η ελεγχόμενη επαγγελματική έκθεση σε χρυσοτίλη δεν φαίνεται να αυξάνει τη θνησιμότητα από μεσοθηλίωμα και καρκίνο του πνεύμονα. Η μεγάλη διαφορά στη γενική θνησιμότητα πιθανόν να οφείλεται στο φαινόμενο του υγιούς εργαζόμενου.
Ελλην. Ιατρ. 2007, 73: 214 - 220.

Η ονομασία αμίαντος αποδίδεται σε μια ομάδα φυσικών ορυκτών ινών που συναντώνται ευρύτατα στο γήινο φλοιό και με κύριο συστατικό το πυρίτιο¹. Ανάλογα με τα φυσικά τους χαρακτηριστικά οι ίνες αμιάντου διακρίνονται σε δύο τύπους: α) τις σερπαντινικές ή οφιοειδείς (εύκαμπτες καμπυλόμορφες ίνες με κύριο εκπρόσωπο το χρυσοτίλη ή λευκό αμίαντο) και β) τις αμφιβόλους (δύσκαμπτες ευθείες βελονοειδείς ίνες, όπου υπάγονται

ο ιροκιδολίτης ή μπλε αμίαντος, ο αμοζίτης ή καφέ αμίαντος, ο ανθοφυλλίτης, ο τρεμολίτης και ο ακτινολίτης). Η εισπνοή αμιάντου ακόμη και σε μικρές ποσότητες είναι επικίνδυνη. Πρόσφατα με την Οδηγία 2003/18/EK απαγορεύτηκε οριστικά η παραγωγή και χρήση και του χρυσοτίλη στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης². Η απαγόρευση ισχύει από 1-1-2005.

Η απόφαση αυτή λήφθηκε μετά από δημοσί-

ευση μελετών που ανέφεραν ότι και ο χρυσοτίλης, μολονότι λιγότερο επικινδυνος από τις αμφιβόλους ίνες που είχαν ήδη απαγορευτεί από παλαιότερες οδηγίες, μπορεί να προκαλέσει μεσοθηλίωμα και καρκίνο του πνεύμονα³⁻⁶. Άλλες μελέτες ίνες έχουν δείξει ότι η έκθεση αποκλειστικά σε χρυσοτίλη δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα⁷ και μεσοθηλίωματος^{8,9}. Υποστηρίζεται ότι οι προσμείξεις αμφιβόλων και όχι αυτός καθ' εαυτόν ο χρυσοτίλης ευθύνονται για την πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα και μεσοθηλίωματος^{10,11}.

Οι διαφορές στα αποτελέσματα των σχετικών μελετών προφανώς οφείλονται σε συγχρητικούς παράγοντες, όπως η καθαρότητα του χρησιμοποιούμενου χρυσοτίλη, το είδος, η διάρκεια και η βαρύτητα της έκθεσης, το ιστορικό του καπνίσματος και η μεθοδολογία της έρευνας¹².

Παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα μακροχρόνιας προοπτικής μελέτης της θνητιμότητας εργατών παραγωγής αμιαντοτισμένου που εκτέθηκαν σε ελεγχόμενες συνθήκες σε καθαρό χρυσοτίλη. Ειδικότερα σκοπός μας ήταν η διερεύνηση της θνητιμότητας από έκθεση σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις ινών καθαρού χρυσοτίλη, η επίδραση των οποίων δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα.

Πιστεύουμε ότι η μελέτη μας συνεισφέρει χορήσιμα επιστημονικά δεδομένα για τη διαμόρφωση της πολιτικής χοήσης και ελέγχου τόσο του αμιάντου όσο και των συνθετικών ινών που θα τον αντικαταστήσουν.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

A. Εργοστάσιο

Στο εργοστάσιο αμιαντοτισμένου, από το 1968 που άρχισε η λειτουργία του έως την 1-1-2005, οπότε απαγορεύτηκε η χοήση αμιάντου στην Ευρωπαϊκή Ένωση, εργάστηκαν συνολικά 317 άτομα, όλα τουλάχιστον ένα έτος.

Οι εγκαταστάσεις του εργοστασίου βρίσκονται κοντά στο χωριό Γέρψυρα Θεσσαλονίκης και έχουν έκταση 244.000 m². Στο εργοστάσιο χρησιμοποιούνταν περίπου 2.000 τόνοι αμιάντου ετησίως, αποκλειστικά χρυσοτίλη, με μηδενική πρόσμειξη αμφιβόλων, ο οποίος αρχικά εισαγόταν από τον Καναδά και τη Ρωσία, ενώ από το 1983 χρησιμοποιήθηκε αμίαντος από το ορυχείο Ζιδανίου Κοζάνης. Ο αμίαντος χρυσοτίλης χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή προϊόντων αμιαντοτισμένου, όπου ο αμίαντος περιεχόταν σε ποσοστό 8-12%. Παράγονταν 25.000-30.000 τόνοι αμιαντοτισμένου ετησίως.

B. Μέτρηση αιωρούμενων ινών αμιάντου

Η συγκέντρωση των ινών αμιάντου στον εργασιακό χώρο ελεγχόταν συστηματικά από το εργαστήριο ελέγχου περι-

βάλλοντος του εργοστασίου. Οι μετρήσεις γίνονταν σε 32 σημεία, 4 φορές το έτος, με διάρκεια μέτρησης 8 ωρών. Η αναρρόφηση του αέρα γινόταν με ειδική αντλία (Casella ARC 124 της εταιρίας Casella CEL, UK) με παροχή 1 L/min. Χρησιμοποιήθηκαν φιλτρα Millipore τύπου AA, με πόρους 0,8 μm (Millipore Corporation, Bedford, MA, USA). Τα φίλτρα ελέγχονταν μετά από κατάλληλη επεξεργασία με μικροσκόπιο αντίθεσης φάσης με μεγέθυνση 450X. Οι ίνες καταμετρούνταν ως αριθμός σε 100 διαφορετικά πεδία του φίλτρου. Μετρήσμες θεωρούνταν εκείνες που είχαν διαστάσεις μήκους (l) > 5 μm, διαμέτρου (d) < 3 μm, και λόγο l/d ≥ 3/1³. Η συγκέντρωση των ινών στον αέρα εκφραζόταν σε ίνες/cm³. Ο αριθμός των ινών από το 1968 έως το 1983 παρουσίασε πτωτική τάση από 6,49 σε 1,7 ίνες/cm³. Από το 1984 έως το 2004 οι ίνες ήταν κάτω της μίας (με πτωτική τάση από 0,88 σε 0,07 ίνες/cm³) σύμφωνα με την οδηγία 83/477/EK¹³.

Γ. Εκτεθέντες

Την 1-1-1981, όταν στο εργοστάσιο εργάζονταν 266 άτομα, σχηματίστηκε η ομάδα μελέτης που αποτελούνταν από 131 εργαζόμενους, άνδρες ηλικίας 40-55 ετών (χρονολογίες γεννησεως 1926-1941). Η περίοδος παρακολούθησης ορίστηκε σε 25 έτη.

Η επιλογή εργαζομένων ηλικίας μόνο άνω των 40 ετών έγινε επειδή η λανθάνουσα περίοδος εκδήλωσης των βλαβών από έκθεση σε αμιάντο είναι μακρά και δεν θεωρήθηκε πιθανόν άτομα μικρότερα των 40 με βραχύ έως τότε ιστορικό έκθεσης να εμφανίσουν παθολογικές καταστάσεις από την έκθεση μέσα στην προβλεπόμενη περίοδο παρακολούθησης. Η επιλογή εργαζομένων μόνο μέχρι 55 ετών έγινε για τους εξής λόγους: α) η συγκέντρωση ινών αμιάντου στο εργοστάσιο πριν το 1980 κυμαίνοταν από 6,49 μέχρι 3,51 ίνες / cm³, ενώ μετά το 1980 λήφθηκαν αυστηρότερα μέτρα προστασίας που οδήγησαν σε καλύτερες συνθήκες περιβάλλοντος με χαμηλότερες συγκεντρώσεις ινών στον αέρα (κάτω από 2 ίνες / cm³ από το 1980). Πράγματι από το 1981-1983 η συγκέντρωση κυμάνθηκε από 1,70-1,13 ίνες / cm³ και μετά το 1983, που εφαρμόστηκε η πρώτη οδηγία της Ευρωπαϊκής Κοινότητας βρίσκονταν συνεχώς κάτω από 1 ίνα / cm³ και β) η μελέτη απόμων μεγαλύτερης ηλικίας θα οδηγούσε σε πολυπληθή και δύσκολο να συγκριθεί ομάδα μαρτύρων, αφού ως μάρτυρες αποφασίστηκε να επιλεγούν όλοι οι ανάλογης ηλικίας κάτοικοι των χωριών από όπου προέρχονταν οι εργαζόμενοι. Είναι γνωστό ότι ο πληθυσμός των χωριών λόγω του φαινομένου της αστυφιλίας αποτελείται κυρίως από μεγάλης ηλικίας άτομα. Τελικά με τον τρόπο αυτό αποκλείστηκαν από τον κλειστό αριθμό παρακολούθησης 135 άτομα, 114 κάτω των 40 ετών και 21 άνω των 55 ετών.

Η μέση ηλικία των εργαζομένων της ομάδας μελέτης ήταν 47,4±4,3. Όλοι είχαν εργαστεί πάνω από 5 έτη στο εργοστάσιο. Υπήρχε γιατρός εργασίας που παρακολούθησε συστηματικά τους εργαζόμενους με προληπτικές εξετάσεις (χλινικά, λειτουργικά και ακτινολογικά). Επίσης καταγράφοταν το ιστορικό καπνίσματος. Η παρακολούθηση των συνταξιοδοτούμενων εργατών συνεχίζοταν κανονικά. Καταγράφηκαν η ημερομηνία και η αυτία θανάτου τόσο για τους εργαζόμενους όσο και για τους συνταξιούμχους.

Πίνακας 1. Αριθμός θανάτων και θνησιμότητα καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης 1981-2005.

Αιτία θανάτου	Εργαζόμενοι	Μάρτυρες	Αναλογία θανάτων (95%CI)**	p
Αριθμός θανάτων	Θ*	Αριθμός θανάτων	Θ*	
Όλες οι αιτίες	30	1018	1098	0,48 (0,32-0,69) (<0,001)
Κακοήθη νεοπλάσματα	20	679	434	0,82 (0,49-1,27) 0,376
Βρογχογενής καρκίνος	10	339	193	0,92 (0,43-1,72) 0,824

* Θ= Θνησιμότητα : Θάνατοι ανά 100.000 άτομα ανά έτος

**CI: Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης)

Δ. Μάρτυρες

Ως μάρτυρες επιλέχτηκαν όλοι οι άνδρες ανάλογης ηλικίας (40-55 ετών) των 9 χωριών που περιβάλλουν το εργοστάσιο, από τα οποία προέρχονταν και οι εργαζόμενοι, με κύρια απασχόληση τη γεωργία. Τα χωριά απέχουν από το εργοστάσιο από 1,5 έως 20 χιλιόμετρα. Οι μάρτυρες ήταν 2.567 για τους οποίους κάθε έτος καταγραφόταν από τα τοπικά ληξιαρχεία η ημερομηνία και η αιτία θανάτου. Εβδομήντα επτά μάρτυρες μετώπησαν κατά τη διάρκεια της μελέτης και αποκλείστηκαν. Έτσι τελικά συγκριθήκαν με τους εκτεθέντες 2.490 άτομα. Δεν υπήρχαν στοιχεία ημερομηνίας διάγνωσης των νόσων που οδήγησαν στο θάνατο των μαρτύρων.

Ε. Στατιστική

Για να αναλυθεί η θνησιμότητα υπολογίστηκαν τα ανθρωπό-έτη παρακολούθησης τόσο για τους εργαζόμενους όσο και για τους μάρτυρες. Η αναλογία θανάτων εκτιμήθηκε με τη σύγκριση της θνησιμότητας των εργαζόμενων με εκείνη των μαρτύρων. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν με ακριβείς μεθόδους¹⁴. Όσον αφορά στους εργαζόμενους ο συνολικός χρόνος έκθεσης, το ποσοτικό ιστορικό καπνίσματος και η συγκέντρωση ινών αιμάτου στο εργοστάσιο θεωρήθηκαν οι καταλληλότεροι παράγοντες πρόβλεψης της πιθανότητας θανάτου από την πρώτη ημέρα έκθεσης στο χρονοτίλη. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα Cox για την πρόβλεψη των παραγόντων που επηρεάζουν την πιθανότητα θανάτου από την πρώτη ημέρα έκθεσης σε χρυσοτίλη, εφόσον επιβεβαιώθηκε ότι δεν παραβιάζοταν η ποδοϋπόθεση των αναλογικών κινδύνων¹⁵. Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα επιλέχτηκαν με τη μέθοδο της ανάστροφης εξάλειψης μεταβλητών (backward elimination) σύμφωνα με τα κριτήρια του λόγου πιθανοφάνειας (likelihood ratio criteria). Αρχικά, στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν οι παραγόντες που είχαν στατιστική σημαντικότητα <0,1 στο μονοπαραγοντικό μοντέλο. Επίσης, για να διαπιστωθεί αν το τελικό μοντέλο διέφερε, εφαρμόστηκε η μέθοδος της σταδιακής εισαγωγής μεταβλητών (stepwise forward selection) σύμφωνα με το κριτήριο του λόγου πιθανοφάνειας. Λήφθηκαν υπόψη τρεις εκβάσεις: θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, θάνατος από νεοπλάσματα και θάνατος από καρκίνο του πνεύμονα. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν αμφίπλευρες με επίπεδο σημαντικότητας 5% και εφαρμόστηκαν με τα στατιστικά πακέτα STATA

(version 8.0; Stata Corporation, College Station, TX) και SPSS (version 14.0; Chicago, IL).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης απεβίωσαν 30 εργαζόμενοι. Δέκα από καρδιαγγειακά αίτια, δέκα από κακοήθεις νεοπλασίες (3 στομάχου, 1 παχέος εντέρου, 2 νευρικού ιστού, 1 αιμοποιητικού, 1 δέρματος και 2 παγκρέατος) και δέκα από βρογχογενή καρκίνο (7 ακανθοκυτταρικά, 2 αδενικού τύπου και 1 μικροκυτταρικό). Η συνολική περίοδος παρακολούθησης σε ανθρωποέτη ήταν 2.946 για τους εργαζόμενους και 52.112 για τους μάρτυρες.

Στην ομάδα των μαρτύρων καταγράφηκαν 1.098 θάνατοι. Οι 434 αποδόθηκαν σε κακοήθεις νεοπλασίες, από τους οποίους 193 σε βρογχογενή καρκίνο και ένας σε μεσοθηλίωμα. Η συνολική θνησιμότητα στην ομάδα των εκτεθέντων (εργαζόμενων και συνταξιούχων) ήταν σημαντικά μειωμένη σε σχέση με εκείνη των μαρτύρων (αναλογία θανάτων 0,48 p<0,001, Πίν. 1). Η συχνότητα θανάτων από κακοήθη νεοπλάσματα και καρκίνο του πνεύμονα δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων (p=0,376 και p=0,824 αντίστοιχα).

Οι εκτεθέντες με μεγαλύτερη συνολική έκθεση στο χρυσοτίλη φαίνεται ότι είχαν καλύτερη επιβίωση (Πίν. 2). Ειδικότερα, ο κίνδυνος θανάτου ανεξαρτήτως αιτίου ήταν 13% χαμηλότερος για κάθε χρόνο έκθεσης στο χρυσοτίλη (p<0,001) και ο κίνδυνος θανάτου από κακοήθεις νεοπλασίες ήταν 11% χαμηλότερος για κάθε χρόνο έκθεσης στο χρυσοτίλη (p<0,008). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του κινδύνου θανάτου από βρογχογενή καρκίνο με την έκθεση σε χρυσοτίλη (p=0,113).

Όπως αναμενόταν, το κάπνισμα συνέβαλε στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες θανάτου και φυσικά από το βρογχογενή καρκίνο (p=0,044 και

Πίνακας 2. Ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης θανάτου από την πρώτη έκθεση στο χρυσοτίλη.

	Mean (SD)	HR (95% CI)	p
Έτη έκθεσης στο χρυσοτίλη			
Όλες οι αιτίες θανάτου	17,20 (4,66)	0,87 (0,81-0,94)	<0,001
Θάνατος από κακοήθεις νεοπλασίες	17,80 (5,01)	0,89 (0,81-0,97)	0,008
Θάνατος από βρογχογενή καρκίνο	18,20 (4,71)	0,90 (0,80-1,02)	0,113
Ζώντες	19,75 (5,42)		
Ιστορικό καπνίσματος σε πακετα-έτη			
Όλες οι αιτίες θανάτου	36,03 (25,76)	1,13 (1,00-1,27)*	0,044
Θάνατος από κακοήθεις νεοπλασίες	31,00 (32,56)	1,07 (0,91-1,24)*	0,411
Θάνατος από βρογχογενή καρκίνο	42,50 (36,79)	1,21 (1,00-1,45)*	0,049
Ζώντες	35,09 (21,37)		
Ίνες (f) / cm³ Χ έτη			
Όλες οι αιτίες θανάτου	60,05 (19,72)	0,95 (0,80-1,14)*	0,587
Θάνατος από κακοήθεις νεοπλασίες	58,32 (21,45)	0,90 (0,72-1,12)*	0,322
Θάνατος από βρογχογενή καρκίνο	61,48 (18,85)	0,86 (0,64-1,16)*	0,330
Ζώντες	55,76 (23,99)		

Mean (SD): Μέση τιμή (Τυπική απόκλιση), HR: Hazard Ratio (αναλογία κινδύνων), * για κάθε αύξηση κατά 10 έτη

Πίνακας 3. Ακτινολογικά ευρήματα εκτεθέντων (ILO)

Πάχυνση				Επασβεστίωση			
Z	Θ	Z	Θ	Z	Θ	Z	Θ
a ₁	4	2	b ₁	6	—	c ₁	2
a ₂	3	1	b ₂	2	—	c ₂	1
a ₃	—		b ₃	1	—	c ₃	1

Z= Ζώντες, Θ= θανόντες

p=0,049, αντίστοιχα, Πίν. 2). Για κάθε 10 πακετα-έτη ο κίνδυνος θανάτου από όλες τις αιτίες αυξάνεται κατά 1,14 φορές και ο κίνδυνος θανάτου από βρογχογενή καρκίνο κατά 1,21 φορές. Το κάπνισμα όμως δεν φάνηκε ότι επηρέασε σημαντικά τα κακοήθη νεοπλάσματα γενικά (p=0,411).

Η συγκέντρωση των ινών αμιάντου δεν συχετίστηκε σημαντικά με το χρονικό διάστημα που παρήλθε από την πρώτη ημέρα έκθεσης στο χρυσοτίλη μέχρι την επέλευση του θανάτου για καμία από τις αιτίες θανάτου (όλες οι αιτίες p=0,587, κακοήθη νεοπλάσματα p=0,322, βρογχογενής καρκίνος p=0,330, Πίν. 2).

Το πολυπαραγοντικό μοντέλο δεν έδωσε διαφορετικά αποτελέσματα από εκείνα των μονοπαραγοντικών αναλύσεων, ακόμη και όταν τροποποιήθηκαν ώστε να συνυπολογιστεί και η ηλικία των εξετασθέντων.

Για την ολοκλήρωση της περιγραφής της ομάδας των εκτεθέντων που παρακολουθήθηκαν, καταγράφουμε στον πίνακα 3 τα ακτινολογικά ευρήματα σύμφωνα με την ταξινόμηση ILO¹⁶.

Πέντε από τους 30 θανόντες και 24 από τους

ζώντες (σε 3 συνυπήρχαν πάχυνση και επασβεστίωση) παρουσίασαν ακτινολογικά ευρήματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μακρόχρονη προοπτική μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν εκτεθέντες σε αμίαντο, αποκλειστικά χρυσοτίλη, χωρίς προσμείξεις αιμφιβόλων, και σε ελεγχόμενα επίπεδα ωπανσης, σημαντικά κατώτερα από τα επιτρεπτά, με μη εκτεθέντες μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και διαμονής απέδειξε ότι δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος μεσοθηλιώματος και καρκίνου του πνεύμονα από την έκθεση στο χρυσοτίλη.

Τα ισχυρά σημεία της μελέτης είναι η παρακολούθηση κλειστού πληθυσμού με αποδεδειγμένα μικρή έκθεση στον καθαρό χρυσοτίλη και το σαφές ποσοτικό ιστορικό καπνίσματος των εκτεθέντων.

Σύμφωνα με παλιότερες μελέτες ο χρυσοτίλης ευθύνεται για πρόκληση μεσοθηλιώματος και καρκίνου του πνεύμονα. Σε μελέτες που αφορούσαν α) εργαζομένους σε υφαντουργία (3.211 στο Ηνωμένο Βασίλειο⁴ και 1.247 στις ΗΠΑ¹⁷) και β) εργα-

ζόμενους σε παραγωγή αμιαντοσιμέντου (7.996 στη Δανία¹⁸ και 2.565 στις ΗΠΑ¹⁹) όπου ο χρησιμοποιούμενος αμίαντος χρυσοτίλης είχε πρόσμειξη από μικρή έως σημαντική από αμφιβόλους, το προτυπωμένο πηλίκο θνησιμότητας (Standardized Mortality Ratio- SMR) βρέθηκε να διακυμαίνεται από 1,17 έως 2,25 για τον καρκίνο του πνεύμονα, ενώ η αναλογική θνησιμότητα (Proportional Mortality Rate- PMR/1.000) για το μεσοθηλίωμα να διακυμαίνεται από 2,5 έως 20,7. Σε όλες τις μελέτες που παρουσιάστηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου πνεύμονα ή μεσοθηλιώματος από χρυσοτίλη υπήρχε άλλοτε άλλου βαθμού ρύπανση από αμφιβόλους ίνες²⁰.

Σε πρόσφατη μελέτη σε 515 εργαζομένους σε διάφορες εργασίες στην Κίνα που εκτέθηκαν σε αμίαντο, αποκλειστικά χρυσοτίλη (τοπικής προέλευσης) και παρακολουθήθηκαν για 25 χρόνια, ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα ήταν 6,6 σε σχέση με μη εκτεθέντες μάρτυρες, ενώ διαγνώστηκαν και δύο περιπτώσεις κακοήθους μεσοθηλιώματος⁶. Η έκθεση ήταν μεγάλη, με συγκέντρωση ινών από 4,5 έως 7,6 ίνες / cm³.

Αντίθετα, σε μελέτη των Newhouse και Sullivan⁷ σε 9.104 εργαζομένους στο Ηνωμένο Βασίλειο που εκτέθηκαν σε χρυσοτίλη με ελάχιστη πρόσμειξη αμφιβόλων δεν βρέθηκε αυξημένος καρκίνος του πνεύμονα (SMR 1,03). Οι Mc Donald et al⁸ σε 3.641 εκτεθέντες σε χρυσοτίλη με ελάχιστες πρόσμειξεις αμφιβόλων στις ΗΠΑ δεν παρατηρήσαν περιπτώση μεσοθηλιώματος. Σε μετα-ανάλυση 71 φαλάγγων εργαζομένων που εκτέθηκαν σε χρυσοτίλη συμπεραίνεται ότι, όταν αυτός είναι αμιγής, δε φαίνεται να προκαλεί μεσοθηλίωμα⁹. Σε κλινικοπαθολογική μελέτη 1.445 περιπτώσεων κακοήθους μεσοθηλιώματος σε επαγγελματικά εκτεθειμένους σε αμίαντο στις ΗΠΑ, σε 268 από τις οποίες έγινε ανάλυση του φροτίου στους πνεύμονες, ανιχνεύτηκε χρυσοτίλης σε 36 από αυτές, αλλά μόνο σε δύο αποκλειστικά αυτός¹¹. Είναι γνωστή επίσης και η συνεργική επίδραση του καπνίσματος για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα²¹.

Σε μια προσπάθεια ποσοτικής εκτίμησης του κινδύνου μεσοθηλιώματος και καρκίνου του πνεύμονα από έκθεση σε αμίαντο οι Hodgson και Darnton εντόπισαν και ανέλυσαν όλες τις δημοσιευμένες μελέτες που εξέταζαν τη θνητότητα φαλάγγων εκτεθέντων απόμων για τα οποία υπήρχαν ποσοτικά δεδομένα έκθεσης και συμπέραναν ότι ο αναλογικός κίνδυνος μεσοθηλιώματος από έκθεση σε χρυσοτίλη, αμιζίτη και κροκιδολίτη είναι 1:

100: 500 αντίστοιχα. Ενώ πιθανολόγησαν ότι η αντίστοιχη αναλογία καρκίνου του πνεύμονα είναι 1: 10 έως 1: 50 για το χρυσοτίλη σε σχέση με τις αμφιβόλους ίνες (αμιζίτη και κροκιδολίτη)²².

Φαίνεται λοιπόν ότι η καθαρότητα του χρησιμοποιούμενου χρυσοτίλη, δηλαδή η παρουσία πρόσμειξεων αμφιβόλων σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό¹⁰, αλλά και η βαρούτητα της έκθεσης σε αυτόν, όταν είναι αμιγής⁶, είναι καθοριστικοί παράγοντες για την πρόκληση κακοήθων νοσημάτων του θώρακα. Αυτά υποστηρίζονται και από τους Bernstein και Hoskins²³ σε πρόσφατη ανασκόπηση, δηλαδή ότι η μικρή έκθεση σε χρυσοτίλη δεν προκαλεί κίνδυνο για την υγεία, ενώ η βαριά αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα.

Αυτή η παρατηρήση τεκμηριώνεται από σειρά πειραμάτων που δείχνουν ότι η κάθαρση του χρυσοτίλη από τους πνεύμονες πειραματοζώων είναι ταχεία, δηλαδή ο χρόνος ημιζωής για ίνες >20 μμ κυμαίνεται από 0,3 ημέρες για τον καλιφρονιακό χρυσοτίλη μέχρι 11,4 ημέρες για τον καναδικό. Ενώ ο χρόνος ημιζωής για τον κροκιδολίτη είναι 536 ημέρες και για τον τρεμολίτη ακόμη μεγαλύτερος²⁴.

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε καμία περιπτώση μεσοθηλιώματος και η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα εργαζομένων δεν διέφερε από εκείνη των μαρτύρων. Επιχειρήθηκε η διόρθωση της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα ως προς τη διάρκεια της έκθεσης, τη βαρούτητα της έκθεσης (ίνες /cm³ X έτη)²⁵ και το κάπνισμα. Κατασκευάστηκε μονοπαραγοντικό και πολυπαραγοντικό μοντέλο και διαπιστώθηκε ότι μόνο το κάπνισμα επηρέασε τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα και όχι οι άλλοι παράγοντες.

Η ανάλυση των ακτινολογικών ευρημάτων που διαπιστώθηκαν στους εκτεθέντες δε φάνηκε ότι οδηγεί σε συσχετισμό με κίνδυνο θανάτου. Παλαιότερα είχε υποστηριχτεί ότι η παρουσία υπεξωκτικών ακτινολογικών βλαβών αυξάνει τον κίνδυνο μεσοθηλιώματος και καρκίνου του πνεύμονα²⁶.

Αδύνατα σημεία στη μελέτη μας είναι η μάλλον μικρή περίοδος παρακολούθησης, δεδομένου ότι η μέση λανθάνουσα περίοδος έκθεσης από την πρώτη επαφή με τον αμίαντο μέχρι την εμφάνιση μεσοθηλιώματος ή καρκίνου πνεύμονα είναι πάνω από 40 χρόνια^{26,27} και η προφανής επίδραση του φαινομένου του υγιούς εργαζόμενου, η οποία εκφράζεται με τη σημαντικά μειωμένη γενική θνησιμότητα στους εκτεθέντες σε σχέση με τους μάρτυρες. Πιθανώς ειδικοί ατομικοί παράγοντες εναισθησίας να επέδρασαν και στην ειδική θνησιμότη-

τα αποκρύπτοντας πιθανή αρνητική επίδραση της έκθεσης σε χρυσοτίλη στην εμφάνιση των κακοήθων νεοπλασμάτων. Δυστυχώς βέβαια δεν είχαμε πληροφορίες για το ιστορικό καπνίσματος των μαρτύρων. Σημειώνουμε ακόμα ότι η παρακολούθηση των εκτεθέντων και μαρτύρων συνεχίζεται.

Τα αποτελέσματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με τις σύγχρονες μελέτες για την επικινδυνότητα του χρυσοτίλη^{20,26}. Όμως είναι πλέον δύσκολη η επιστροφή στη χρήση του χρυσοτίλη που έχει δυσσημιστεί ανεπανόρθωτα. Τα επιδημιολογικά και τοξικολογικά δεδομένα που έχουν συσσωρευτεί πρότεινε να ληφθούν υπόψη στις αποφάσεις για τους ρυθμιστικούς κανονισμούς που θα ισχύσουν για τις οργανικές και συνθετικές ίνες που θα αντικαταστήσουν το χρυσοτίλη, επειδή οι νέες αυτές ουσίες συμπεριφέρονται βιολογικά και προσομοιάζουν από άποψη φυσικής με τις ίνες αμφιβόλων^{28,29}.

Συμπεραίνεται ότι η ελεγχόμενη επαγγελματική έκθεση σε καθαρό χρυσοτίλη δεν φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο μεσοθηλιώματος και καρκίνου του πνεύμονα.

ABSTRACT

Sichletidis L, Chloros D, Spyros D, Haidich A-M, Fourkiotou I, Kakoura M, Patakas D. Chrysotile (white asbestos) does not increase mortality from chest malignancies. Hell Iatr 2007; 73: 214-220.

Asbestos exposure is associated with serious adverse effects to humans. Chrysotile is supposed to be less dangerous, compared with amphiboles, however there is disagreement about the relationship between chrysotile and mesothelioma or lung cancer. Our aim, was to investigate the mortality rate among workers in an asbestos-cement factory where chrysotile was used exclusively. We prospectively studied, from 1981 to 2005, 131 workers (40-55 years old) and 2,567 age-matched controls. All subjects were inhabitants of 9 villages surrounding the factory, while the majority of them were farmers. A quantity of 2.000 tons of chrysotile, without amphibole contamination, was used annually in the factory since 1968. Asbestos fiber concentration was always within permissible limits. Out of the 131 workers, 30 died during the study. The cause was cancer in 20 subjects; lung cancer was diagnosed in 10 of them. No case of mesothelioma was reported. Seventy-seven subjects in the control group were lost to follow-up during the study, so we collected data from 2,490 persons from the municipal records of

the 9 villages. We recorded 1.098 deaths; 434 of them were attributed to cancer, while lung cancer was the cause in 193 cases and mesothelioma in one. The general mortality rate, in workers and in the control group, was 1.018/ 100.000/year and 2.107/ 100.000/year, respectively, a mortality ratio of 0.48 (95% CI=0.32-0.69). The specific mortality rate due to cancer was 679 and 832/100,000/year for the two study groups, while the rate due to lung cancer was 339 and 370/100.000/ year respectively. It is concluded that occupational exposure to chrysotile, within permissible limits, seems not to increase mortality from lung cancer and mesothelioma. The discrepancy in general mortality rate between the two groups could be attributed to the "healthy" worker effect.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Browne K. Asbestos-related disorders. In: Parkes WR (ed). Occupational Lung Disorders, 3rd ed. London: Butterworth-Heinemann 1994, 411-504.
- Directive 2003/18/EC of the European Parliament and of the Council of 27th March 2003 amending Council Directive 83/477/EEC on the protection of workers from the risks related to exposure to asbestos at work. Official Journal of the European Union L 97, 15/04/ 2003, 48-52.
- Dement JM, Harris RL Jr, Symons MJ, et al. Exposures and mortality among chrysotile asbestos workers. Part II: mortality. Am J Ind Med 1983, 4: 421-33.
- Peto J, Doll R, Hermon C, Binns W, Clayton R, Goffe T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. Ann Occup Hyg 1985, 29: 305-55.
- Stayner LT, Dankovic DA, Lemen RA. Occupational exposure to chrysotile asbestos and cancer risk: A review of the amphibole hypothesis. Am J Public Health 1996, 86: 179-86.
- Yano E, Wang Z-M, Wang X-R, Wang M-Z, Lan Y-J. Cancer mortality among workers exposed to amphibole-free chrysotile. Am J Epidemiol 2001, 154: 538-43.
- Newhouse ML, Sullivan KR. A mortality study of workers manufacturing friction materials 1941-1986. Br J Ind Med 1989, 46: 176-9.
- McDonald AD, Fry JS, Woolley FJ, McDonald GC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile friction products plant. Br J Ind Med 1984, 41: 151-7.
- Yarborough CM. Chrysotile as a cause of mesothelioma: An assessment based on epidemiology. Am Rev Toxicol 2006, 36: 165-87.
- McDonald JC, McDonald AD. Chrysotile, tremolite and carcinogenicity. Ann Occup Hyg 1997, 41: 699-705.
- Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, Sporn T, Vollmer RT. Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: A clinicopathological correlation of 1445 cases. Ultrastruct Pathol 2002, 26: 55-65.

12. *Huuskonen MS, Karjalainen A, Tossavainen A, et al.* Asbestos and cancer in Finland. *Med Lav* 1995, 86: 426-34.
13. Council Directive 83/477/EEC of 19 September 1983 on the protection of workers from the risks related to exposure to asbestos at work (second individual Directive within the meaning of Article 8 of Directive 80/1107/EEC). *Official Journal L* 263, 24/09/1983, pp. 25-32.
14. *Breslow NE, Day NE.* Statistical methods in cancer research. Vol 2. The design and analysis of cohort studies. IARC scientific publication no. 82. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 1987.
15. *Collett D.* Modelling survival data in medical research. Chapman & Hall, 1983.
16. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Rev. ed., 1980. ILO Office, Occupational Safety and Health Series, No. 22 (Rev.).
17. *Dement JM, Brown DP, Okun A.* Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and case-control analyses. *Am J Ind Med* 1994, 26: 431-47.
18. *Raffin E, Lyng E, Juel K, Korsgaard B.* Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos-cement industry in Denmark. *Br J Ind Med* 1989, 46: 90-6.
19. *Hughes JM, Weill H.* Asbestos exposure-quantitative assessment of risk. *Am Rev Respir Dis* 1986, 133: 5-13.
20. *McDonald JC, McDonald AD.* The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996, 9: 1932-42.
21. *Lee CS, Cooper WA.* Asbestos exposure and lung cancer. *Pathology* 2004, 36: 513-4.
22. *Hodgson JT, Darnton A.* The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000, 44: 565-601.
23. *Bernstein DM, Hoskins JA.* The health effects of chrysotile: Current perspective based upon recent data. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006, 45: 252-64.
24. *Bernstein DM.* Asbestos. In: Salem H, Katz SA (eds). *Inhalation Toxicology*. 2nd ed. New York: Taylor and Francis Group 2006, pp. 647-67.
25. *Valic F.* The asbestos dilemma: Assessment of risk. *Arh Hig Rada Toksikol* 2002, 53: 153-67.
26. *Hillerdal G.* Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. *Chest* 1994, 105: 144-50.
27. *Chang KC, Leung CC, Tam CM, Yu WC, Hui DS, Lam WK.* Malignant mesothelioma in Hong Kong. *Respir Med* 2006, 100: 75-82.
28. *Hesterberg TW, Hart GA.* Synthetic vitreous fibers: a review of toxicology research and its impact on hazard classification. *Crit Rev Toxicol* 2001, 31: 1-53.
29. *Topinka J, Loli P, Dusinska M, et al.* Mutagenesis by man-made mineral fibers in the lung of rats. *Mutat Res* 2006, 595: 174-83.

Αλληλογραφίας:

Λ. Σιχλετίδης
Κ. Ντηλ 3
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
L. Sichletidis
3, Ch. Diell Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Η μικροβιακή μηνιγγίτιδα στη Β. Ελλάδα τη δεκαετία 1996-2005

Φ. Καμάρια¹, Γ. Μακαβός¹, Φ. Τσαντεκίδου¹, Δ. Κολοκοτρώνη¹,
Α. Κανσουζίδου²

¹ Παθολογική Κλινική,

² Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων (Λοιμωδών) Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση των περιπτώσεων μικροβιακής μηνιγγίτιδας (ΜΜ) που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική κλινική του νοσοκομείου μας τη χρονική περίοδο 1996-2005. Εξετάστηκαν αναδρομικά τα αρχεία της κλινικής και μελετήθηκαν οι περιπτώσεις που ήταν καταχωρημένες με διάγνωση ΜΜ. Αξιολογήθηκαν επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά, όπως το φύλο, η ηλικία, το έτος νοσηλείας, το αιτιολογικό αίτιο και η έκβαση. Αναγνωρίστηκαν 407 περιπτώσεις μικροβιακής μηνιγγίτιδας, 238 άνδρες και 169 γυναίκες, από 14 έως 85 ετών, μέσης ηλικίας 47 έτη. Οι μέσες τιμές των παραμέτρων του ENY κατά την εισαγωγή των ασθενών ήταν: λευκά αιμοσφαίρια 3174/mm³, 86% πολυμορφοπόρηνα, λεύκωμα 350 mg/dl, γλυκόζη 42 mg/dl. Το παθογόνο αίτιο απομονώθηκε από την καλλιέργεια του ENY σε 154 περιπτώσεις (38%). Σε 83 περιπτώσεις απομονώθηκε *Streptococcus pneumoniae* (54%), σε 52 *Neisseria*

meningitidis (33%), σε 6 *Staphylococcus aureus* (4%), σε 6 *Listeria monocytogenes* (4%), σε 3 *Haemophilus influenzae type B* (2%) και σε 4 Gram (-) βακτηρίδια (3%). Η κατανομή του συνόλου των περιπτώσεων ήταν ομοιόμορφη κατά τη δεκαετία, τα έτη όμως 1996-2000 υπήρξε κορύφωση των περιπτώσεων μηνιγγίτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Η έκβαση ήταν ικανοποιητική σε 331 περιπτώσεις (81%), 48 ασθενείς (12%) κατέληξαν και άλλοι 28 (7%) παρουσίασαν υπολειπόμενες βλάβες. Η κακή έκβαση ήταν συχνότερη στις μεγάλες ηλικίες. Οι περιπτώσεις μηνιγγίτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας είχαν σε μικρότερη ανολογία κακή έκβαση σε σχέση με τις υπόλοιπες. Συμπερασματικά, η μικροβιακή μηνιγγίτιδα παραμένει νόσος με μεγάλη θνητότητα και επιπλοκές, ειδικά στις μεγάλες ηλικίες. Το συχνότερο αίτιο είναι ο *S. pneumoniae*.

Ελλην Iatpr 2007, 73: 221 - 226.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μικροβιακή μηνιγγίτιδα ήταν και συνεχίζει να είναι μία πολύ σοβαρή νόσος, με μεγάλη θνητότητα, η οποία από την εποχή της εισαγωγής των αντιβιοτικών έχει βελτιωθεί σημαντικά, αλλά ακόμη παραμένει σε υψηλά επίπεδα, που στις αναπτυγμένες χώρες είναι 10-30%¹⁻³.

Η νόσος αφορά όλες τις ηλικίες, αλλά τα τελευταία χρόνια η επιδημιολογία της νόσου έχει αλλάξει⁴. Πριν από δεκαπέντε χρόνια το συνηθέστερο αίτιο της νόσου ήταν ο *H. influenzae* τύπου b και η

νόσος αφορούσε κυρίως τα παιδιά. Μετά την εισαγωγή του εμβολίου για τον αιμόφιλο στα παιδιά, η συχνότητα της μηνιγγίτιδας από αιμόφιλο μειώθηκε ακόμη και έως 95%⁵. Ο εμβολιασμός των παιδιών έναντι του αιμοφίλου ελαττώνει και τη φορεία του μικροβίου, γεγονός που έχει επίπτωση και στη νόσηση των ενηλίκων⁶. Το αποτέλεσμα ήταν να προηγείται πλέον ο *S. pneumoniae* στους αιτιολογικούς παράγοντες της μικροβιακής μηνιγγίτιδας^{7,8} και να αυξηθεί και η αναλογία των ενηλίκων με μικροβιακή μηνιγγίτιδα. Η μέση ηλι-

κία της νόσου ανέβηκε από τους 15 μήνες στα 25 έτη⁷. Μετά τον *S. pneumoniae*, το συχνότερο αίτιο είναι η *N. meningitidis* και τοίτο ακολουθεί η *L. monocytogenes*², σε άλλες μελέτες ο *Streptococcus* ομάδας B⁷, ενώ σε άλλες ο *S. aureus*³.

Η βαρύτητα της νόσου και κατά συνέπεια η θνητότητά της εξαρτάται από το αιτιολογικό αίτιο καθώς και από την ηλικία του ασθενούς. Ο *S. pneumoniae* θεωρείται το αίτιο με την μεγαλύτερη θνητότητα και η μεγαλύτερη ηλικία είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικός παράγων ως προς την έκβαση της νόσου⁹.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση των περιπτώσεων μικροβιακής μηνιγγίτιδας που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης τα έτη 1996-2005. Το Νοσοκομείο αντιμετωπίζει περιπτώσεις μηνιγγίτιδας από όλη τη Β. Ελλάδα, σε ένα πληθυσμό περίπου 3.000.000 κατοίκους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Εξετάστηκαν αναδρομικά τα αρχεία της κλινικής και μελετήθηκαν οι περιπτώσεις που ήταν καταχωρημένες με διάγνωση μικροβιακή μηνιγγίτιδα τα έτη 1996-2005.

Η διάγνωση της μικροβιακής μηνιγγίτιδας βασίστηκε στη συμβατή κλινική εικόνα (πυρετός, κεφαλαλγία, έμετοι, με ή χωρίς διαταραχή του επιπέδου συνείδησης) και επιβεβαιώθηκε είτε με απομόνωση του μικροβίου από την καλλιέργεια του ENY, είτε με την ανεύρεσή του στο άμεσο παρασκεύασμα του ENY με gram χρωστή. Όταν η καλλιέργεια και το άμεσο παρασκεύασμα ήταν αρρητικά, η διάγνωση της μικροβιακής μηνιγγίτιδας βασίστηκε εργαστηριακά στο θολερό μακροσκοπικά ENY και στα αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια του ENY (συνήθως >500/mm³, έως πολλές χιλιάδες) με υπεροχή των πολυμορφοπυρηνών. Πρόσθετα επιβοηθητικά ευρήματα ήταν το αυξημένο λεύκωμα και η χαμηλή γλυκόζη του ENY.

Αξιολογήθηκαν επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά, όπως το φύλο, η ηλικία, το έτος νοσηλείας, το αιτιολογικό αίτιο και η έκβαση της νόσου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναγνωρίστηκαν 407 περιπτώσεις μικροβιακής μηνιγγίτιδας, 238 άνδρες, 169 γυναίκες, από 14 έως 85 ετών, μέσης ηλικίας ($x \pm SD$) 47 ± 20 έτη.

Οι μέσες τιμές των παραμέτρων του ENY ήταν: λευκά αιμοσφαίρια $3174 \pm 3815/\mu\text{l}$, 86% πολυμορφοπυρηνά, λεύκωμα $350 \pm 316 \text{ mg/dl}$, γλυκόζη $42 \pm 23 \text{ mg/dl}$.

Το παθογόνο αίτιο απομονώθηκε από την καλλιέργεια του ENY σε 154 περιπτώσεις, ποσοστό 38%. Τα μικρόβια που απομονώθηκαν ήταν: σε 83 περιπτώσεις *S. pneumoniae* (54%), σε 52 *N.*

Pneumoniae 1. Παθογόνα αίτια που απομονώθηκαν από την καλλιέργεια του ENY

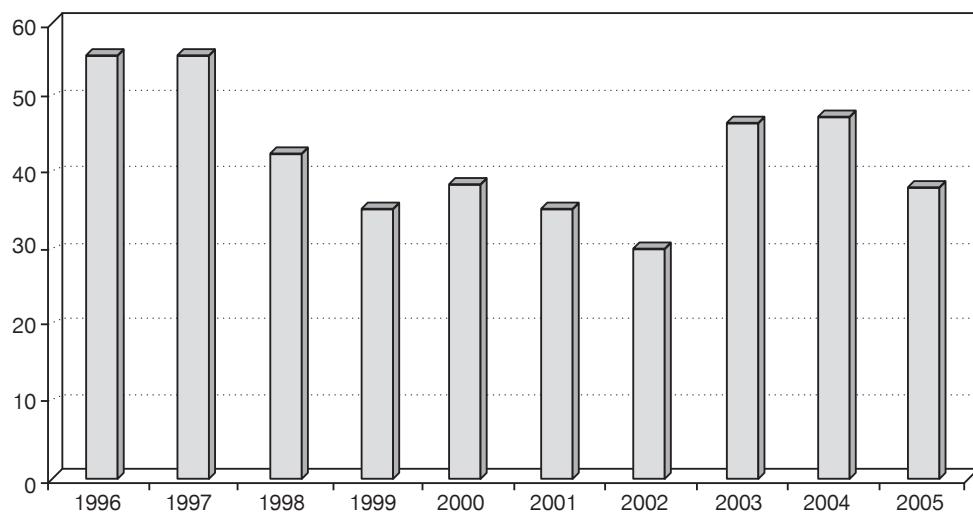
<i>S. pneumoniae</i>	54%
<i>N. meningitidis</i>	33%
<i>S. aureus</i>	4%
<i>L. monocytogenes</i>	4%
<i>H. influenzae</i> type B	2%
Gram (-) βακτηρίδια	3%

meningitidis (33%), σε 6 *S. aureus* (4%), σε 6 *L. monocytogenes* (4%), σε 3 *H. influenzae* type B (2%) και σε 4 Gram (-) βακτηρίδια (3%) (σε δύο περιπτώσεις απομονώθηκε κολοβακτηρίδιο, σε μία *acinetobacter* και σε μία ψευδομονάδα) (Πίν. 1). Όλα τα στελέχη *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* και *H. influenzae* που απομονώθηκαν βρέθηκε ότι ήταν ευαίσθητα στην κεφτριαξόνη. Όλα τα στελέχη *S. pneumoniae* που απομονώθηκαν ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη ($\text{MIC} < 0,06 \text{ }\mu\text{g/ml}$), ενώ τα στελέχη *N. meningitidis* σε αναλογία 6,2% ήταν μετρώσις ευαίσθητα στην πενικιλίνη ($\text{MIC} = 0,12-0,25 \text{ }\mu\text{g/ml}$) και σε αναλογία 1,56% ήταν ανθεκτικά ($\text{MIC} > 0,5 \text{ }\mu\text{g/ml}$).

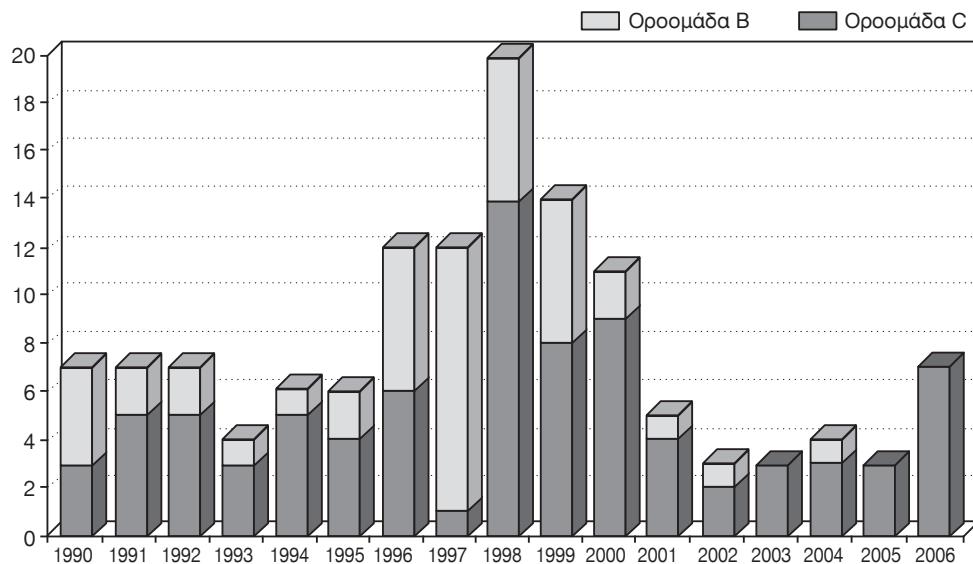
Η κατανομή του συνόλου των περιπτώσεων ήταν ομοιόμορφη κατά τη δεκαετία (Εικ. 1), τα έτη όμως 1996-2000 υπήρξε κορύφωση των περιπτώσεων μηνιγγίτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας (37/ 211 περιπτώσεις αντί για 15/196 τα έτη 2001-2005, $p < 0,01$). Τη χρονική περίοδο 1996-2000 παρατηρήθηκε αύξηση των περιπτώσεων μηνιγγίτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας από στελέχη οροομάδας B και C, δύος χαρακτηριστικά φαίνεται στην εικόνα 2, στην οποία απεικονίζονται τα στελέχη μηνιγγίτιδοκοκκου και η αναλογία των οροομάδων που απομονώθηκαν στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του ΝΕΠΘ τα τελευταία 17 χρόνια. Στην εικόνα 3 φαίνεται η επήσια κατανομή της πνευμονοκοκκικής και της μηνιγγίτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας αντίστοιχα.

Η μέση ηλικία των περιπτώσεων μηνιγγίτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας ήταν μικρότερη από τη μέση ηλικία του συνόλου των ασθενών (29 έτη αντί για 47 έτη, $p < 0,001$).

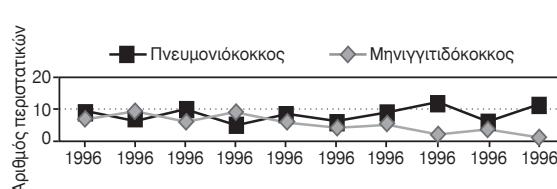
Η έκβαση ήταν ικανοποιητική σε 331 περιπτώσεις (81%), 48 ασθενείς (12%) κατέληξαν και άλλοι 28 (7%) είχαν σοβαρές υπολειπόμενες βλάβες που αφορούσαν την κινητικότητα των ασθενών (ημιπληγία κ.λπ.). Η κακή έκβαση ήταν συχνότερη στις μεγάλες ηλικίες. Η μέση ηλικία των 331 ατόμων με κακή έκβαση ήταν τα 42 έτη, ενώ η μέση ηλικία των 76 ατόμων με κακή έκβαση (θάνατος και σοβαρές επιπλοκές) ήταν τα 64 έτη, $p < 0,001$.



Εικ. 1. Η κατανομή των περιπτώσεων μικροβιακής μηνιγγίτιδας τη δεκαετία 1996-2005.



Εικ. 2. Στελέχη μηνιγγιτιδοκόκκου που απομονώθηκαν στο ΝΕΠΘ και αναλογία οροομάδων.



Εικ. 3. Η κατανομή των περιπτώσεων πνευμονοκοκκικής και μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας.

Οι περιπτώσεις μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας είχαν σε μικρότερη αναλογία κακή έκβαση σε σχέ-

ση με τις υπόλοιπες μιορφές μηνιγγίτιδας (2/52 έναντι 74/355, $p<0,01$).

Όλοι σχεδόν οι ασθενείς πήραν αγωγή με κεφτριαξόνη 6 g/24ωρο, η οποία τροποποιήθηκε σε κάποιες περιπτώσεις, ανάλογα με το αποτέλεσμα της απομόνωσης του υπεύθυνου μικροβίου. Στις περιπτώσεις απομόνωσης λιστέριας, η αγωγή άλλαξε σε αμπικιλίνη 16 g/24ωρο και αμινογλυκοσίδη και η διάρκεια θεραπείας ήταν 21 μέρες, στις περιπτώσεις που απομονώθηκε σταφυλόκοκκος, τέθηκε αγωγή με βανκομυκίνη 2 g/24ωρο, όταν απομονώθηκαν Gram (-) βακτηρίδια, τέθηκε αγω-

γή με μεροπενέμη 6 gr/24ωρο. Σε όλους τους ασθενείς μαζί με την αντιβιώση χρονγήθηκε και δεξαμεθαζόνη 24 mg/24ωρο τις πρώτες τέσσερις μέρες της θεραπείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μικροβιακή μηνιγγίτιδα, παρ' όλες τις προόδους στην αντιμετώπιση τα τελευταία χρόνια, παραμένει νόσος πολύ σοβαρή, με μεγάλη θνητότητα και υπολειπόμενες βλάβες.

Το συχνότερο αίτιο που απομονώθηκε ήταν ο πνευμονιόκοκκος, σε ποσοστό 54% στο σύνολο των περιπτώσεων όπου υπήρχε απομόνωση του αιτιολογικού παράγοντα, όπως συμβαίνει σε όλες σχεδόν τις ανάλογες μελέτες^{1-3,7-9}. Το δεύτερο κατά συχνότητα αίτιο που απομονώθηκε ήταν ο μηνιγγιτιδόκοκκος, ενώ το τρίτο σε συχνότητα ήταν η λιστέρια μαζί με τον σταφυλόκοκκο. Στις περισσότερες μελέτες ως τρίτος αιτιολογικός παράγοντας αναφέρεται η λιστέρια^{2,9}. Σε ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων (62%) δεν έγινε δυνατό να απομονωθεί ο αιτιολογικός παράγοντας της μικροβιακής μηνιγγίτιδας. Παρόμοιο γεγονός αναφέρεται και σε άλλες μελέτες, αν και όχι σε τέτοιο υψηλό ποσοστό^{2,8}. Η μικρή αναλογία απομόνωσης του υπεύθυνου μικροβίου οφείλεται στο ότι στο νοσοκομείο μας διακομίζονται περιστατικά μηνιγγίτιδας από όλη τη Β. Ελλάδα και λόγω της βαρύτητας της νόσου, συχνά οι ασθενείς έχουν αρχίσει αντιβιοτική αγωγή από το πρώτο νοσοκομείο. Για αυτό τον θεραπευτικό χειρισμό των υπόπτων περιπτώσεων μικροβιακής μηνιγγίτιδας υπάρχουν συναινετικές κατευθυντήριες οδηγίες¹⁰⁻¹². Η χορήγηση έστω και μιας δόσης αντιβιοτικού παρεντεροικά πριν την καλλιέργεια του ENY, αναστέλλει την απομόνωση του αιτιολογικού παράγοντα της μηνιγγίτιδας.

Κατά την πρώτη πενταετία της μελέτης (1996-2000), παρατηρήθηκε έξαρση των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας, η οποία έχει καταγραφεί σε μελέτη της κλινικής¹³. Γενικά στη χώρα μας από το 1996 έως το 2001 παρατηρήθηκε αύξηση των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου από στελέχη οροομάδας B και C. Η αύξηση αυτή χαρακτηρίστηκε από αλλαγή στη αναλογία εμφάνισης των οροομάδων, με σημαντική αύξηση της οροομάδας C και ιδιαίτερα του φαινότυπου C:2a: P1.5 (ET-37), ο οποίος αποτελούσε το επιδημιακό στέλεχος. Επίσης παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας της νόσου σε άτομα ηλικίας 15-19 ετών με σημαντική θνητότητα λόγω σημφαινικής μορφής της νόσου. Παρόμοια αύξηση των κρουσμάτων

από μηνιγγιτιδόκοκκο υπήρξε και σε άλλες χώρες της Ευρώπης, παράλληλα με την Ελλάδα και απόδοθηκε σε μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας C του ίδιου φαινότυπου⁴. Ο πνευμονιόκοκκος εμφάνισε ομοιόμορφη επήσια κατανομή στη δεκαετία, όπως καταγράφεται σε άλλη μελέτη της κλινικής¹⁴.

Η μέση ηλικία των ασθενών είναι αρκετά υψηλή, 47 έτη, γεγονός παρόμοιο με άλλες μελέτες που περιλαμβάνουν μόνο άτομα >14 ετών^{2,8}. Ο αιτιολογικός παράγοντας έχει άμεση συσχέτιση με την ηλικία. Οι περιπτώσεις στις οποίες απομονώθηκε μηνιγγιτιδόκοκκος είχαν μέση ηλικία μικρότερη (29 έτη) από το μέσο όρο. Είναι γνωστό ότι ο μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος αφορά κυρίως τα νέα άτομα¹⁵.

Η έκβαση της νόσου είναι παρόμοια με άλλες μελέτες¹⁻³. Η θνητότητα ήταν 12% και σοβαρές υπολειπόμενες βλάβες, όσον αφορά κυρίως την κινητικότητα των ασθενών (ημαπληγία κλπ) παρατηρήθηκαν σε 7% των ασθενών. Η συσχέτιση της κακής έκβασης με την ηλικία ήταν αναμενόμενη, λόγω των συχνότερων υποκειμένων νοσημάτων που συνυπήρχαν, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, διαβήτης, κακοήθεις νόσοι κλπ⁹. Επίσης γνωστή είναι η αυξημένη θνητότητα της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας, που κυμαίνεται από 10-30%^{16,17}. Η μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα και στη δική μας και σε άλλες μελέτες, δεν εμφάνισε μεγάλη θνητότητα, (4%)^{2,13}. Να σημειωθεί ότι στη παρούσα μελέτη δεν περιελήφθησαν περιπτώσεις αμιγούς μηνιγγιτιδοκοκκικής σημφαινίας, της οποίας η θνητότητα είναι εξαιρετικά μεγάλη και μπορεί να ξεπεράσει το 50% των περιπτώσεων^{13,18}.

Η θεραπεία των περιπτώσεων μικροβιακής μηνιγγίτιδας που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας έγινε κυρίως με κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς και συγκεκριμένα με κεφτριαξόνη. Όσον αφορά την ευαισθησία των μικροβίων που βρέθηκε ότι αποτελούν τα συνηθέστερα αίτια μηνιγγίτιδας, παραμένει πολύ καλή στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν. Ένα μεγάλο πρόβλημα που αντιμετωπίζει η διεθνής ιατρική κοινότητα είναι το πρόβλημα αντοχής του πνευμονιοκόκκου. Για το λόγο αυτό τα εμπειρικά σχήματα θεραπευτικής αγωγής για μικροβιακή μηνιγγίτιδα στις ΗΠΑ και σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες, εκτός από τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς περιλαμβάνουν και βανκομυκίνη^{19,20}. Από διάφορες μελέτες από τον ελλαδικό χώρο φαίνεται ότι υπάρχει πρόβλημα αντοχής του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη, κυρίως όμως για τα στελέχη που αποικίζουν τον οινοφάρουγγα και για

αυτά που απομονώνονται από μη διεισδυτικές λοιμώξεις, όπως η αιτία^{21,22}. Όσον αφορά τις διεισδυτικές λοιμώξεις, βακτηριαία και μηνιγγίτιδα, το πρόβλημα δεν είναι ακόμη τόσο έντονο²², όπως φαίνεται και από τη δική μας μελέτη. Έτσι, η χορήγηση των κεφαλοσπορινών για γενιάς σαν μονοθεραπεία στην πνευμονιοκυκική μηνιγγίτιδα στη χώρα μας είναι ακόμη αποτελεσματική και δεν είναι απαραίτητη η εμπειρική προσθήκη βανκομυκίνης. Για τη θεραπεία της μικροβιακής μηνιγγίτιδας, ένα άλλο αντικρουόμενο θέμα αφορά τη χορήγηση ή όχι κορτικοειδών. Τα πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χορήση τους μειώνει τη συχνότητα ανεπιθύμητης έκβασης, ιδίως στην πνευμονιοκυκική μηνιγγίτιδα²³.

Συμπερασματικά, η μικροβιακή μηνιγγίτιδα τα έτη 1996-2005 παρέμεινε νόσος με μεγάλη θνητότητα και επιπλοκές, ειδικά στις μεγάλες ηλικίες. Το συχνότερο αίτιο ήταν ο *S. pneumoniae*.

ABSTRACT

Kamaria F, Tsandekidou F, Makavos G, Kolokotroni D, Kansouzidou A. Bacterial meningitis in Northern Greece in the decade 1996-2005. Hell Iatr 2007; 73: 221-226.

The aim of this study, was the evaluation of bacterial meningitis cases, hospitalized in the adult department of Thessaloniki Infectious Diseases Hospital, where patients from all Northern Greece are attended. The hospital archives were surveyed retrospectively and cases of meningitis classified as bacterial, during the years 1996-2005, were studied. Epidemiological and clinical characteristics, such as the gender, the age, the year of hospitalization, the causative agent and the outcome were evaluated. A total of 407 cases were identified, 238 males, 169 females, from 14 to 85 years old, mean age 47 years. The mean values of CSF parameters at admission were: leukocytes 3174/mm³, 86% neutrophils, protein 350 mg/dl, glucose 42 mg/dl. A pathogen was identified by CSF culture in 154 cases (38%). The causative pathogens were: 83(54%) *Streptococcus pneumoniae*, 52 (33%) *Neisseria meningitidis* (Nm), 6(4%) *Staphylococcus aureus*, 6(4%) *Listeria monocytogenes*, 3 (2%) *Haemophilus influenzae* type B and 4(3%) Gram(-) bacteria. An unvarying distribution of overall cases was observed during the study period, but during 1996-2000 there was a peak of meningococcal (Nm) cases. The outcome was satisfactory in 330 (81%) cases, 48 (12%) patients succumbed, while

28(7%) other patients developed serious sequelae. The unfavorable outcome was more prevailing in older patients. The outcome of Nm cases, was unfavorable in a lower incidence than in other causes. In conclusion, bacterial meningitis still remains a highly lethal disease, especially in older adults. The predominant causative agent is *S. pneumoniae*.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Swartz MN. Bacterial meningitis-a view of the past 90 years. N Engl J Med 2004, 351: 1826-8.
2. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004, 351: 1849-59.
3. McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello J. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. Clin Infect Dis 2001, 33 : 969-75.
4. Gjini AB, Stuart JM, Lawlor DA, et al. Changing epidemiology of bacterial meningitis among adults in England and Wales 1991-2002. Epidemiol Infect 2006, 134: 567-9.
5. Petrola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type B disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 2000, 13: 302-17.
6. McVermon J, Trotter CL, Slack MPE, Ramsay ME. Trends in *Haemophilus influenzae* type b infections in adults in England and Wales: surveillance study. BMJ 2004, 329: 655-8.
7. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997, 337: 970-6.
8. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults-a review of 493 episodes. N Engl J Med 1993, 328-35.
9. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. Clin Infect Dis 2001, 33: 1380-5.
10. Begg N, Cartwright KAV, Cohen J, et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. J Infect 1999, 39: 1-15.
11. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin Infect Dis 2002, 35: 46-52.
12. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004, 39: 1267-84.
13. Καμάρια Φ, Ζαμπάογλου Ε, Φίκα Ζ, Κανσονξίδου Α, Σιδηρόπουλος Α, Παπαχρήστον Α. Η μηνιγγίτιδοκυκική λοιμωξή τη δεκαετία 1991-2000. (Επιδημιολογική και κλινική μελέτη). Γαληνός 2003, 5: 498-507.
14. Καμάρια Φ, Καραντάνη Ν, Τσεκούρα Π, Κανσονξίδου

- A, Σιδηρόπουλος Α. Η πνευμονοκοκκική μπνιγγίτιδα τη δεκαετία του '90. Ελλην Ιατρο 2003, 69: 303-307.*
15. *van Deuren M, Brandtzaeg P, Van der Meer JW.* Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000, 13: 144-66.
 16. *Stanek RJ, Mufson MA.* A 20-Year Epidemiological Study of Pneumococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* 1999, 28: 1265-72.
 17. *Gjini AB, Stuart JM, George RC, Nicholls T, Heyderman RS.* Capture-recapture analysis and Pneumococcal meningitis estimates in England. *Emerg Infect Dis* 2004, 10: 87-93.
 18. *Emparanza JI, L. Aldamiz-Echevarria, E. G. Perez-Yarza, et al.* Prognostic score in acute meningococcemia. *Crit Care Med* 1988, 16: 168-169.
 19. *Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al.* Increasing prevalence in the United States of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae. *N Engl J Med* 2000, 343: 1961-3.
 20. *Sleeman K, Knox K, George R, et al.* Invasive pneumococcal disease in England and Wales: Vaccination implications. *J Infect Dis* 2001, 183: 239-46.
 21. *Zissis NP, Syriopoulou V, Kafetzis D, et al.* Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae causing invasive infections and acute otitis media in children. *Eur J Pediatr* 2004, 163: 364-8.
 22. *Paraskakis I, Kafetzis DA, Chrisakis A, et al.* Serotypes and antimicrobial susceptibilities of 1033 pneumococci isolated from children in Greece during 2001-2004. *Clin Microbiol Infect* 2006, 12: 490-493.
 23. *van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K.* Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004, 4: 139-43.

Αλληλογραφία:

Φ. Καμάρια
Εφέσου 19
Νέα Κρήνη
551 32 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

F. Kamaria
19, Efesou Str.
Nea Krini
551 32 Thessaloniki
Greece

Επίπτωση και αποτελέσματα από την αντιμετώπιση 192 περιπτώσεων αυτόματου πνευμοθώρακα σε Χειρουργική Κλινική

I. Προυσαλίδης, Δ. Παραμυθιώτης, Κ. Καπούτζης, Ε. Παπαγεωργίου,
Ε. Φαχαντίδης, Γ. Μεταξάς, Χ. Κοσμίδης, Ν. Χαρλαύτης

Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α., Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ο αυτόματος πνευμοθώρακος αποτελεί συχνό πρόβλημα στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη. Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να διερευνηθούν οι παράγοντες σχετικοί με την αιτιολογία και τις επιπτώσεις του αυτόματου πνευμοθώρακα καθώς και οι παράμετροι σχετικοί με την επιλογή και τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Στη χρονική περίοδο 1984-2004 στην Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Α.Π.Θ. νοσηλεύτηκαν 252 ασθενείς με πνευμοθώρακα από τους οποίους οι 192 χαρακτηρίστηκαν αυτόματοι, οι 41 τραυματικοί και οι 19 ιατρογενείς. Από τους ασθενείς με αυτόματο πνευμοθώρακα οι 168 ήταν άνδρες και 24 ήταν γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 37 και 34 έτη, αντίστοιχα. Αν και η επίπτωση αυτόματου πνευμοθώρακα διπλασιάστηκε στην ηλικιακή ομάδα των 20-30 ετών, εντούτοις, στο ήμισυ των ασθενών δεν αναφερόταν ιστορικό προηγηθείσης έντονης φυσικής δραστηριότητας. Ολικός ετερόπλευρος πνευμοθώρακας παρατηρήθηκε σε 25 (13%) και υπό τάση σε 10 (5,2%) περιπτώσεις. Σε 10 ασθενείς παρατηρήθηκε συνύπαρξη πνευμοθώρακα και συλλογής αίματος και σε 3 συλλογή αντιδραστικού υγρού. Σε 18 ασθενείς (9,4%) με έκταση πνευμοθώρακα μικρότερη του 20% της επιφάνειας του ημιθωρακίου ακολουθήθηκε συντηρητική αντιμετώπιση. Στους υπόλοιπους 174 (90,6%) διενερ-

γήθηκε κλειστή θωρακοστομία. Ο μέσος χρόνος θωρακικής διασωλήνωσης ήταν 5 μέρες (διακύμανση 3-14 μέρες). Σε 2 περιπτώσεις αναπτύχθηκε πνευμονικό οίδημα επανέκπτυξης που αντιμετωπίστηκε εύκολα με διουρητικά και αιμοδυναμική υποστήριξη. Σε 18 περιπτώσεις σημειώθηκε άμεση υποτροπή της βλάβης με ανάγκη τοποθέτησης νέας ή επιπρόσθετης θωρακοστομίας. Σε 15 περιπτώσεις αναπτύχθηκε υποδόριο εμφύσημα που υποχώρησε αυτόματα, ενώ σε 15 περιπτώσεις δημιουργήθηκε τοπικά διαπυητική συλλογή που αντιμετωπίσθηκε με παροχέτευση και χορήγηση αντιβιοτικών. Σε 6 ασθενείς (3,12%) εκτελέσθηκε θωρακοτομή. Δεν παρατηρήθηκε θάνατος ή άλλη σοβαρή επιπλοκή. Συμπεραίνεται ότι η θεραπευτική θέση της απλής παρακολούθησης με χορήγηση οξυγόνου, της παρακέντησης και της χειρουργικής επέμβασης είναι, συγκρινόμενη με τη θωρακική διασωλήνωση, περιορισμένη. Η χρήση αρνητικής πίεσης, αναλγητικής ή αντιβιοτικής αγωγής αποφασίζεται μόνο κατά περίπτωση. Η αφαίρεση της θωρακοστομίας, ίδιως στον δευτεροπαθή αυτόματο πνευμοθώρακα, είναι επιβεβλημένη μετά καλή παθογενετική μελέτη, ενώ η παρακολούθηση των ασθενών και η αποφυγή της έντονης φυσικής δραστηριότητας πρέπει να είναι γενικά σχολαστική.

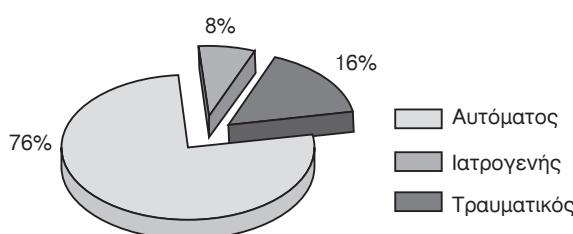
Ελλην. Ιατρ. 2007, 73: 227 - 233.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως πνευμοθόρακας οδιζεται η άθροιση αέρα στην υπεξωκοτική κοιλότητα και η συνοδός ελάπτωση του πνευμονικού παρεγχύματος. Αυτόματος θεωρείται ο πνευμοθόρακας που δημιουργείται είτε αυφνιδίως (πρωτοπαθής) είτε με ιστορικό πνευμονοπάθειας (δευτεροπαθής), τραυματικός όταν επισυμβαίνει μετά ανοιχτή ή κλειστή κάκωση του θώρακα και ιατρογενής όταν παρατηρείται μετά από παρακέντηση ή βιοψία πνεύμονα ή περικαρδίου, μετά από βρογχοσκόπηση ή καθετηριασμό κεντρικών φλεβών, ή μετά από βαρότραυμα επί τεχνητού αεροσιμού¹.

Ο πνευμοθόρακας αποτελεί συχνά επικίνδυνη χειρουργική πάθηση, ιδίως όταν παρατηρείται σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης. Λόγω του υπάρχοντος, ακόμη, προβληματισμού στην παθοφυσιολογία, στην πρόληψη, στις υπάρχουσες σε ορισμένες περιπτώσεις διαγνωστικές και θεραπευτικές δυσκολίες και στο είδος και τα αποτελεσματα της αντιμετώπισης της, η μελέτη της νοσηρής αυτής κατάστασης στην υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι συνεχής^{2,3}.

Στη αναδρομική αυτή μελέτη παρουσιάζεται η εμπειρία μας στην αντιμετώπιση του αυτόματου πνευμοθόρακα και γίνεται προσπάθεια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων της ακολουθητέας αγωγής σε σχέση με τον τύπο και τον χρόνο εφαρμογής.



Εικ. 1. Κατάταξη των 252 ασθενών με πνευμοθόρακα κατά την περίοδο 1984-2004.

Αυτόματος πνευμοθόρακας ($n=192$), αίτια: φυσαλίδες- 138, πνευμονία- 10, ΧΑΠ- 40, TBC- 3, Ca πνεύμονος- 1. Ιατρογενής πνευμοθόρακας ($n=19$), αίτια: καθετηριασμός κεντρικής φλέβας- 10, βαρότραυμα- 7, παρακέντηση θώρακα- 2.

Τραυματικός πνευμοθόρακας ($n=41$), αίτια: κλειστή κάκωση- 36, ανοιχτή κάκωση- 5.

Πίνακας 1. Φύλο και ηλικία των ασθενών

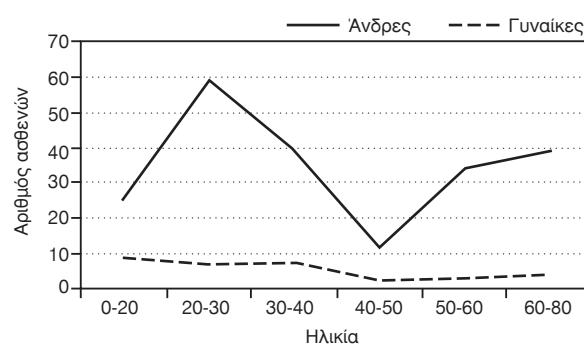
Εύρος ηλικίας/έτη	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-80	
Άνδρες	25	59	39	12	34	39	n=208
Γυναίκες	9	7	7	3	3	4	n=33

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη χρονική περίοδο 1984 - 2004 στην Α' Προπαδευτική Χειρουργική Κλινική του Α.Π.Θ. νοσηλεύτηκαν 252 ασθενείς με πνευμοθόρακα. Από αυτούς, οι 192 ήταν αυτόματοι, οι 41 τραυματικοί και οι 19 ιατρογενείς (Εικ. 1). Από τους ασθενείς με αυτόματο πνευμοθόρακα οι 168 ήταν άνδρες και 24 ήταν γυναίκες με μέσο ζύγο ηλικίας τα 37 και 34 έτη, αντίστοιχα (διακύμανση 16 έως 82 και 19 έως 72 έτη, αντίστοιχα για τα δύο φύλα) (Εικ. 2, Πίν. 1). Αν και η επίπτωση της πάθησης διπλασιάστηκε στην ηλικιακή ομάδα των 20-30 ετών, εντούτοις, στο ήμισυ των ασθενών με αυτόματο πνευμοθόρακα δεν αναφερόταν ιστορικό προηγηθείσης έντονης φυσικής δραστηριότητας. Ο πνευμοθόρακας παρατηρήθηκε στο δεξιό ημιθωράκιο σε 121 περιπτώσεις, στο αριστερό σε 69 ενώ σε 2 περιπτώσεις υπήρχε αμφοτερόπλευρος. Ολοκόλλως επερόπλευρος πνευμοθόρακας χαρακτηρίσθηκε σε 25 (13%) περιπτώσεις και υπό τάση, χωρίς κλινικά ευρήματα αλλά με ακτινολογική μετατόπιση του μεσαυλίου, σε 10 (5,2%) περιπτώσεις (Εικ. 3). Συνύπαρξη πνευμοθόρακα και συλλογής αίματος παρατηρήθηκε σε 10 ασθενείς, ενώ σε 3 περιπτώσεις ανεβρέθηκε και συλλογή αντιδραστικού υγρού.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν συμπτωματολογία που κυμαίνονταν από ήπιο θωρακικό άλγος, βήχα, ή δυσφορία έως και σοβαρή αιμοδυναμική ή αναπνευστική αστάθεια. Για την ακριβή διάγνωση, εκτός από την κλινική εικόνα, βοήθησε σε 169 περιπτώσεις μόνο η απλή ακτινογραφία θώρακος και σε 23 περιπτώσεις με εμφύσημα ή ευμεγέθεις πνευμονικές φυσαλίδες η αξονική τομογραφία θώρακος (Εικ. 4).

Σε 18 ασθενείς (9,4%) με ήπια συμπτωματολογία και έκταση πνευμοθόρακα μικρότερη του 20% της επιφάνειας του ημιθωράκιου ακολουθήθηκε συντηρητική αγωγή με ανάπναιση επί κλίνης και χορήγηση οξυγόνου με μάσκα (5-10 lit/min). Στους υπόλοιπους 174 ασθενείς (90,6%) διενεργήθηκε, υπό μεσοπλεύρια έγχυση τοπικού αναισθητικού, κλειστή θωρακοστομία με τοποθέτηση σωλήνων διαμέτρου 10



Εικ. 2. Διάγραμμα όπου φαίνεται η κατανομή των ασθενών κατά φύλο και ηλικία.



Εικ. 3. Ολικός πνευμοθώρακας δεξιά με μετατόπιση του μεσανλίου προς τ' αριστερά.

έως 18 F αναλόγως της έκτασης του πνευμοθώρακα ή/και της παρουσίας συλλογής. Σε 100 ασθενείς από αυτούς χρησιμοποιήθηκε ήπια αρνητική αναρρόφηση (10-20 εκ. στήλης ύδατος), λόγω αδυναμίας έκπτυξης του πνεύμονος. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε συστηματική αναλγητική αγωγή per os, ενώ αντιβίωση χορηγήθηκε μόνο επί ενδείξεων, βάσει καλλιέργειας για υποστήριξη υπάρχουσας πνευμονικής βλάβης ή άλλων παθήσεων. Η απόφαση για τοποθέτηση θωρακοστομίας ήταν στις περισσότερες περιπτώσεις άμεση και μόνο σε 25 περιπτώσεις μετά χρονικό διάστημα 6 και 8 ωρών (μέση αναμονή 5 ώρες). Ο μέσος χρόνος θωρακικής διασωλήνωσης ήταν 5 μέρες (διακύμανση 4-15 μέρες). Η αφαίρεση του μεσοπλεύριου σωλήνα αποφασίστηκε 24 ώρες μετά την παύση της διαρροής αέρα και την έκπτυξη του πνεύμονα. Σε όλες τις περιπτώσεις προηγούνταν της αφαίρεσης του σωλήνα, η απόφραξη αυτού για λίγες ώρες και πραγματοποιούνταν ακτινολογική επιβεβαίωση της απουσίας υπολειπόμενου πνευμοθώρακα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε 2 περιπτώσεις παρατηρήθηκε απεικόνιση ή συμπτωματολογία πνευμονικού οιδήματος επανέπτυξης που αντιμετωπίστηκε εύκολα με διουρητικά και αιμοδυναμική υποστήριξη. Σε 18 περιπτώσεις σημειώθηκε άμεση υποτροπή της βλάβης με

Πίνακας 2. Αυτόματος πνευμοθώρακας και παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου	Ασθενείς επί n=192	%
> 60 ετών	20	
Πνευμονία, Άσθμα	10	
ΧΑΠ, Εμφύσημα	40	
TBC	3	
Ca πνεύμονος	1	



Εικ. 4. Αυτόματος πνευμοθώρακας δεξιά σε αξονική τομογραφία.

ανάγκη τοποθέτησης νέας ή επιπρόσθετης θωρακοστομίας. Σε 15 περιπτώσεις αναπτύχθηκε υποδρόμιο εμφύσημα που υποχώρησε αυτόματα, με την βιόθεια μικρών ανακουφιστικών δερματικών τομών ή με τοποθέτηση της θωρακοστομίας σε καλύτερη θέση και με μεγαλύτερο αυλό. Τέλος, σε 15 περιπτώσεις δημιουργήθηκε τοπικά διαπυτητική συλλογή που αντιμετωπίσθηκε με παροχέτευση και χορήγηση αντιβιοτικών.

Σε 6 ασθενείς (3,12%) εκτελέσθηκε θωρακοτομή σε χρονικό διάστημα 15 έως 20 ημέρες μετά την εισαγωγή είτε λόγω της αυξημένης διαφυγής του αέρα είτε λόγω επιμονής ή άμεσης υποτροπής του πνευμοθώρακα. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς ήταν ηλικιωμένοι και καπνιστές. Σε 5 περιπτώσεις διενεργήθηκε συρραφή ραγέντων πνευμονικών φυσαλίδων, τοπική αφαίρεση του υπεζωκότος, λόγω υπάρχουσας υπεζωκοτικής ίνωσης, και/ή χοήση talk, χωρίς να παρατηρηθούν σημαντικές μετεγχειρητικές επιπλοκές. Σε μία περίπτωση διενεργήθηκε εκτομή του πνεύμονος λόγω ύπαρξης καρκινώματος (Πίν. 3).

Δεν παρατηρήθηκε θάνατος ή άλλη σοβαρή επιπλοκή (Πίν. 4). Σε όλες τις περιπτώσεις εδόθησαν οδηγίες για ακτινολογικό επανέλεγχο μετά 2 εβδομάδες και για αποφυγή έντονης φυσικής δρα-

Πίνακας 3. Αντιμετώπιση πνευμοθώρακα

	Ασθενείς (n=192)	%
Συντρητική αγωγή	18	9,4
Κλειστή θωρακοστομία	174	90,6
Θωρακοτομή ¹	6*	3,12*

¹ Συρραφή φυσαλίδων, περιορισμένη εκτομή υπεζωκότα, χοήση talc

5

Πνευμονεκτομή

1

* επί του συνόλου των ασθενών

Πίνακας 4. Νοσηρότητα, παρακολούθηση

	Ασθενείς (n=192)	%
Πνευμονικό οίδημα επανέκπτυξης	2	1
Άμεση υποτροπή της βλάβης	18	9,3
Υποδόριο εμφύσησμα	15	16,3
Διαπυητική τοπική ή υπεζωκοτική συλλογή	15	16,3
Απώτερη (2-4 έτη) υποτροπή της βλάβης	11	5,7

στηριζότητας επί ένα χρόνο. Κατά την εφικτή στο 70% των περιπτώσεων παρακολούθηση των ασθενών, παρατηρήθηκε σε 11 περιπτώσεις υποτροπή της νόσου και νέα διασωλήνωση μετά χρονικό διάστημα από 2 έως 4 έτη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε ότι οι άνδρες υπερέχουν των γυναικών στον αυτόματο πνευμοθώρακα, ενώ η επίπτωση της πάθησης διπλασιάζεται στην ηλικιακή ομάδα των 20-30 ετών. Σε αυτό συμφωνούν και άλλοι συγγραφείς¹. Η έντονη φυσική δραστηριότητα, που χαρακτηρίζει τις νεαρότερες ηλικίες και το άρρεν φύλο, θεωρείται γενεσιοργός παράγοντας του πνευμοθώρακα και κυμαίνεται στη διεθνή βιβλιογραφία στο 10-50% των περιπτώσεων^{1,4,5}. Αυτό στη δική μας μελέτη δεν επαληθεύεται.

Σε πολλούς ασθενείς παρά την απουσία σαφούς υποκείμενης πάθησης, οι υπάρχουσες, περιοχικές, ασυμπτωματικές, εμφυσηματικές φυσαλίδες, ως υπολείμματα διαφόρων παθοιλογικών αποφρακτικών καταστάσεων, φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτόματου πνευμοθώρακα, όπως επιβεβαιώνεται από θωρακοσκοπήσεις ή θωρακοτομές⁶. Στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχει και πνευμονικό εμφύσησμα σημαντικού βαθμού με ελάττωση της ικανότητας διήθηση, τοπικά, χωρίς όμως βλάβη της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης³. Τα ποσοστά πρωτοπαθούς αυτόματου πνευμοθώρακα λόγω των ανωτέρω, μικρού μεγέθους και έκτασης βλαβών κυμαίνονται στην υπάρχουσα βιβλιογραφία από 30% μέχρι 80% των ασθενών^{1,7}. Η διαφορά δεν είναι δυνατόν να εξηγηθεί και ίσως οφείλεται στο διαφορετικό τρόπο αναφοράς των βλαβών. Επιδημιολογικά, ως προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης αυτόματου πνευμοθώρακα αναφέρονται το κάπνισμα, το μεγαλύτερο ύψος των άρρενων ασθενών και η ηλικία

άνω των 60 ετών, χωρίς αυτό να επαληθεύεται στην εργασία μας. Δευτεροπαθής αυτόματος πνευμοθώρακας, όπως αυτό διαπιστώθηκε στη μελέτη μας, είναι συχνά αποτέλεσμα της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας και του εμφυσήματος.

Οι περιπτώσεις αυτόματου υπό τάση πνευμοθώρακα είναι σπάνιες, με συχνότητα να κυμαίνεται στο 1-3% των περιπτώσεων^{1,8}. Επηρεάζουν άμεσα τον αερισμό και γίνονται εύκολα εμφανείς κατά την πρωτοβάθμια εκτίμηση καθώς ο ασθενής εμφανίζει αναπνευστική δυσχέρεια, ταχυκαρδία, ανησυχία και πόνο^{1,8}. Οι περιπτώσεις με παραμελημένο κλινικά πνευμοθώρακα υπό τάση καταλήγουν συνήθως με υπόταση και περιφερική κυάνωση. Έτσι, αρκετά συχνά, λόγω καθυστέρησης και κακής χειρουργικής τακτικής, η εξέλιξη της μορφής αυτής πνευμοθώρακα εξακολουθεί να αποτελεί απειλή κατά της ζωής⁹. Ακτινολογικά, πάντοτε υπάρχει μεγάλη μετατόπιση της τραχείας και του μεσοθωρακίου προς την κατεύθυνση του υγιούς ημιθωρακίου. Στη σειρά μας δεν παρατηρήθηκαν βαρείες κλινικές εκδηλώσεις πνευμοθώρακα υπό τάση και η διάγνωση τέθηκε με την εμφάνιση μετατόπισης του μεσαυλίου ακτινολογικά.

Ο αιμο-πνευμοθώρακας με συχνότητα 7% του συνόλου αποτελεί συχνά απειλητική για τη ζωή κατάσταση σε περιπτώσεις τραυματικού πνευμοθώρακα². Η ενδοπλεύριος αιμορραγία σε αυτόματο πνευμοθώρακα οφείλεται συνήθως σε λειτουργική βλάβη του πνεύμονα ή, σπανίως, σε υποκείμενη οργανική αποφρακτική πάθηση με ρήξη συνοδών συμφύσεων, ενώ επί τραυματικού πνευμοθώρακα οφείλεται σε ρήξη αγγείων³.

Ότας στον τραυματικό ή ιατρογενή πνευμοθώρακα η συμπτωματολογία συχνά επισκιάζεται από τις συνυπάρχουσες κακώσεις ή παθήσεις, και στον αυτόματο πνευμοθώρακα, εκτός των επίπλοκων μορφών ή επί υποκείμενης πνευμονικής βλάβης, η κλινική εικόνα είναι ήπια. Έτσι, αναφέρεται ότι στο 30% των περιπτώσεων οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί¹ γεγονός που επαληθεύτηκε και στη παρούσα σειρά. Η λήψη καλού ιστορικού, η στενή παρακολούθηση, με υψηλό δείκτη υποψίας, είναι καθοριστικής σημασίας¹. Η οριστική διάγνωση του πνευμοθώρακα και η εκτίμηση του μεγέθους του στηρίζεται στην ακτινολογική απεικόνιση. Αυτή συνίσταται σε απλές ακτινογραφίες θώρακος σε φάση εισπνοής-εκπνοής, ή σε πλαγία decubitus επί υποψίας υπαρχουσών δερματικών πτυχών, διαφραγματοκήλης ή προσθίων συλλογών αέρος. Η διενέργεια αξονικής τομογραφίας απαι-

τείται σε περιπτώσεις συνύπαρξης πλευριτικής συλλογής ή ανεπιτυχών θωρακικών διασωληνώσεων¹.

Ένας από τους σπουδαιότερους προβληματισμούς στο κεφάλαιο του πνευμοθόρακα είναι ο τρόπος αντιμετώπισή του. Η θεραπεία των επιπλόκων περιπτώσεων του πνευμοθόρακα, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία και με την εμπειρία μας, πρέπει να είναι άμεση^{2,3,8,10}. Η εξέλιξη των υπό τάση μορφών εξαρτάται από την έγκαιων, ακόμα και χωρίς ακτινολογικό έλεγχο, χορήγηση O_2 και την άμεση αποσυμπίεση του θωρακα αρχικά με ευρύστομους φλεβικούς καθετήρες και στη συνέχεια με τυπική θωρακοστομία. Τα ποσοστά θνητότητας κυμαίνονται από 7% έως 91% των περιπτώσεων^{2,10}. Σε καμία από τις 10 περιπτώσεις υπό τάση αυτόματου πνευμοθόρακα που αντιμετωπίσαμε δεν απαιτήθηκε επείγουσα αποσυμπίεση με βελόνες, αλλά διενεργήθηκε μετά ακτινολογικό έλεγχο κλειστή θωρακοστομία. Σε περιπτώσεις αιμοπνευμοθόρακα η επιθετική αυτή θεραπευτική τακτική φαίνεται ότι μείωσε τη θνητότητα του από το 20%-25%, στο 3%-5% των περιπτώσεων⁶. Απαιτείται, όμως, «συνετή» εκτίμηση αλλά και άμεση αντιμετώπιση όπως ακολουθήθηκε στις 30 περιπτώσεις μας^{6,8}. Ο αμφοτερόπλευρος πνευμοθόρακας και η συνύπαρξη αέρα και υγρού που αναφέρονται σε συχνότητα στο 5% και 10%, αντίστοιχα, απαιτούν, επίσης, έγκαιων αντιμετώπιση⁸. Στη σειρά μας σημειώθηκαν 2 περιπτώσεις διπλού πνευμοθόρακα και 3 μόνο περιπτώσεις υδρο-πνευμοθόρακα οι οποίες αντιμετωπίσθηκαν με επιτυχία.

Σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και παρουσιάζουν ασυμπτωματικό, μικρής έκτασης πνευμοθόρακα, αναφέρεται η συντηρητική αντιμετώπιση με χορήγηση O_2 και αποφυγή διασωλήνωσης του θωρακα, όπως πραγματοποιήθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών μας. Η αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης αυτής αμφισβητείται και συνιστάται η διενέργεια εκκενωτικών παρακεντήσεων^{1,11}. Σε αποτυχία της ανωτέρω αγωγής ή σε πνευμοθόρακα έκτασης άνω των 20% του ημιθωρακίου επιβάλλεται, όπως στους περισσότερους ασθενείς μας, η διενέργεια κλειστής θωρακοστομίας^{1,12}. Παράλληλα, χορηγείται κατάλληλος αγωγή έναντι της υποκείμενης πνευμονικής βλάβης. Η αφαίρεση της θωρακοστομίας, κατά μερικούς χωρίς δοκιμαστική απόφραξη, γίνεται μετά τη διακοπή της αερώδους παροχής και την έκπτυξη του πνεύμονα¹.

Χειρουργική αποκατάσταση απαιτείται επί υποτροπιαζόντος, αμφοτερόπλευρου, ή ανθεκτι-

κού πνευμοθόρακα μετά αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας που εφαρμόζεται για άνω των 5-10 ημερών. Ως παράγοντες «ανθεκτικότητας» σε όλες τις μορφές πνευμοθόρακα θεωρούνται τα βρογχοπλευρικά συρίγγια, η εναπόθεση ινικής στους πνεύμονες, οι υπεξωκοτικές συμφύσεις, η ορήξη βρόγχου ή πνεύμονος και οι βρογχικές αποφράξεις λόγω συνυπάρχουσας πνευμονικής βλάβης^{4,13,14}. Με κλασική ή διαμασχαλιαία mini θωρακοτομή εκτελείται συρραφή ή αφαίρεση των φυσαλίδων ή συμφύσεων, τοπική αφαίρεση του υπεξωκότος επί ίνωσης και παρεγχυματική εκτομή, επί μεγαλύτερων βλαβών. Μετεγχειρητική υποτροπή αναφέρεται στο 1% των περιπτώσεων^{1,12}. Σε ασθενείς υψηλού εγχειρητικού κινδύνου εναλλακτικά, γίνεται διαπλεύρια έγχυση talk ή τετρακυλίνης, αν και αυτό δημιουργεί προβλήματα σε περιπτώσεις επανεπέμβασης ή μεταμόσχευσης πνεύμονος. Το ποσοστό υποτροπών όμως είναι μεγαλύτερο από την χειρουργική αντιμετώπιση. Η πρόσφατα αναπτυγμένη τεχνολογικά μέθοδος της υπεξωκοτικής ενδοσκόπησης και της video θωρακοσκοπικής παρέμβασης είναι πολλά υποσχόμενη. Με την τεχνική αυτή είναι δυνατή η συρραφή ή η εκτομή των πνευμονικών φυσαλίδων ή συμφύσεων, η χρήση της διαθερμίας laser, η εκτομή τμήματος του υπεξωκότος και η χρήση talk^{1,12,15}.

Σύμφωνα με τους Weissberg D και συν.¹ ο συνολικός χρόνος θωρακικής διασωλήνωσης κυμαίνεται από 1 έως 7 ημέρες στο 81% των περιπτώσεων, 8 έως 10 ημέρες στο 16% και άνω των 10 ημερών στο 3%. Στους ασθενείς μας ο μέσος χρόνος παραμονής της θωρακοστομίας ήταν 5 ημέρες (διακύμανση 3-14 ημέρες). Ως επιπλοκές της τοποθέτησης θωρακοστομίας αναφέρονται σπανίως, χωρίς να έχουμε σχετική εμπειρία, διατρήσεις γειτονικών σπλάγχνων και μεγάλων αγγείων¹². Τέτοιες κακώσεις επισυμβαίνουν όταν κατά την εισαγωγή της θωρακοστομίας χρησιμοποιείται μεταλλικός στυλεός (trocars)¹². Στην κλινική μας για την αποφυγή αυτών των κακώσεων χρησιμοποιείται ως θρυτίνα «οδηγός» λαβίδα μετά ευρεία διαστολής των μεσοπλεύριων μυών για την είσοδο του σωλήνα εντός του θωρακικού κλωβού.

Η χρήση αρνητικής αναφρόφησης υψηλής πίεσης στη συσκευή της θωρακοστομίας συχνά προκαλεί υποξαιμία εξ υποκλοπής αέρος ή και επιδείνωσης της διαρροΐας. Στο 14% των περιπτώσεων αναφέρεται ότι προκαλεί, επίσης, κλινική ή ακτινολογική εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος επανέκτυξης (POE). Η επιπλοκή αυτή, αν και αναφέρε-

ται σε ποσοστό 20% ως θανατηφόρα, στις 5 περιπτώσεις μας αντιμετωπίσθηκε εύκολα^{12,13}. Λανθασμένη τοποθέτηση των καθετήρων θωρακοστομίας, σύμφωνα με τομογραφικές εκτιμήσεις, αναφέρεται στο 9% των περιπτώσεων¹⁶. Η λανθασμένη θέση της θωρακοστομίας θεωρείται ότι ίσως ευθύνεται για την «ανθεκτικότητα» ορισμένων περιπτώσεων πνευμοθώρακα, όπως φάνηκε και από την δική μας εμπειρία. Επιπλέον, η τοποθέτηση μικρού διαμέτρου καθετήρων σε μεγάλες διαρροές ή τοποθετημένους λανθασμένα, με γωνίωση ή απόφραξη, θεωρείται ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη υποδόριου εμφύσηματος, όπως παρατηρήσαμε σε 20 ασθενείς μας¹⁷. Το ποσοστό των διαπυντικών επιπλοκών κυμαίνεται, όπως στη σειρά μας, από 1% έως 6% των περιπτώσεων¹⁸. Η ανάγκη κατάλληλης εκπαίδευσης στην, υπό άσηπτες συνθήκες, σωστή εκτέλεση των θωρακοστομιών σε συνδυασμό με τη χορήγηση, επί ενδείξεων, προφυλακτικής αντιβιωσης θεωρούνται σημαντικά για τη μείωση των σηπτικών επιπλοκών.

Συμπερασματικά, στις περιπτώσεις αυτόματου πνευμοθώρακα με μικρής έκτασης βλάβη η τακτική της θωρακικής παρακέντησης με χορήγηση Ο₂ είναι αποτελεσματική. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις η θωρακική διασωλήνωση, όταν αυτή εφαρμόζεται εγκαίρως από εκπαιδευμένο προσωπικό, θεωρείται η θεραπεία εκλογής. Η χορήγη χαμηλού όγκου αρνητικής αναρρόφησης και η χορήγηση προφυλακτικής αντιβιωσης εφαρμόζονται σε επιλεκτικές περιπτώσεις. Επί «ανθεκτικού» ή υποτροπιάζοντα πνευμοθώρακα η ανοικτή ή θωρακοσκοπική χειρουργική παρέμβαση, φαίνεται ότι έχει, επίσης, καλά αποτελέσματα. Η εφαρμογή της διαπλεύριας χημικής πλευροδεσίας, επί αδυναμίας εκτέλεσης των ανωτέρω, συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό υποτροπών. Η παρακολούθηση των ασθενών πρέπει να είναι μακρά με συστάσεις αποφυγής της έντονης σωματικής καταπόνησης και ύπαρξης «υψηλού δείκτη» υποψίας για υποτροπή, ιδίως επί πνευμοθώρακα με σαφή υποκείμενη πνευμονική βλάβη.

ABSTRACT

Prousalidis J, Paramythiotis D, Kapoutzis K, Papageorgiou E, Fahantidis E, Metaxas G, Cosmidis Ch, Harlaftis N. Incidence and results from the treatment of 192 cases of spontaneous pneumothorax in a Surgical Department. Hell Iatr 2007; 73: 227-233.

Spontaneous pneumothorax is a common health problem. The aim of this study, is to investigate the success rate of treatment and its relation with possible prognostic factors for spontaneous pneumothorax. The hospital archives were retrospectively surveyed and cases of spontaneous pneumothorax hospitalized during the time period 1984-2004 were studied. There were 252 patients, 168 men and 24 women, with mean ages 37 and 34 years, respectively. The incidence of spontaneous pneumothorax was doubled in the ages between 20-30 years, however no strenuous activity was reported in half these patients. Total pneumothorax was observed in 25 (13%) and tension pneumothorax in 10 (5,2%) cases. A concomitant haemothorax and hydrothorax was observed in 10 and 3 patients, respectively. In 18 patients (9,4%) with small pneumothorax (less than 20%) a conservative treatment was followed. In the remaining 174 patients (90,6%) a closed thoracostomy was performed. The medium duration of thoracic intubation was 5 days (range 3-14 days). In 2 cases, lung oedema developed and in 18 cases recurrent pneumothorax developed which was managed by placement of a new or an additional chest tube. In 15 patients, subcutaneous emphysema that receded automatically developed, while in 15 cases a subcutaneous infection was seen and treated successfully. Surgery was indicated only in 6 patients (3,12%). Death or other serious complications were not seen. It is concluded that the prompt management of spontaneous pneumothorax by chest tube drainage, by experienced clinicians, usually leads to an uneventful recovery. The indications for conservative treatment, thoracic puncture or surgical thoracotomy are limited. The use of negative pressure, analgesia or antibiotics should be performed only in individual cases. Patients should be closely followed and strictly advised to avoid vigorous physical exertion.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weissberg D, Refael Y. Pneumothorax, experience with 1199 patients. Chest 2000, 117: 1279-85.
2. Chen KY, Jerng JS, Liao WY, et al. Pneumothorax in the ICU. Patient outcomes and prognostic factors. Chest 2002, 122: 678-83.
3. Subotic D, Mondaric D, et al. Assessment of regional lung function disturbances as a contributive factor in the occurrence of spontaneous pneumothorax and hemopneumothorax. The Internet Journal of Cardiovascular Surgery 2000, Vol3: N1.
4. DeVries WC, Wolfe WG. The management of spontaneous pneumothorax and bullous emphysema. Surg Clin

- North Am 1980, 60: 851-66.
5. *Bense L.* Spontaneous pneumothorax. Chest 1992, 101: 891-2.
 6. *Ohata M, Suzuki H.* Pathogenesis of spontaneous pneumothorax. With special reference to the ultra structure of emphysematous bullae. Chest 1980, 77: 771-6.
 7. *Ferraro P, Beanchamp G, Lord F, et al.* Spontaneous primary and secondary pneumothorax: a ten year study of management alternatives. Can J Surg 1994, 37: 197-202.
 8. *Cortes LE, Hoque LF, Nimo MG, et al.* Pitfalls in the diagnosis of pneumothorax. Presented at: American College of Surgeons 83rd Clinical Congress. October 12-17, 1997, Chicago IL.
 9. *Kollef MH.* Risk factors for the misdiagnosis of pneumothorax in the intensive care unit. Crit Care Med 1991, 19: 906-10.
 10. *Steier M, Ching N, Robertas EB, Nealon TF Jr.* Pneumothorax complicating continuous ventilatory support. J Thor Cardiovasc Surg 1974, 67: 17-23.
 11. *Bauman MH, Strange C.* Treatment of spontaneous pneumothorax: a more aggressive approach? Chest 1997, 112: 789-804.
 12. *Henry M, Arnold T.* Harvey on behalf of the BTS Pleural disease group, a subgroup of the BTS Standards of care committee. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2003, 53: 39-52.
 13. *Deslauriers J.* The management of spontaneous pneumothorax. Can J Surg 1994, 37: 182.
 14. *Weisberg D.* The surgical management of recurrent or persistent pneumothorax: pleuroscopy and talc poudrage kitte. CF (eds) Current controversies in thoracic Surgery, 46-50 Saunders Philadelphia PA.
 15. *Kennedy L, Sahn SA.* Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. Chest 1994, 106: 1215-22.
 16. *Baldt MM, Bankier AA, Germann PS, et al.* Complication after emergency tube thoracostomy: assessment with CT. Radiology 1995, 195: 539-43.
 17. *Mauder RJ, Pierson DJ, Hudson LD.* Subcutaneous and mediastinal emphysema. Pathophysiology, diagnosis and management. Arch Intern Med 1984, 144: 1447-53.
 18. *Chan L, Reilly KM, Henderson C, et al.* Complication rates of tube thoracostomy. Am J Emerg Med 1997, 15: 368-70.

Αλληλογραφία:

I. Προυσαλίδης
Υπαίθριον Ζωής 43
Χορτιάτης
570 10 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

J. Prousalidis
43, Ypethriou Zois Str.
Chortiatis
570 10 Thessaloniki
Greece

Υπερμικροσκοπικές μεταβολές του ηπατικού παρεγχύματος κυοφορούντων μυών και εμβρύων μυών της φυλής Balb/c μετά από "in vivo" χορήγηση ρετινοϊκών και αντιρετροϊκών ουσιών

Ε.-Ν. Εμμανουήλ¹, Ε. Φράγκου², Ε. Νικολούσης¹, Μ.-Ε. Μάνθου¹,
Χ. Λικάρτσης², Σ. Μασουρίδου², Χ. Γούλα², Α. Μάνθος¹

¹ Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας

² Ανθρωπολογίας Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας και Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Τα αντιρετροϊκά και τα ρετινοϊκά παράγωγα αποτελούν αντικείμενο ευρείας μελέτης την τελευταία πενταετία στην διεθνή βιβλιογραφία. Στα πλαίσια ενός εκτεταμένου ερευνητικού πρωτοκόλλου με αντικείμενο τη μελέτη της επίδρασης των αντιρετροϊκών και των ρετινοϊκών ουσιών στα όργανα κυοφορούντων πειραματοζώων και των εμβρύων τους, διερευνήθηκε η επίδραση δύο αντιρετροϊκών παραγόντων της θαλιδομίδης και της υδροξυουρίας καθώς και δύο ρετινοϊκών παραγόντων του All-Trans και του 13-Cis ρετινοϊκού οξέος στο ηπατικό παρέγχυμα κυοφορούντων μυών Balb/C καθώς και των εμβρύων τους, κατά την τελευταία ημέρα της κύησης. Και οι τέσσερις προσαναφερόμενες ουσίες χορηγήθηκαν για χρονικό διάστημα τριών ημερών στην μεσότητα της κύησης, οπότε και η οργανογένεση του εμβρυϊκού ήπατος είχε ήδη αρχίσει. Ομάδα A: All-Trans-ρετινοϊκό οξύ 50 mg/Kg β.σ., Ομάδα B: 13-Cis ρετινοϊκό οξύ 50 mg/Kg β.σ., Ομάδα Γ: υδροξυουρία 20 ml/Kg β.σ. 5 mM (ισότονο διάλυμα NaCl 9%), Ομάδα Δ: θαλιδομίδη 15.45 mg/Kg β.σ., Πειραματόζωα ελέγχου: Ομάδα E: αραβοσιτέλαιο, Ομάδα ΣΤ: NaCl 9%. Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν τη 18η ημέρα της κύησης. Έγινε κάθετη λαπαροτομή, συλλογή των εμβρύων και των ιστών προς μελέτη. Ιστοτεμάχια του ηπατικού παρεγχύματος των μητέρων μονιμοποιήθηκαν και επεξεργάστηκαν για παρατήρηση στο Ηλεκτρονικό Μικρο-

σκόπιο Διελευσης (TEM). Ιστοτεμάχια του ηπατικού παρεγχύματος των εμβρύων, επεξεργάσθηκαν επίσης για παρατήρηση στο Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διελευσης (TEM) JEOL JEM FX 100. Στο ηπατικό παρέγχυμα των ομάδων ελέγχου, τόσο των μητέρων, όσο και των εμβρύων παρατηρήθηκε φυσιολογική υπερμικροσκοπική δομή. Στο ηπατικό παρέγχυμα των μητέρων που χορηγήθηκε η υδροξυουρία και η θαλιδομίδη παρατηρήθηκε σημαντική άθροιση λιπιδίων στο κυτταρόπλασμα καθώς και κατά τόπους πλήρης εξαφάνιση του γλυκογόνου. Στο ηπατικό παρέγχυμα των εμβρύων στα οποία χορηγήθηκε η υδροξυουρία και η θαλιδομίδη παρατηρείται πλήρης αποδιοργάνωση του εμβρυϊκού ηπατικού κυττάρου. Με την χορήγηση του All-trans και του 13-Cis ρετινοϊκού οξέος παρατηρήθηκε πλήρης αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής του ηπατικού παρεγχύματος και εντόπιση αποπτωτικών κυττάρων στις ηπατικές δοκίδες. Διάταση και αποκοκκίωση τόσο του αδρού, όσο και του λείου ενδοπλασματικού δικτύου σε πολυάριθμα ηπατικά κύτταρα των μητέρων, ενώ στα έμβρυα παρατηρήθηκε κατά τόπους πλήρης αποδιοργάνωση του κυτταροπλάσματος. Τα ευρήματα μας συνηγορούν υπέρ της τοξικής επίδρασης και των τεσσάρων ουσιών στο ηπατικό παρέγχυμα τόσο των μητέρων, όσο και των εμβρύων.

Ελλην. Ιατρ. 2007, 73: 234 - 242.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αντιρετροϊκά και τα ζετινοϊκά παράγωγα αποτελούν αντικείμενο ευρείας μελέτης την τελευταία πενταετία στην διεθνή βιβλιογραφία. Στα πλαίσια ενός εκτεταμένου ερευνητικού πρωτοκόλλου με αντικείμενο τη μελέτη της επίδρασης των αντιρετροϊκών και των ζετινοϊκών ουσιών στα όργανα κυοφορούντων πειραματοζώων και των εμβρύων τους, διερευνήθηκε η επίδραση δύο αντιρετροϊκών παραγόντων της θαλιδομίδης και της υδροξυουρίας καθώς και δύο Ρετινοϊκών παραγόντων του All-Trans και του 13-Cis ζετινοϊκού οξέος στο ήπατικό παρέγχυμα κυοφορούντων μυών Balb/C καθώς και των εμβρύων τους, κατά την τελευταία ημέρα της κύησης.

Η υδροξυουρία και η θαλιδομίδη είναι αντινεοπλασματικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία νεοπλασματικών νοσημάτων του αιμοποιητικού συστήματος, όπως τα μυελούπερπλαστικά σύνδρομα και το πολλαπλούν μυελωμα αντίστοιχα¹. Ως αντινεοπλασματικό χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία του μελανώματος, του καρκίνου των ωθηκών και του πρωτοπαθούς ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του επιθηλίου². Μία από τις σύγχρονες θεραπευτικές εφαρμογές της φαρμακευτικής ουσίας που τελευταία δοκιμάζεται είναι η χορήγησή της μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά σε άτομα που πάσχουν από HIV/AIDS. Η θαλιδομίδη επίσης χορηγείται στη χημειοθεραπεία κακοήθων νοσημάτων του αίματος, αλλά και στη θεραπεία βαρέων δερματοπαθειών κυρίως σε άτομα που πάσχουν από δερματικές συνεκδηλώσεις στο νόσημα του HIV/AIDS.

Η υδροξυουρία είναι ένας κυπαροτοξικός και αντιμιτωτικός παράγοντας που αναστέλλει τη σύνθεση του DNA³. Έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Μελετήθηκε πρόσφατα για να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του AIDS σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικά ανάλογα ως αντιρετροϊκού παράγοντες. Αναστέλλοντας τη οιβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση, αδειάζει τη «δεξαμενή» των τριφωσφορικών δεοξυνουκλεοσιδών, ειδικά του dATP, και έτσι ενδυναμώνει την ενσωμάτωση των νουκλεοσιδικών αναλόγων στο υπό DNA και αυξάνει το αντιρετροϊκό αποτέλεσμα⁴. Ωστόσο το φάρμακο έχει αξιοσημείωτες τοξικές δράσεις και ο ρόλος του στη θεραπεία του AIDS δεν είναι ακόμα καλά διασαφηνισμένος⁵.

Μία ομάδα φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε συνέργεια ή σε ενίσχυση της

δραστικότητας της υδροξυουρίας και της θαλιδομίδης, είναι τα ζετινοϊκά παράγωγα, τα οποία αποτελούν φαρμακευτικές ουσίες με διάφορες κλινικές εφαρμογές, κυρίως στη θεραπεία πολλών νοσημάτων του δέρματος και των βλεννογόνων^{6,7}. Η θεραπεία εξάλλου της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (APL) βασίζεται στην ικανότητα του ζετινοϊκού οξέος, και ιδιαίτερα της All-trans μορφής του (All trans-retinoic acid), να προάγει τη διαφροδοποίηση των λευχαιμικών προμυελοκυττάρων⁸⁻¹⁰.

Σημαντική θεωρείται η μελέτη της επίδρασης όλων αυτών των φαρμακευτικών ουσιών στους διάφορους ιστούς του σώματος των θηλαστικών, ιστών εμβρύων, νεογνών και ενηλίκων, μετά από τη συστηματική χορήγησή τους¹¹. Σκοπός είναι η διερεύνηση της τοξικότητάς τους με βάση τη φαρμακοκινητική τους αλλά και η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών που εκδηλώνονται στα πλαίσια της θεραπευτικής χορήγησής τους^{12,13}.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η υπεριμπορική μελέτη του ηπατικού παρεγχύματος σε θήλεις κυοφορούντες μύες της φυλής Balb/c καθώς και του ηπατικού παρεγχύματος των εμβρύων τους, μετά από επίδραση των φαρμακευτικών ουσιών All-Trans και 13-Cis ζετινοϊκού οξέος, υδροξυουρίας και θαλιδομίδης κατά την χρονική περίοδο της κυοφορίας. Οι εν λόγω ουσίες, παρά το ωφέλιμο θεραπευτικό τους έργο χαρακτηρίζονται ωστόσο ως τερατογόνες για το κύμα και το τοξικό. Η υπεριμπορική μορφολογία του ηπατικού παρεγχύματος αντικατοπτρίζει την λειτουργικότητα του οργάνου, τόσο στην εμβρυϊκή, όσο και στην μετέπειτα ζωή.

Η σύγκριση έγινε με την υπεριμπορική μορφολογία του ηπατικού παρεγχύματος σε δύο ομάδες πειραματοζώων ελέγχου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι τέσσερις προαναφερθείσες φαρμακευτικές ουσίες All-Trans ζετινοϊκό οξύ 13-Cis ζετινοϊκό οξύ, υδροξυουρία και θαλιδομίδη, χορηγήθηκαν επί τρείς συνεχείς ημέρες κατά το 2^o τριτημόριο της κύησης σε τέσσερις ομάδες πειραματοζώων, ομάδα A, B, Γ και Δ. Σε μία πέμπτη ομάδα, την E, χορηγήθηκε διαισοφαγικά αραβοσιτέλαιο, ενώ σε μία έκτη ομάδα, την ομάδα ΣΤ, χορηγήθηκε ενδομιτκά NaCl 9%. Οι δύο τελευταίες ομάδες αποτέλεσαν τα πειραματοζώα ελέγχου.

Και οι τέσσερις προαναφερόμενες ουσίες χορηγήθηκαν για χρονικό διάστημα τριών ημερών στη μεσότητα της κύησης, οπότε και η οργανογένεση του εμβρυϊκού ήπατος είχε ήδη αρχίσει.

Ομάδα A: All-Trans-ζετινοϊκό οξύ διαισοφαγικά σε ελαϊδες διάλυμα 50 mg/Kg β.σ.

Ομάδα Β: 13-Cis ρετινοϊκό οξύ διοισοφαγικά σε ελαιώδες διάλυμα 50 mg/Kg β.σ.

Ομάδα Γ: υδροξυνουρία 20 ml/Kg β.σ. 5 mM ενδομυϊκά, σε ισότονο διάλυμα NaCl 9%.

Ομάδα Δ: θαλιδομίδη 15,45 mg/ Kg β.σ. ενδομυϊκά ,σε ισότονο διάλυμα NaCl 9%.

Πειραματόζωα ελέγχου

Ομάδα Ε: αραβοσιτέλαιο διοισοφαγικά

Ομάδα ΣΤ: NaCl 9% ενδομυϊκά

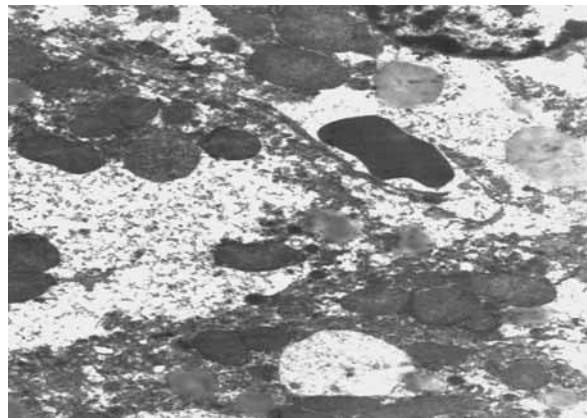
Οι ουσίες χορηγήθηκαν επί τρεις συνεχείς ημέρες της κύνησης.

Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν τη 18^η ημέρα της κύνησης. Μία ώρα πριν από τη θυσία, τούς χορηγήθηκαν οι ανωτέρω ουσίες με σκοπό τη διερεύνηση της κυτταρικής απόπτωσης και των παθολογικών βλαβών σε διάφορα όργανα και ιστούς.

Έγινε κάθετη λαπαροτομή, σύλλογή των εμβρύων και των ιστών προς μελέτη. Το ήπαρ κάθε πειραματόζωου απομακρύνθηκε κατάλληλα. Έγιναν πλύσεις του ιστοτεμαχίου του ήπατος με κατάλληλο ρυθμιστικό διάλυμα. Ιστοτεμάχια του ηπατικού παρεγχύματος των μητέρων μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα γλουταραλδεϋδης 3% και επεξεργάστηκαν για παρατήρηση στο Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης (TEM). Ιστοτεμάχια του ηπατικού παρεγχύματος των εμβρύων, επεξεργάσθηκαν επίσης για παρατήρηση στο Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης (TEM) JEOL JEM FX 100.

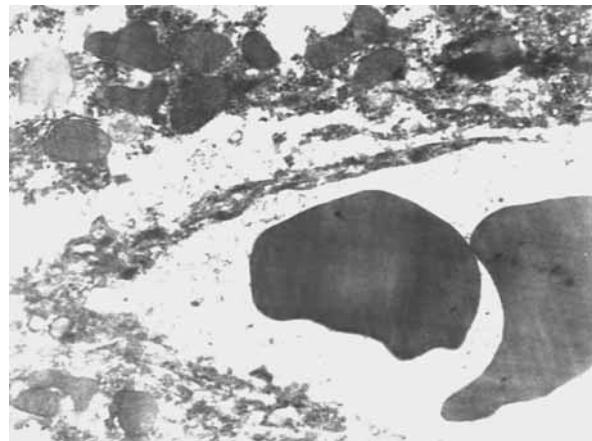
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματά μας είναι ενδεικτικά σημαντικής βλάβης της λειτουργικότητας του ηπατικού κυττάρου στα κυνοφορούντα πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκαν το All-Trans-ρετινοϊκό οξύ, το 13-Cis ρετινοϊκό οξύ. Ετσι, παρατηρήθηκε πλήρης αποδιογγάνωση της αρχιτεκτονικής του ηπατικού παρεγχύματος και εντόπιση αποπτωτικών κυττά-

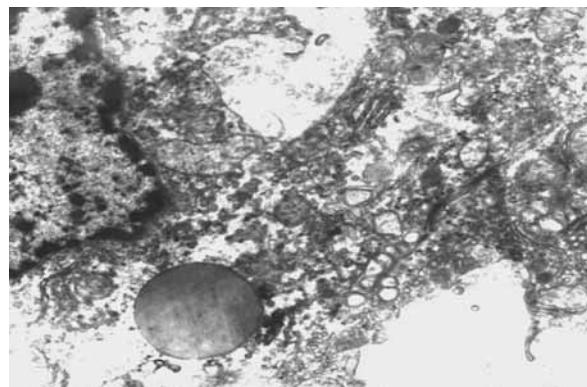


Εικ. 2. Εμβρυϊκό ήπαρ μετά χορήγηση All-trans ρετινοϊκού οξέος. Παρατηρείται αραιώση και κενοτοπιώδης εκφύλιση του κυτταροπλάσματος, καθώς και ορήξη περιοχών του ενδοθηλίου. Μεγέθυνση X 12.000.

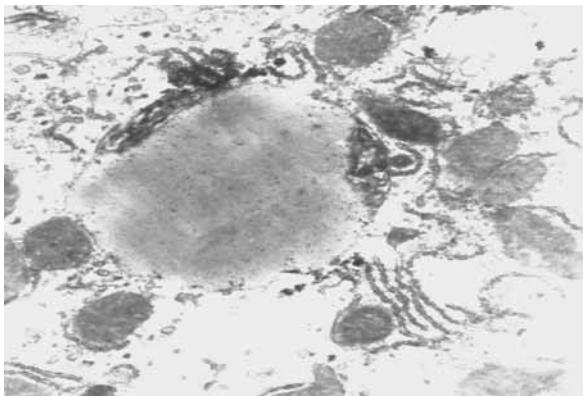
ρων στις ηπατικές δοκίδες, ιδιαίτερα μετά την χορήγηση All-Trans-ρετινοϊκού οξέος. Τα ευρήματα αυτά αφορούν τόσο στο ηπατικό παρέγχυμα των κυνοφορούντων πειραματόζωων, όσο και στο ηπατικό παρέγχυμα των εμβρύων (Εικ. 1, 2). Διάταση και αποκοκκίωση τόσο του αδρού, όσο και του λείου ενδοπλασματικού δικτύου σε πολυάριθμα ηπατικά κύτταρα παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο βαθμό μετά την χορήγηση του All-Trans-ρετινοϊκού οξέος και σε μικρότερο βαθμό μετά την χορήγηση του 13-Cis ρετινοϊκού οξέος. Τα ευρήματα αυτά αφορούν τόσο στο ηπατικό παρέγχυμα των κυνοφορούντων πειραματόζωων, όσο και στο ηπατικό παρέγχυμα των εμβρύων (Εικ. 3, 4). Αναγνωρίζεται κατά τόπους ίνωση του ηπατικού παρεγχύματος, ιδι-



Εικ. 1. Ήπαρ κυνοφορούντος μυός μετά χορήγηση All-trans ρετινοϊκού οξέος. Παρατηρείται αραιώση και κενοτοπιώδης εκφύλιση του κυτταροπλάσματος, ορήξη και εκφύλιση των ενδοθηλιακών κυττάρων του τριχοειδούς αργείου, διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου. Μεγέθυνση X 12.000.

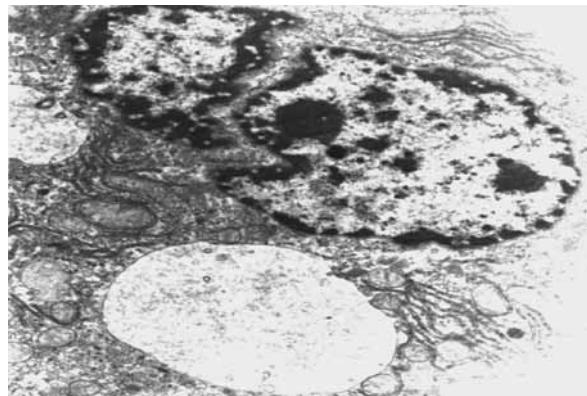


Εικ. 3. Ήπαρ κυνοφορούντος μυός μετά χορήγηση 13-Cis Ρετινοϊκού οξέος. Παρατηρείται σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με την προηγούμενη ομάδα αραιώση και κενοτοπιώδης εκφύλιση του κυτταροπλάσματος, διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου και συγκέντρωση λιποσταγνιδίων, Μεγέθυνση X 10.000.



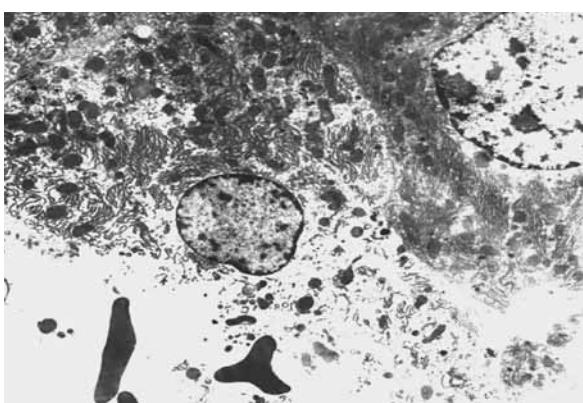
Εικ. 4. Εμβρυϊκό ήπαρ μετά χορήγηση 13-Cis Ρετίνοικού οξέος. Παρατηρείται σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με την προηγούμενη ομάδα αραιώση και κενοτοπιώδης εκφύλιση του κυτταροπλάσματος διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου και συγκέντρωση μεγάλου μεγέθους λιποσταγονιδίων. Μεγέθυνση X 20.000.

αίτερα στην περιοχή των χώρων του Disse, αλλά και στο παρέγχυμα περιφερικά της κεντρολόβιας φλέβας. Άτυπες πυρηνοκινησίες παρατηρήθηκαν σπανιότερα κατά τη χορήγηση του All-trans-ρετίνοϊκού οξέος, ενώ αποπτωτικά κύτταρα παρατηρήθηκαν συσσωρευμένα κατά τόπους, ιδιαίτερα μεταξύ των ηπατικών δοκίδων. Στα ηπατικά κύτταρα των κυνοφροδούντων παιδαματοζώων στα οποία χορηγήθηκε η θαλιδομίδη παρατηρήθηκε αποδιογάνωση της αρχιτεκτονικής δομής του ηπατικού λοβίου και των ηπατικών δοκίδων και επιπρόσθετα και σημαντική άθροιση λιπιδίων στο κυτταροπλασματικό περιβάλλον. Τα ευρήματα αυτά αφορούν τόσο στο ηπατικό παρέγχυμα των κυνοφροδούντων

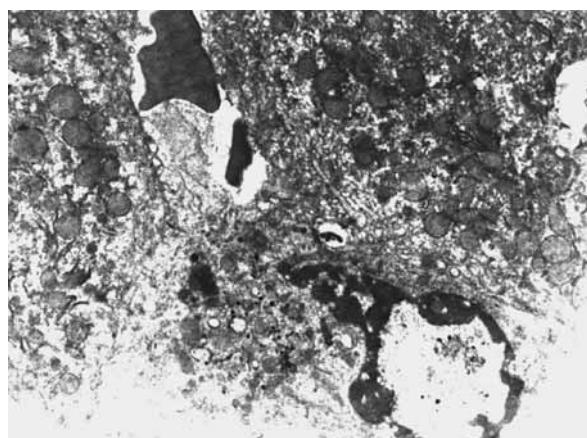


Εικ. 5. Ηπαρ κυνοφροδούντος μυός μετά χορήγηση θαλιδομίδης. Παρατηρούνται πυκνωχωματικοί και άτυποι πυρηνοκινησίες, διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου, ορήξη των ακρολοφιών των μιτοχονδρίων, λιποσταγονίδια και κενοτοπιώδεις περιοχές του κυτταροπλάσματος. Μεγέθυνση X 15.000.

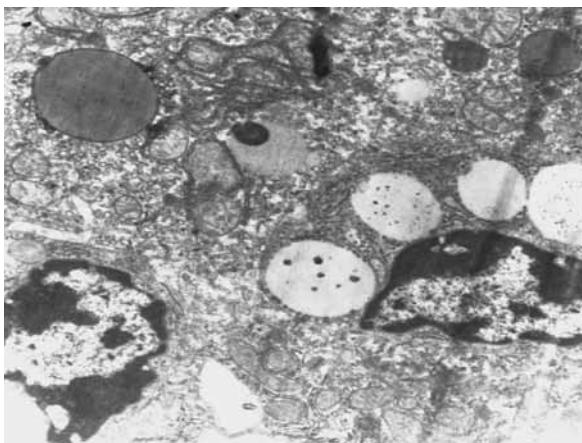
πειραματοζώων, όσο και στο ηπατικό παρέγχυμα των εμβρύων (Εικ. 5, 6). Παρατηρούνται αρκετές πυρηνοκινησίες πολλές από τις οποίες είναι άτυπες. Ανευρίσκονται αποπτωτικά και άτυπα ηπατικά κύτταρα, τόσο σε σχήμα, όσο και σε μέγεθος, σε μεγάλες ομάδες μεσα στο ηπατικό παρέγχυμα. Το ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων παρουσιάζεται εκφυλισμένο και πλήρως κατεστραμένο σε πολλές περιοχές, ιδιαίτερα στο ηπατικό παρέγχυμα όπου χορηγήθηκαν οι ουσίες, All-Trans-ρετίνοϊκό οξύ, θαλιδομίδη και υδροξυουρία (Εικ. 1, 2, 6 και 7).



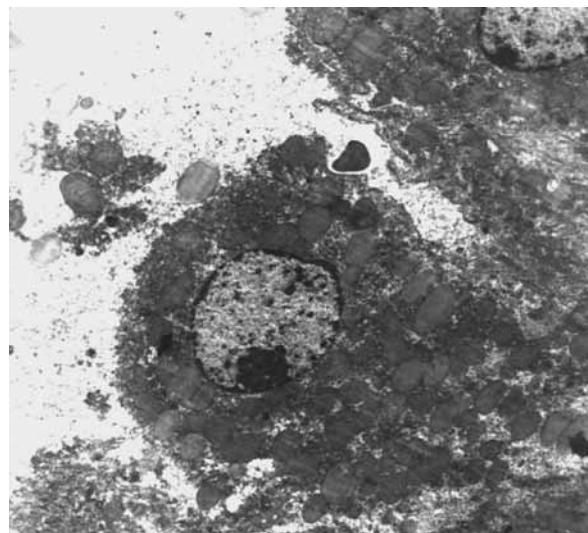
Εικ. 6. Εμβρυϊκό ήπαρ μετά χορήγηση θαλιδομίδης. Παρατηρούνται πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια μετά από ορήξη των τριχοειδών αγγείων στους χώρους του Disse καθώς και πλήρης απονοία του ενδοθηλίου λόγω καταστροφής του. Μεγέθυνση X 8.000.



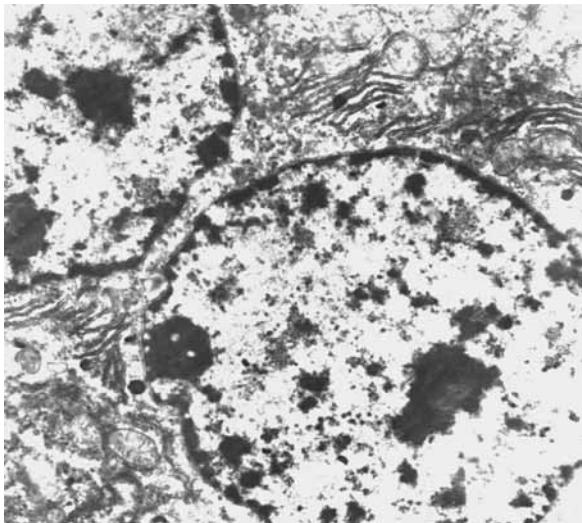
Εικ. 7. Ηπαρ κυνοφροδούντος μυός μετά χορήγηση υδροξυουρίας. Παρατηρείται αραιώση και κενοτοπιώδης εκφύλιση του κυτταροπλάσματος, ορήξη και εκφύλιση των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών αγγείων, διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου, αποπτωτικοί πυρηνές και αποπτωτικά σωμάτια, καθώς και συγκέντρωση λιποσταγονιδίων στο κυτταροπλασματικό περιβάλλον. Μεγέθυνση X 10.000.



Εικ. 8. Εμβρυϊκό ήπαρ μετά χορήγηση υδροξυνουρίας. Παρατηρείται αραίωση και κενοτοπιώδης εκφύλιση του κυτταροπλάσματος, διάταση των ενδοπλασματικού δικτύου, αποπτωτικοί πυρήνες καθώς και συγκέντρωση μεγάλων και σαφώς περιγεγραμμένων λιποσταγονιδίων καθώς και εγκλείστων σωματιδίων στο κυτταρόπλασμα. Μεγέθυνση X 12.000.



Εικ. 10. Εμβρυϊκό ήπαρ από την ομάδα ελέγχου, ελεύθερη χορήγησης. Παρατηρούνται φυσιολογικές ηπατικές δοκίδες και φυσιολογικά ηπατικά κύτταρα, καθώς και χώροι του *Disse* με φυσιολογική υπερικροσκοπική μορφολογία. Μεγέθυνση X 15.000.



Εικ. 9. Ηπαρ κυοφορούντος μνός από την ομάδα ελέγχου, ελεύθερη χορήγησης. Παρατηρούνται φυσιολογικά ηπατικά κύτταρα. Μεγέθυνση X 15.000.

Στα ηπατικά κύτταρα των κυοφορούντων πειραματοζώων στα οποία χορηγήθηκε η υδροξυνουρία παρατηρήθηκε διάσπαση των τριχοειδών, έξοδος ερυθρών στον περιβάλλοντα χώρο και σημαντικός ρυθμός κυτταρικής απόπτωσης. Τα ευρήματα αυτά αφορούν τόσο στο ηπατικό παρεγχυμα των κυοφορούντων πειραματοζώων, όσο και στο ηπατικό παρεγχυμα των εμβρύων (Εικ. 7, 8).

Στο ήπαρ των ομάδων ελέγχου, τόσο στο ηπατικό παρεγχυμα των κυοφορούντων πειραματοζώ-

ων, όσο και στο ηπατικό παρεγχυμα των εμβρύων, αναγνωρίζονται ηπατικά κύτταρα χωρίς παθολογικές αλλοιώσεις, ενώ δεν παρατηρείται διαταραχή στην αρχιτεκτονική οργάνωση των ηπατικών δοκίδων στα ηπατικά λόβια (Εικ. 9, 10).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στα πλαίσια ενός εκτεταμένου ερευνητικού πρωτοκόλλου το οποίο εφαρμόζεται από την ομάδα μας, με αντικείμενο τη μελέτη της επίδρασης σε διάφορα δοσολογικά σχήματα και συνδυασμούς των ρετινοΐκών και αντιρετροϊκών ουσιών στην επίπτωση συγγενών ανωμαλιών και στην επίδραση της εμβρυοτοξικότητας των προαναφερθεισών ουσιών στους ιστούς των εμβρύων, των νεογνών και των κυοφορούντων μυών, για την ερευνητική αυτή εργασία, μελετήσαμε την προαναφερθείσα επίδραση τεσσάρων ουσιών, δύο ρετινοϊκών και δύο αντιρετροϊκών στο ήπαρ κυοφορούντων και εμβρύων μυών. Σκοπός μας ήταν η μελέτη των υπερικροσκοπικών μορφολογικών μεταβολών του ηπατικού παρεγχύματος, στον συνδυασμό του ελέγχου του μητρικού και εμβρυϊκού ήπατος.

Επισι, χορηγήθηκαν το All-Trans retinoic acid και το 13-Cis retinoic acid ως πετινοϊκοί παράγοντες και η υδροξυνουρία και η θαλιδομίδη ως αντιρετροϊκοί παράγοντες για να διερευνηθεί η πιθανή τοξική τους επίδραση στο ηπατικό παρεγχυμα κυοφορούντων λευκών μυών της φυλής Balb/C, κα-

θώς και των εμβρύων τους.

Αντίθετα με άλλες φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νοσολογικής οντότητας του AIDS, η υδροξυουρία δεν πλήγτει αυτόν καθεαυτό τον ιό HIV-1, αλλά δρα στο ανοσολογικό σύστημα και κυρίως στα T-λεμφοκύτταρα ανακόπτοντας τον πολλαπλασιασμό τους, δηλαδή εμπλέκεται στον κυτταρικό τους κύκλο. Με τον τρόπο αυτόν ελαττώνεται το ιικό φορτίο, δεδομένου ότι ο ιός του AIDS μεταφέρεται, πολλαπλασιάζεται και διαχέεται στο ανθρώπινο σώμα μέσω των T-λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, παρά την αξιόλογη δράση της σε όργανα και συστήματα για την καταστολή των προαναφερθέντων νοσημάτων, σημαντική είναι η ηπατική τοξικότητα της υδροξυουρίας σε θεραπευτικές εφαρμογές, κυρίως όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά ή και άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα^{1,3,5,12,13}.

Έχοντας υπόψη διεθνείς μελέτες πάνω σε διάφορα είδη πειραματόζωων στα οποία χορηγήθηκαν τόσο η υδροξυουρία, όσο και η θαλιδομίδη, καθώς και τις συνέπειες της έκθεσης του ανθρώπου σε αυτήν, επιβεβαιώνεται με τα ευρήματα αυτής της εργασίας, ότι η χορήγησή τους θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία για τους πιθανούς κινδύνους εκδήλωσης συγγενών ανωμαλιών, εάν τους χορηγηθεί υδροξυουρία και θαλιδομίδη κατά την κύηση.

Τα ρετινοϊκά παραγάγωγα χρησιμοποιούνται ως ενισχυτικά της θεραπείας κατά του AIDS, ως χημειοθεραπευτικά σε κακοήθεις νεοπλασίες του αιματος και ως θεραπευτικές ουσίες σε βαρειά νοσήματα του δέρματος και των βλενογόνων. Έτσι, σε συνδυασμό χορήγησης, κυρίως στη θεραπεία νοσημάτων του δέρματος και των βλενογόνων, δρουν σε συνέργεια ή ενισχύουν τη δραστικότητα της υδροξυουρίας. Εξάλλου η καταστολή και θεραπεία της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (APL) βασίζεται στην ικανότητα των ρετινοϊκών παραγάγωγων, και ιδιαίτερα της All-trans μορφής του ρετινοϊκού οξέος (All trans-retinoic acid), να προάγει τη διαφοροποίηση των λευχαιμικών προμυελοκυττάρων¹⁴⁻¹⁸.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αποδείξει την ικανότητα της βιταμίνης A, των β-καροτενοειδών και άλλων ρετινοϊκών παραγάγωγων στην ενίσχυση της άμυνας του ανοσολογικού συστήματος των θηλαστικών με αποτέλεσμα την αναχαίτιση της

ανάπτυξης και της επέκτασης διάφορων μιορφών καρκίνου^{14, 15}. Ωστόσο οι αντικαρκινικές ιδιότητες των ρετινοϊκών παραγάγωγων φαίνεται να αποδίδονται στην αναχαίτιση της εκφύλισης των κυττάρων και στην προαγωγή της διαφοροποίησης τους^{16,17}. Η ευρεία κλινική τους χρήση έχει εγείρει τη διεθνή ερευνητική δραστηριότητα όχι μόνον ως προς τη θεραπευτική τους αξία, η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική, αλλά και ως προς τις παρενέργειες τις οποίες μπορεί να προκαλέσει η χρήση τους¹⁸. Αναφορές της διεθνούς βιβλιογραφίας επισημαίνουν ότι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ρετινοϊκά παραγάγωγα παρουσιάζουν διάφορουν βαθμού τοξικότητα με κλινικές εκδηλώσεις νοσολογικών καταστάσεων όπως εξάνθημα, ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, οστικά άλγη και μυαλγίες, θρομβοκυτταροπενία, αδυναμία και κόπωση, καθώς και αύπνιξ¹⁹. Ως εκ τούτου συνιστάται η προσοχή των θεραπευτών σε πιθανές ηπατικές βλάβες μετά από υψηλές δοσολογίες ρετινοϊκών παραγάγων²⁰⁻²³.

Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί εκτενώς η τοξικότητα των τεσσάρων φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιήσαμε σε διάφορα όργανα και σε διάφορα στάδια της κύησης, καθώς και σε συνδυασμούς μελέτης, όπως αυτή που εφαρμόσαμε, δηλαδή συνδυασμό παθολογικών αλλαγών στο ήπαρ των μητέρων και των εμβρύων τους στα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήσαμε.

Έτσι, εκτός από τον κίνδυνο εκδήλωσης συγγενών ανωμαλιών από τις φαρμακευτικές ουσίες που μελετήσαμε και τις οποίες θα παρουσιάσουμε σε επομένη εργασία μας, στην παρούσα ερευνητική εργασία, σημαντική θεωρείται η μελέτη της επίδρασής τους στους διάφορους ιστούς του σώματος των θηλαστικών μετά από τη συστηματική χορήγηση τους, με σκοπό τη διερεύνηση της τοξικότητάς τους ως προς τη φαρμακοκινητική τους αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εκδηλώνονται στα πλαίσια θεραπευτικής χορήγησής τους²²⁻³⁰.

Μεγάλουν βαθμού αποδιογγάνωση του ηπατικού παρεγχύματος και κατά τόπους ίνωση, ιδιαίτερα στους χώρους του Disse και περιφερικά της κεντρολόβιας φλέβας, παρατηρούνται στο ήπαρ κυνοφορούντων πειραματοζώων και των εμβρύων τους στα οποία χορηγήθηκε All-Trans-ρετινοϊκό οξύ. Ανευρίσκονται σπάνιες άτυπες πυρηνοκινησίες και άφθονα κατά τόπους αποπτωτικά κύτταρα. Επίσης, το ενδοθήλιο των αγγείων παρουσιάζεται εκφυλισμένο και κατά τόπους με πλήρη καταστροφή (Εικ. 1, 2). Στα κυνοφορούντα

πειραματόζωα και στα έμβρυα τους, στα οποία χορηγήθηκε 13-Cis-ρετινοϊκό οξύ, οι υπερικροσκοπικές μεταβολές στο ηπατικό παρέγχυμα ήταν σχετικά ηπιότερες σε σύγκριση με το ηπατικό παρέγχυμα όπου χορηγήθηκαν οι τρεις προηγούμενες ουσίες, ωστόσο αποδιοργάνωση του κυτταροπλάσιματος και διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου ήταν ιδιαίτερα εμφανής, τόσο στο ηπατικό παρέγχυμα των εμβρύων, όσο και σε αυτό των κυοφορούντων πειραματοζώων (Εικ. 3, 4). Από τα αποτελέσματά μας προκύπτει ότι στο ηπατικό παρέγχυμα κυοφορούντων πειραματοζώων και των εμβρύων τους, στα οποία χορηγήθηκαν υδροξυουρεία και θαλιδομίδη, παρατηρείται πλήρης διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής των ηπατικών λοβίων και δοκίδων, λιπώδη και ετερογενή έγκλειστα, αποπτωτικά ηπατικά κύτταρα και ρήξη των τριχοειδών αγγείων με καταστροφή του ενδοθηλίου τους. Επίσης, αναγνωρίζονται αποπτωτικά και άτυπα ηπατοκύτταρα κυρίως στο ηπατικό παρέγχυμα των κυοφορούντων πειραματοζώων, άτυπες πυρηνοκινησίες και μείωση του γλυκογόνου του ηπατικού κυττάρου (Εικ. 5-8).

Οι υπερικροσκοπικές παθοιλογικές βλάβες που παρατηρήθηκαν στις τρεις ομάδες κυοφορούντων πειραματοζώων και των εμβρύων τους είναι μη αναστρέψιμες στη μεγαλύτερη έκταση του ηπατικού παρεγχύματος, το οποίο συγκρίθηκε με το ηπατικό παρέγχυμα των ομάδων ελέγχου (Εικ. 9, 10), ενώ στα κυοφορούντα πειραματόζωα και στα έμβρυα τους, στα οποία χορηγήθηκε 13-Cis-ρετινοϊκό οξύ, οι υπερικροσκοπικές μεταβολές στο ηπατικό παρέγχυμα ήταν σχετικά ηπιότερες και θα πρέπει να μελετηθούν σε σχέση με το αναστρέψιμό τους ή μη σε μία μελλοντική επαναληπτική μελέτη, όπου θα μελετηθούν συγκριτικά με βιοχημικές παραμέτρους, όπου θα διερευνηθούν συνολικά οι μηχανισμοί δράσης και φαρμακοκινητικής των ουσιών αυτών²⁸⁻³⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα αποτελέσματα των παρατηρήσεών μας συνηγορούν υπέρ της τοξικής επίδρασης των τεσσάρων ουσιών στο ηπατικό παρέγχυμα των κυοφορούντων πειραματοζώων, αλλά και των εμβρύων τους.

ABSTRACT

Emmanouil E.-N., Frangou H, Nikoloussis E, Manthou M.-E, Lycartsis Ch, Massouridou S, Goula Ch, Manthos A. Ultrastructural analysis of fetal and

maternal liver parenchyma in Balb/c mice, after "in vivo" treatment with retinoids and anti-retroviral agents. *Hell Iatr 2007, 73: 234-242.*

Retinoids and drugs with anti-retroviral activity have been the subject of extensive research over the last decade. Retinoids are used to treat certain types of leukemia, as well as mucosal and skin diseases. Hydroxyurea and thalidomide are well-known chemotherapeutic drugs that have anti-retroviral activity. Besides their therapeutic effects, these drugs are considered as teratogenic and toxic. As the liver is one of the most sensitive organs for drug metabolism, with an especially important role during pregnancy, early embryogenesis and organogenesis, we studied the effect of retinoids, as well as thalidomide and hydroxyurea, on fetal and maternal liver toxicity. For this study, we treated pregnant Balb/c mice, on gestational days 10, 11 and 12 with: a) all-trans retinoic acid (RA) 50 mg/kg.b.w., b) 13-cis retinoic acid (RA) 50 mg/kg.b.w., c) hydroxyurea 20 ml/kg.b.w., 5 mM (in NaCl 9%), d) thalidomide 15,45 mg/kg.b.w., e) corn oil, f) NaCl 9%. Pregnant animals were sacrificed on the 18th gestational day. Livers were removed from pregnant animals and from fetuses and were prepared for fixation and for Epon embedding, in order to be observed with the transmission electron microscope. Our findings, showed normal ultrastructural liver cells and parenchyma architecture in both of the untreated groups of animals. Ultrastructural observations from maternal and fetal liver treated with all-trans RA and 13-cis RA showed disorganization of the smooth endoplasmic reticulum and mitochondria, cytoplasmic edema and vacuoles. Maternal and fetal liver treated with hydroxyurea and thalidomide, presented more severe pathological effects, such as accumulation of giant lipid droplets and disorganization of the glycogen, in addition to cellular disorganization and cytoplasm rarefaction. We conclude, that the teratogenic/toxic drugs with which we treated pregnant mice may influence liver function, and also may lead to irreversible tissue injuries at the liver cellular parenchyma that may interfere with maternal-fetal metabolism.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of hydroxyurea in pregnant rats and rhesus monkeys. *Teratology* 1975, 11(2): 169-78.
- Jefferson AR. Partial attenuation of hydroxyurea-induced

- embryotoxicity by deoxyribonucleotides in mouse and rat embryos treated in vitro. *Toxicology In Vitro* 1995, 9(1): 11-9.
3. Sidorenko AV, Andrianova LF. Effect of hydroxyurea on the number of hematopoietic stem cells, stromal cell precursors and cell precursors of thymus lymphoid tissue in the bone marrow of mice during aging. *Tsitolgiia* 1984, 26(7): 813-7.
 4. Levine PH, Delgado Y, Theise ND, West AB. Stellate-cell lipidosis in liver biopsy specimens. Recognition and significance. *Am J Clin Pathol* 2003, 119(2): 254-8.
 5. Millicovsky G, DeSesso JM, Kleinman LI, Clark KE. Effects of hydroxyurea on hemodynamics of pregnant rabbits: a maternally mediated mechanism of embryotoxicity. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 140(7): 747-52.
 6. Tzimas G, Nau H, Hendrickx AG, Peterson PE, Hummler H. Retinoid metabolism and transplacental pharmacokinetics in the cynomolgus monkey, a non-teratogenic dosing regimen with all-trans-retinoid acid. *Teratology* 1996, 54: 255-65.
 7. Tzimas G, Nau H. The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. *Curr Pharm Des* 2001, 7(9): 803-31.
 8. Van der Weyden MB, Curtis DJ, Szer J. Vitamin therapy for acute leukaemia. *Aust NZ J Med* 1992, 22(5): 446-8.
 9. Von Schroeder H, Hashimoto Y, Heersche JNM. The effects of natural and synthetic retinoids on the differentiation of RCJ C5.18 chondrogenic cells. *Teratology* 1994, 50: 54-62.
 10. Hansen LA, Sigman CC, Andreola F, Ross ShA., Kelloff GJ, De Luca L. M Retinoids in chemoprevention and differentiation therapy. *Carcinogenesis* 2000, 21(7): 1271-9.
 11. Emmanouil-Nikoloussi EN, Goret-Nicaise M, Papadopoulou A, Nikoloussis E, Kerameos-Foroglou Ch., Manthos A. Effects of Retinoid Analogue on Embryonic Craniofacial Dysmorphism. Experimental Study in Balb/C mice. *Annals of the Faculty of Medicine* 2003a, 30 (2): 9-15.
 12. Emmanouil-Nikoloussi EN, Nikoloussis E, Papadopoulou A, Goret-Nicaise M, Kerameos-Foroglou Ch. Morphological Study of crano-maxillo-mandibulofacial dysmorphism manifestations induced by Retinoic Acid in balb-C mice embryos and by correlation of them with the morphological expression of Treacher-Collins and Nager Syndromes outbreak at the human embryo. *STOMA* 2003 b, 31: 193-201.
 13. Emmanouil-Nikoloussi EN, Goret-Nicaise M, M, Manthos A, Foroglou Ch. Histological study of anophthalmia observed in exencephalic rat embryos after all-trans-retinoic acid administration. *Journal of Toxicology. Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2003c, 22,1 & 2: 33-46.
 14. Barua AB, Olson JA. β-Carotene is converted primarily to retinoids in rats in vivo. *J Nutr* 2000, 130: 1996-2001.
 15. Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives [French]. *Arch Pediatr* 1997, 4: 867-74.
 16. Kaegi E. On behalf of the Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative. Unconventional therapies to cancer: 5. Vitamins A, C, and E. *Canadian Medical Association* 1998, 158: 1483-8.
 17. Loescher LJ, Sauer KA. Vitamin therapy for advanced cancer. *Oncology Nursing Forum* 1984, 11(6): 38-45.
 18. McDowell B. Vitamin A and beta carotene: broad therapeutic applications. *Altern Complement Ther* 1995, 3: 67-75.
 19. Melhus H, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1998, 129: 770-8.
 20. Meyskens FL, et al. Randomized trial of vitamin A versus observation as adjuvant therapy in high-risk primary malignant melanoma: a SouthWest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994, 12(10): 2060-5.
 21. Pastorino U, et al. Adjuvant treatment of Stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol* 1993, 11(7): 1216-22.
 22. Emmanouil-Nikoloussi E.-N, Miliaras D. Light and Ultrastructural Morphological Analysis of Cell Apoptosis. *Greek Medical Annals* 2001, 67(5-6): 1-7.
 23. Miliaras D, Emmanouil-Nikoloussi E.-N. Molecular mechanisms controlling cell apoptosis. *Greek Medical Annals* 2001, 67(5-6): 8-17.
 24. Marriott JB, Clarke IA, Czajka A, et al. A novel subclass of thalidomide analogue with anti-solid tumor activity in which caspase-dependent apoptosis is associated by altered expression of bcl-2 family proteins. *Cancer Res* 2003, 63(3): 593-9.
 25. Dmoszynska A, Rolinski J, Bojarska-Junak A, et al. Influence of thalidomide on Bcl-2 expression and pro-angiogenic cytokine in short-term culture of peripheral blood and bone marrow mononuclear of multiple myeloma patients. *Pol J Pharmacol* 2001, 53(6): 709-13.
 26. Steinberg M. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999, 340: 1021-30.
 27. Steinberg MH, Nagel RL, Brugnara C. Cellular effects of hydroxyurea in Hb SC disease. *Br J Haematol* 1997, 98: 838-44.
 28. Foldyna D, Kamelander J, Krejci M, Hsjek R. Desirable and undesirable effects of thalidomide in patients with multiple myeloma. *Vnitr Lek* 2003, 11: 859-68.
 29. Liu S, Zheng M, Li Z, Yu Z, Lu H. The protective effects of thalidomide on acute liver failure. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1999, 10: 688-90.
 30. Ding Q, Kestell P, Baguley BC, et al. Potentiation of the antitumour effect of cyclophosphamide in mice by thalidomide. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002, 50(3): 186-92.
 31. Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz NK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996, 35: 969-79.
 32. Miller MT, Stromland K. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new po-

- tential uses. *Teratology* 1999, 60: 306-21.
33. *Frangou-Massourides H.* Thalidomide and Hydroxyurea: their anti-apoptotic effect on regeneration rat liver. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki* 2004, 31(2): 73-9.
34. *Keesal N, Wasserman MJ, Bookman A, Lapp V, Weber DA, Keystone EC.* Thalidomide in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999, 26: 2344-7.
35. *Beg AA, Sha WWC, Bronson RT, Ghosh S, Baltimore D.* Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF-kappa B. *Nature* 1995, 376(6536): 167-70.
37. *Radominska-Pandya A, Chen G, Czernik PJ, et al.* Direct interaction of all-trans-retinoic acid with protein kinase C (PKC). *J Biol Chem* 2000, 275: 22324-30.
38. *Rigobello MA, Scutari G, Friso A, Barzon E, Artusi S, Bindoli A.* Mitochondrial permeability transition and release of cytochrome c induced by retinoic acids. *Bioch Pharmacol* 1999, 58: 665-70.

Αλληλογραφίας:

E.-N. Εμμανουήλ-Νικολούση
Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας
& Ανθρωπολογίας
Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.
541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

E.N. Emmanoul-Nikolousi
Department of Histology-Embryology
and Anthropology
Medical School Aristotle University
541 24 Thessaloniki
Greece

Άτυπο πορφυρικό εξάνθημα κάτω άκρων μετά από λοίμωξη με Parvo-B19

Α. Αδαμίδου, Α. Χατζηχηδήρογλου, Γ. Ντάιος, Φ. Ηλιάδης,
Α. Χατζηνικολάου, Δ. Καραμήτσος

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η λοίμωξη από τον ιό Parvo-B19 εμφανίζεται με ποικίλες εκδηλώσεις. Τα κυριότερα δερματικά σύνδρομα, που σχετίζονται με λοίμωξη από Parvo-B19 είναι το λοιμώδες ερύθημα στα παιδιά (πέμπτη νόσος), το 'papular purpuric gloves and socks syndrome' (PPGSS) και το 'acropetechial syndrome' (AS). Παρουσιάζουμε την περίπτωση γυναίκας, 61 ετών, η οποία παρουσίασε γενικευμένες αρθρολγίες και πορφυρικό κηλιδώδες εξάνθημα στα κάτω άκρα και, συγκεκριμένα, από τις κατ'

ισχίον αρθρώσεις, έως τις ποδοκνημικές αρθρώσεις, αφήνοντας ελεύθερους τους άκρους πόδες. Η παρουσία IgM αντισωμάτων έναντι του ιού καθώς και η ανίχνευση του DNA του με PCR επιβεβαιώνουν τη λοίμωξη από ιό Parvo-B19. Από τη μελέτη που διενεργήσαμε στη σχετική βιβλιογραφία δε συναντήσαμε καμμία άλλη περίπτωση λοίμωξης από Parvo-B19 με τη συγκεκριμένη κατανομή του πορφυρικού εξανθήματος.

Ελλην. Ιατρ. 2007, 73: 243 - 246.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για γυναίκα 61 ετών, η οποία εμφάνισε πυρετό έως 38° C για πέντε ημέρες, χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης. Την πέμπτη ημέρα ο πυρετός υποχώρησε και εμφανίστηκε κηλιδώδες πορφυρικό εξάνθημα από τις κατ' ισχίον έως τις ποδοκνημικές αρθρώσεις, αφήνοντας ελεύθερους τους άκρους πόδες (Εικ. 1). Από τον εργαστηριακό έλεγχο κατά την εισαγωγή της ασθενούς διαπιστώθηκε θρομβοπενία (PLT:35.000/μL). Ο λοιπός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Το ατομικό ιστορικό της ασθενούς ήταν ελεύθερο.

Το εξάνθημα υποχώρησε μετά από τρεις ημέρες χωρίς κάποια ειδική φαρμακευτική αγωγή. Παράλληλα, αποκαταστάθηκε και ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Δέκα ημέρες αργότερα, η ασθενής εμφάνισε παρόμιο εξάνθημα στα κάτω άκρα, μικρότερης έκτασης. Αυτή τη φορά, ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν φυσιολογικός. Το εξάνθημα υποχώρησε σε τρεις ημέρες, χωρίς συγκεκριμένη αγωγή.

Η παρουσία του πορφυρικού εξανθήματος έθεσε την υποψία λοίμωξης από ιό Parvo-B19. Για το λόγο αυτό διενεργήθηκε PCR, η οποία αποκάλυψε την παρουσία του DNA του ιού στον ορό της ασθενούς. Επιπλέον, με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού ανιχνεύθηκαν IgM ανισώματα (+++) στον ορό της ασθενούς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ομάδα των παρβοϊών περιλαμβάνει αρκετά είδη, που προκαλούν ποικίλες νόσους στα ζώα. Ο μοναδικός παρβοϊός, που είναι παθογόνος για τον άνθρωπο είναι ο B-19. Είναι ένας μικρός εικοσαεδρικός ιός (διαμέτρου 20 έως 25 nm), χωρίς περιβλήμα, με DNA μονής αλύσου και με ένα εξωτερικό καψίδιο, που αποτελείται από δύο δομικές πρωτεΐνες^{1,2}. Ο ιός διατηρεί τη μολυσματικότητά του μετά από επώαση στους 60°C για 16 ώρες. Η συνήθης οδός μετάδοσης του ιού είναι άγνωστη, αλλά πιθανολογείται η μετάδοση μέσω της αναπνευστικής οδού. Οι λοιμώξεις από Parvo-B19 παρατηρούνται στη διάρκεια ολόκληρου του χρόνου, κυρίως όμως το χειμώνα και την άνοιξη, ενώ ο χρόνος επώασης του ιού είναι 13 έως 17 ημέρες³. Ορολογικές και επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι περίπου ένας στους δύο ενήλικες διαθέτουν αντισώματα κατά του ιού B-19. Το ποσοστό ανεύρεσης αντισωμάτων έναντι του ιού Parvo



Εικ. 1. Κηλιδώδες πορφυρικό εξάνθημα στα κάτω ώρα.

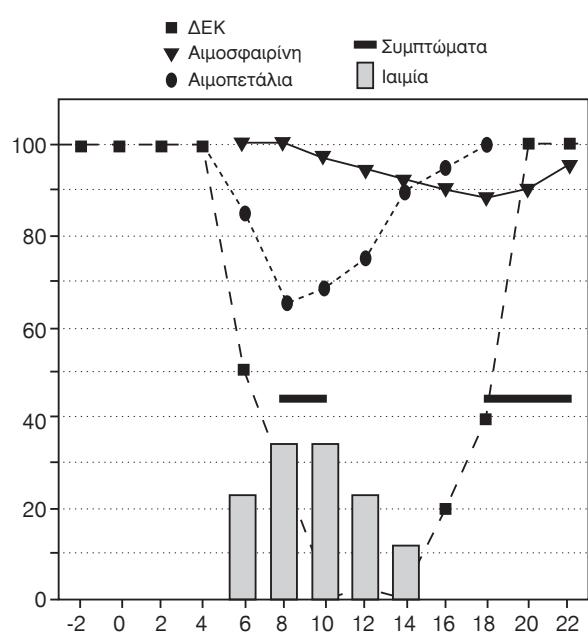
B-19 αυξάνεται δραματικά μεταξύ των ηλικιών 5 και 18 και συνεχίζει να αυξάνεται με την ηλικία.

Η κλινική εικόνα της λοίμωξης ακολουθεί μια διφασική πορεία (Εικ. 2). Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από ιαμία, που εμφανίζεται περίπου 6 ημέρες μετά την ενδοοροινική εισαγωγή του ιού. Η ιαμία διαρκεί περίπου δέκα ημέρες και σχετίζεται με την εμφάνιση IgM αντισωμάτων, τα οποία παραμένουν ανιχνεύσιμα για διαστημα λίγων μηνών. Αντισώματα IgG εμφανίζονται αρκετές ημέρες αργότερα. Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής εμφανίζονται μη ειδικά συμπτώματα, όπως μυαλγίες, αρθραλγίες, πυρετός και καταβο-

λή⁴. Στη φάση αυτή είναι δυνατό να εκδηλωθεί θρομβοπενία. Η δεύτερη φάση της νόσου παρουσιάζεται μετά την 18^η ημέρα περίπου με ανάλογη κλινική εικόνα. Σε αυτήν την περίπτωση, ο αριθμός των αιμοπεταλίων παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα.

Η λοίμωξη συνήθως διαδράμει υποκλινικά, ορισμένες φορές όμως εμφανίζονται μη ειδικά συμπτώματα όπως αρθραλγίες και μυαλγίες, τα οποία συνοδεύονται από εκτεταμένο δερματικό εξάνθημα, που ονομάζεται λοιμώδες ερύθημα ή πέμπτη νόσος και απαντάται κυρίως σε παιδιά. Συγκεκριμένα, εμφανίζεται εξάνθημα στο πρόσωπο 'δίκην ραπισμένου μάγουλου' καθώς επίσης στα χέρια και στα πόδια, ενώ τις περισσότερες φορές προηγείται χαμηλός πυρετός¹. Το εξάνθημα υποχωρεί μετά από μία έως δύο εβδομάδες. Είναι δυνατόν, επίσης να παρουσιασθεί αναιμία λόγω προσβολής των ερυθροβλαστών από τον ιό. Αυτό συμβαίνει γιατί ο ίος συνδέεται με ένα κυτταρικό υποδοχέα, το ερυθροκυτταρικό αντιγόνο P. Ορισμένα άτομα που στερούνται το αντιγόνο P δεν είναι δυνατόν να μολυνθούν από τον ιό.

Επιπρόσθετα, ο Parvo-B19 έχει συχετισθεί με το 'papular purpuric gloves and socks syndrome', μια νοσολογική οντότητα που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1990 σε παιδιατρικούς ασθενείς^{5,6}. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ψηλαφητό πορφυρικό εξάνθημα στα χέρια και στα πόδια (ψηλαφητή πορφύρα), το οποίο δεν επεκτείνεται πάνω από τις ποδοκνημικές και τις πηχεοκαρπικές αρθρώσεις. Το εξάνθημα μπορεί να είναι επώδυνο και/ή κνησμώδες (Εικ. 3). Συχνά, επίσης στο σύνδρομο αυτό αναφέρεται προσβολή των βλεννογόνων. Συ-



Εικ. 2. Χαρακτηριστική η διφασική εμφάνιση των συμπτωμάτων.



Εικ. 3. Ασθενής με PPGSS σε αποδρομή.

χνότερα προσβάλλεται ο βλεννογόνος του στόματος και συνήθως εμφανίζονται επώδυνες διαβρώσεις στη στοματική κοιλότητα και στο φάρυγγα. Τις περισσότερες φορές συνυπάρχουν μη ειδικά συμπτώματα, όπως αρθροαλγίες, μιαλγίες, χαμηλός πυρετός και ανορεξία. Τυπικά, το PPGSS δεν προσβάλλει το πρόσωπο.

Έχουν περιγραφεί μόνο τρεις περιπτώσεις λοιμώξης από Parvo-B19 σε νέους ενήλικες έως 18 ετών, οι οποίοι εμφάνισαν πορφυρικό βλατιδώδες εξάνθημα στα άκρα, όπως στο PPGSS, αλλά και περιστοματικό εξάνθημα⁷. Προτάθηκε γι' αυτό ο όρος 'acropetechial syndrome'(AS), για να διαφοροποιηθεί από το PPGSS (Εικ. 4).

Οι κυριότερες εξωδερματικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με λοιμώξη από Parvo-B19 είναι η ηπατίτιδα, η λευκοπενία, τα έλκη στο στοματικό βλεννογόνο και στη μαλακή υπερώνα. Ακόμα, στο πλαίσιο της λοιμώξης είναι δυνατό να εμφανιστούν κηλίδες του Koplik στο στοματικό βλεννογόνο, σπειροφατονεφρίτιδα και νεκρωτική αγγειίτιδα.

Η παθογένεια τόσο των δερματικών όσο και των εξωδερματικών εκδηλώσεων στο PPGSS και στο AS είναι άγνωστη. Το DNA του ιού έχει βρεθεί στα επιθηλιακά κύτταρα των ιδρωτοποιών αδένων των ασθενών, ενώ έχει περιγραφεί περιαγγειακή διήθηση από λεμφοκύτταρα και εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε άλλες περιπτώσεις έχει ενοχοποιηθεί η εμφάνιση ανοσοσυμπλεγμά-

των στο τοίχωμα των τοιχοειδών του δέρματος. Για τα εξωδερματικά συμπτώματα ενέχονται είτε το αυξημένο φορτίο του ιού είτε η επιλούμωξη με τον ίο του έρπητα τύπου 6³.

Το λοιμώδες ερύθημα δεν απαιτεί ιδιαίτερη θεραπεία. Οι περιπτώσεις χρόνιας αρθρίτιδας αντιμετωπίζονται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ασθενείς με αναιμία και ανοσοανεπάρκεια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ανοσοσφαιρίνες. Προς το παρόν δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο για τον ίο Parvo B-19.

Η ασθενής που παρουσιάζουμε εμφάνισε πορφυρικό κηλιδώδες εξάνθημα από τις κατ' ισχίον αρθρώσεις έως τις ποδοκνημικές αρθρώσεις, αφήνοντας ελεύθερους τους άκρους πόδες. Θεωρούμε, ότι η περίπτωση αυτή θα πρέπει να διαχωριστεί από το PPGSS και το AS αφού το εξάνθημα έχει σαφώς διαφορετική κατανομή. Από τη διερεύνηση της διεθνούς βιβλιογραφίας δε συναντήσαμε καμία άλλη περίπτωση λοιμώξης από Parvo-B19 με τη συγκεκριμένη κατανομή του πορφυρικού εξανθήματος.

Επομένως, η πιθανότητα λοιμώξης από ιό Parvo B-19 θα πρέπει να διερευνάται σε κάθε περίπτωση πορφυρικού κηλιδώδου εξανθήματος.

ABSTRACT

Adamidou A, Xatzichidioglou A, Daios G, Hliadis F, Xatzinikolaou A, Karamitsos D. Atypical purpuric rash of lower extremities due to parvovirus B19 infection. Hell Iatr 2007, 73: 243-246.

Parvovirus B19 infection usually presents with petechial rash. The main syndromes described are erythema infectiosum, papular purpuric gloves and socks syndrome and acropetechial syndrome. We report a case of a 61 year old lady who presented with generalized arthralgias and purpuric rash at the lower extremities from the hip joints down to the ankles sparing the feet. IgM antibodies against parvovirus B19 were detected, along with the viral DNA using PCR, suggesting recent Parvovirus B19 infection.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Magro CM, Dawood MR, Crowson AN. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. Hum Pathol 2000, 31: 488-97.
- Ruzicka T, Kalka K, Diercks K, Schuppe HC. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome associated with human herpesvirus 6 infection. Arch Dermatol 1998, 134: 242-4.



Εικ. 4. Περιστοματικό εξάνθημα σε ασθενή με AS.

3. Katta R. Parvovirus B19: a review. *Dermatol Clin* 2002, 20: 333-42.
4. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985, 152: 257-65
5. Bagot M, Revuz J. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome: primary infection with parvovirus B19? *J Am Acad Dermatol* 1991, 25: 341-2.
6. Harms M, Feldmann R, Saurat JH. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23: 850-54.
7. Harel L, Straussberg I, Zeharia A, Praiss D, Amir J. Papular purpuric rash due to parvovirus B19 with distribution on the distal extremities and the face. *Clin Infect Dis* 2002, 35: 1558-61.

Αλληλογραφία:

Α. Αδαμίδου

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Σ. Κυριακίδη 1

546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Α. Adamidou

A' Prop. Medical Department

AHEPA Hospital, Aristotle University

1, S. Kyriakidi Str.

546 36 Thessaloniki

Greece

Οξειδωτική καταπόνηση και αθηροσκλήρωση

Βασίλειος Γ. Άθυρος

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Υπάρχει πλέον συναίνεση ότι η αθηροσκλήρωση αντιπροσωπεύει μια κατάσταση αυξημένης οξειδωτικής καταπόνησης που χαρακτηρίζεται από την οξειδωση του λιπιδικού και πρωτεΐνικου τμήματος της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) ή την οξειδωση του αγγειακού τοιχώματος¹. Σύμφωνα με την οξειδωτική υπόθεση για την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης θεωρείται ότι η οξειδωση της LDL είναι ένας πρωταρχικός μηχανισμός έναρξης της αθηροσκλήρωσης και ότι η οξειδωμένη LDL συμβάλλει στην εξέλιξη και αλινική έκφανση της αθηροσκλήρωσης^{2,3}. Υπέρ αυτής της υπόθεσης λειτουργεί το γεγονός ότι η οξειδωμένη LDL⁴ προκαλεί το σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων *in vitro* και *in vivo* και ότι διάφορα δομικά ανεξάρτητα αντιοξειδωτικά εμποδίζουν την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης στα ζώα. Από μια αναδυόμενη συναίνεση υπογραμμίζεται επίσης η σημασία της οξειδωτικής καταπόνησης της LDL στην αλινική έκφραση της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου αλλά και άλλων οξειδωτικών μηχανισμών όπως η παραγωγή των αντιδραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου από τα αγγειακά κύτταρα, καθώς επίσης και τις οξειδωτικές τροποποιήσεις που συμβάλλουν στις σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η ορήξη των αθηροσκληρωτικών πλακών. Παρά τα άφθονα στοιχεία που υπάρχουν, εντούτοις, θεμελιώδη προβλήματα παραμένουν με την εμπλοκή της οξειδωτικής τροποποιήσης ως προϋπόθεσης και κυρίαρχου παθοφυσιολογικά μηχανισμού πρόσλησης αθηροσκλήρωσης⁵. Αυτά περιλαμβάνουν την όχι απόλυτα ικανοποιητική απόδοση των αντιοξειδωτικών στρατηγικών στον περιορισμό είτε της αθηροσκλήρωσης είτε των καρδιαγγειακών γεγονότων

από αθηροσκλήρωση⁶. Πράγματι, παραμένει να καθοριστεί εάν η οξειδωτική καταπόνηση είναι η αυτία και όχι μια επιβλαβής απάντηση στην αθηροσκλήρωση. Σε αυτό το πλαίσιο, η φλεγμονή μπορεί να θεωρηθεί ως αρχική διαδικασία αθηροσκλήρωσης και η οξειδωτική καταπόνηση ως δευτεροβάθμιο γεγονός. Για να αντιμετωπιστεί το ζήτημα αυτό, έχει προταθεί ο όρος «οξειδωτική απάντηση στη φλεγμονή» ως όρος συμφιλίωσης μεταξύ των θεωριών της «απάντησης στο τραυματισμό» και της «οξειδωτικής τροποποιήσης» ως παθογενετικών μηχανισμών της αθηροσκλήρωσης¹.

Στο παρόν τεύχος της Ελληνικής Ιατρικής αναλύονται με μεγάλη ενάργεια σε ενημερωτικό άρθρο⁷ οι μηχανισμοί μέσα από τους οποίους η οξειδωτική καταπόνηση συμβάλλει στη παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και της εκδήλωσης των αλινικών της εκφάνσεων.

Μπαίνει βέβαια το ερώτημα, έχουν κάποιο πρακτικό ενδιαφέρον οι γνώσεις αυτές; Βεβαιότατα έχουν. Μαθαίνουμε όλοι από αυτές με ποιο μηχανισμό δρουν οι κύριοι παράγοντες της αθηροσκλήρωσης: κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, παχυσαρκία, κ.α. Μαθαίνουμε επίσης ότι η πρόληψη είναι η καλύτερη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης και ότι θα πρέπει να αποφύγουμε ή να μεταβάλουμε με υγιεινοδιαιτητική αγωγή τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης. Τέλος για κάποιους από εμάς που ήδη έχουμε τους παράγοντες αυτούς κινδύνους ή/και αλινικά έκδηλη αθηροσκληρωτική νόσο θα πρέπει να επιλέξουμε κατάλληλη άσκηση/διατροφή αλλά και φαρμακευτική αγωγή με αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

Οσον αφορά στην άσκηση τα δεδομένα είναι γνωστά (περπάτημα για τουλάχιστον 30 min του-

λάχιστον 5 φορές την εβδομάδα) αλλά ο τρόπος ζωής πολλές φορές δεν επιτρέπει την εφαρμογή τους. Η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες (λαχανικά, φρούτα, λάδι, κρασί) και μας έδωσε μακροζωία μέχρι σήμερα, αλλά τείνουμε να την εγκαταλείψουμε. Θα ήταν ευεργετική η εκ νέου υιοθέτησή της από την πλειοψηφία του πληθυσμού. Η μέτρηση και παρακολούθηση των επιπέδων των μοριακών μηχανισμών δράσης των δραστικών μορφών οξυγόνου στη δημιουργία και ρήξη της αθηροματικής πλάκας που αναλύονται στο παραπάτω ενημερωτικό άρθρο⁷ μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο οδηγό για την επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής με αντιοξειδωτικές ιδιότητες (πέρα των άλλων) τόσο στην πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόσληψη της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

ABSTRACT

Athyros V. Oxidative stress and atherosclerosis.
Hell Iatr 2007, 73: 247-248.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gutierrez J, Ballinger SW, Darley-Usmar VM, Landar A. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: The emerging role in signal transduction in vascular cells.

Circ Res 2006;99: 924-32.

2. Madamanchi NR Vendrov A, Runge MS. Arteriosclerosis, oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005, 25: 29-43.
3. Heistad DD. Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006, 26: 689-95.
4. Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A, et al. Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2006, 28: 378-85.
5. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 2007, 292: R18-R36.
6. Schultz Johansen J, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol 2005, 4: 5-12.
7. Κατσίκη Ν, Μανές Χρ. Οξειδωτική καταπόνηση και αθηροσκλήρωση. Ελλ Ιατρ 2007: 165-176.

Αλληλογραφία:

Β. Άθυρος
Μαρμαρά 15
55132, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

V. Athyros
15, Marmara Str.,
551 32 Thessaloniki
Greece

ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

ε-Κλινική ενδοκρινολογία: Μια νέα προσέγγιση στην εκπαίδευση

Α. Αβραμίδης

4 CD σε κασετίνα. Θεσσαλονίκη: Meidiana Publishing, 2007.

Ο κ. Αβραμίδης, FACP Ενδοκρινολόγος, Διευθυντής της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Γ.Π.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο» είναι ένας διακεκριμένος συνάδελφος με έντονη παρουσία στην ελληνική ιατρική βιβλιογραφία, την οποία έχει, κατά καιρούς, εμπλουτίσει με σημαντικές εκδόσεις του πεδίου της ενδοκρινολογίας.

Αξιοποιώντας τα μέσα που παρέχει η τεχνολογία της εποχής μας και υιοθετώντας αρχές από τις σύγχρονες μεθόδους ιατρικής εκπαίδευσης, ο κ. Αβραμίδης στην κυριολεξία πρωτοπορεί με το νέο έργο του υπό τον τίτλο «ε-Κλινική Ενδοκρινολογία: Μια νέα προσέγγιση στην εκπαίδευση».

Η «ε-Κλινική Ενδοκρινολογία» αποτελεί ένα πρόγραμμα ιατρικής εκπαίδευσης με 4 CD διαλέξεων, κλινικών περιστατικών και απεικονιστικών μεθόδων, που απευθύνεται, κυρίως, προς τους νέους γιατρούς. Η έκδοση εκπονήθηκε για να υποστηρίξει τα εκπαιδευτικά προγράμματα των ειδικευομένων στην ειδική παθολογία, την ενδοκρινολογία και τη γενική ιατρική, αλλά και για να αποτελέσει σημείο άντλησης γνώσεων κλινικής ανοσολογίας, με εύληπτο και ευχάριστο τρόπο, από τους νέους ειδικούς ιατρούς των προαναφερθέντων πεδίων.

Οι διαλέξεις επιλέχθηκαν και μορφοποιήθηκαν μέσα από το εκπαιδευτικό πρόγραμμα και τα μετεκπαιδευτικά μαθήματα της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Γ.Π.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο». Κάθε μία εξ αυτών καλύπτει πλήρως συγκεκριμένο θεματικό αντικείμενο, γεγονός το οποίο έχει οδηγήσει, σε ορισμένες περιπτώσεις, σε επικαλύψεις στοιχείων με άλλες διαλέξεις. Οι συγκεκριμένες επικαλύψεις δεν αξιολογούνται ως αδυναμία, αλλά ως ένα μέσο που συνεισφέρει στην αφομοίωση γνώσεων με εύστοχες επιλεκτικές επαναλήψεις.

Στην «ε-Κλινική Ενδοκρινολογία» έγινε προσπάθεια να συνδεθούν τα δεδομένα των διαλέξεων με περιστατικά, που συλλέχθηκαν κατά την 20ετή λειτουργία της Κλινικής και αφορούν σε 29.000



ασθενείς. Όπως αναφέρεται στον πρόλογο της έκδοσης, συνεισέφερε καθοριστικά προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση η ύπαρξη του «Ηλεκτρονικού Προγράμματος Παρακολούθησης Ασθενών», που δημιουργήθηκε από τον κ. Αβραμίδη και το οποίο χρησιμοποιείται από τα στελέχη της κλινικής, ως

φάκελος-αρχείο ασθενών, περισσότερο από 11 χρόνια. Από την ίδια μεγάλη πηγή περιστατικών αντλούνται και περιγράφονται, αναλυτικά, 300 περιστατικά με την απεικονιστική διερεύνησή τους πριν και κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησής τους. Από την ίδια πηγή, επίσης, προέρχεται ένας πρόσθετος σημαντικός αριθμός εικόνων, στις οποίες μπορεί να επισημανθούν ενδιαφέροντα ευρήματα απεικονιστικού ελέγχου.

Από τους εισηγητές, όσοι έχουν την ειδικότητα της ενδοκρινολογίας, ασκήθηκαν στην Ενδοκρινολογική Κλινική του Γ.Π.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο» και με ιδιαίτερη επιτυχία, η οποία αποτυπώνει αξιοσημείωτη διδακτική ικανότητα, συνέγραψαν τις διάφορες διαλέξεις. Με την έκδοση της ηλεκτρονικής αυτής ενδοκρινολογίας, η διδακτική τους ικανότητα και η κλινική τους εμπειρία θα μπορέσει να γίνει κτήμα ενός ευρύτερου κύκλου μελών της ια-

τρικής κοινότητας. Αξιόλογη, επίσης, είναι και η συνεισφορά των μη ενδοκρινολόγων ιατρών (ακτινολόγων, πυρηνικών, χειρουργών και οφθαλμιάτρων), οι οποίοι με την εμπειρία τους στους τομείς τους συνέβαλαν στην πληρέστερη κάλυψη των αντίστοιχων θεμάτων.

Για να αντιληφθεί ο κάθε ενδιαφερόμενος την πρωτότυπία της συγκεκριμένης έκδοσης, παρέχεται η δυνατότητα επίσκεψής του στο Internet στο site <http://www.meidiama.gr/e-endodemo/> ή αναζήτησή του σε κάποιο βιβλιοπωλείο ιατρικών εκδόσεων. Σε κάθε περίπτωση, η μελέτη της «e-Κλινικής Ενδοκρινολογίας» συνεισφέρει σημαντικά στην εκπαίδευση των νέων ιατρών με ιδιαίτερο όφελος τη βελτίωση της κλινικής τους επάρκειας.

Θεόδωρος Ι. Δαρδαβέσης
Επ. Καθηγητής Α.Π.Θ.

... και ο Πάνος έφυγε ...

Με τον Παναγιώτη Μεταξά ο γράφων συνάντηθηκε, πρότη φορά, σε μία «ψιλομάχη». Ήταν το 1948, ή 1949, όταν ο Πάνος ήταν μαθητής στη Στρατιωτική Ιατρική Σχολή (πρότη ή δεύτερη τάξη) ο δε γράφων υποψήφιος ή πρωτοετής φοιτητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου. Κάποιος «διοργανωτής αγώνων» έκλεισε μία συνάντηση βόλευ μεταξύ της γειτονιάς μου, που ήταν κοντά στη Σχολή, και της ομάδας της ΣΙΣ (για την ιστορία: τους κερδίσαμε). Έκτοτε οι σχέσεις μας ήταν μάλλον ... μη σχέση, έστω πλατωνικές. Μέχρι το 1958, Οκτώβριο αν δεν με εγκατέλειψε η μνήμη, όταν ο γράφων μετά από 35μηνη «Ιατρική» υπηρεσία στην Ελληνική Βασιλική – τότε – Αεροπορία, και σε κάποιες βραχυχρόνιες περιηγήσεις σε Νοσοκομεία «ευκαιρίας», καταδύθηκε – ιδανικός αυτόχειρας, όποιος αποτολμούσε την κατάδυση – στη Β' Παθολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ, που στεγαζόταν στενάχωρα στο Λαϊκό Νοσοκομείο, τώρα μέρος του Ιπποκρατείου. Από εκεί αρχίζουν οι παραλληλοι δρόμοι με τον Παναγιώτη Μεταξά, που, από κάποιες συγκυριές, είχε αρκετά προηγηθεί. Και επειδή ο καλύτερος δάσκαλός μας είναι ο αμέσως αρχαιότερός μας, είχα την εύνοια της τύχης να βρεθώ δίπλα στον Παναγιώτη Μεταξά. Το χρονικό διάστημα μάλλον ασήμαντο. Αντιστρόφως ανάλογο το κέρδος.

Τότε η κατάσταση στο Λαϊκό Νοσοκομείο ήταν τριτοκοσμική, ή και χειρότερη. Ένα μονόκλινο δωμάτιο «λους» με τρία άρεβάτια, ήταν η μόνιμη κατοικία μας. Τα δύο άρεβάτια ήταν μόνιμα κατειλημμένα από τους δεσμώτες, το τρίτο ... ευκαιριακό. Για εξόδο; «Για τα αλλού-μη-ελπίζεις-δεν έχει πλούτο... δεν έχει οδό» (Κ. Καβάφης). Η ελευθερία σε μικρές δόσεις, όπως και η διατροφή, από την «υπηρεσία». Η εφημερία μόνιμη. Η αμοιβή; «Για Λακεδαιμονίους να μιλούμε τώρα! (πάλι καβαφικό) Άμισθος ειδικευόμενος ο γράφων.

Μέσα σ' αυτό το «Χάος» ο νεαρός Πάνος Μεταξάς, ολύμπιος, απέπνεε επιστημοσύνη και γιατριλίκι. Κι έτσι «Συνοδοιπόροι ναι, μαζί κινήσαμε – όμως χαράχτηκε ... χωριστός του καθενός ο δρόμος ... » (Από την «Απόκριση στον Παλαμά»

του Δροσίνη). Ο Πάνος Μεταξάς έμεινε στη βρυσομάνα Παθολογία ο δε γράφων ακολούθησε, συμπτωματικά, την τότε «άγονη γραμμή» της Πνευμονολογίας.

Πολύ σύντομα ο Πάνος Μεταξάς απελευθερώθηκε. Μου παραχώρησε, καινούργιο δεσμώτη, το μόνιμο άρεβάτι του. Μου παραχώρησε και την extra κούπα με κρέμα, που μας επιδαψίλευε η «υπηρεσία» κάθε βράδυ στο τραπέζι-γραφείο, στο δωμάτιο κοιτώνα-εφημερείο. Πολύ σύντομα ο Πάνος Μεταξάς επιμελητοποιήθηκε – άλλαξε θάλαμο – και ο γράφων ακληρονόμησε τα νοσηλευτικά του άρεβάτια. Αυτή ήταν, όλη κι' όλη, η στενή μας συμπόρευση. Ολίγη χρονικά και τοπικά. Το «δέσιμο» όμως άρρηκτο. Η συμπόρευσή μας μόνιμη, η συνεννόηση χωρίς λόγια ή επαφές.

Οστόσο μία φορά ο γράφων «πρόδωσε» τον Πάνο Μεταξά: Ήταν η ευφορία από τον «1268» Νόμο που πολύ σύντομα απαρνήθηκα, σε δημοσίευμά μου, ως ένα διαλυτικόν της Ανωτάτης Παρδείας – που οι «προοδευτικές» δυνάμεις, δια των φοιτητών, διόριζαν τα όργανα των Πανεπιστημίων. Οι συμπαθέστατοι φοιτητές, που δεν είχαν υποστεί την καταλυτική εισβολή αλεξιπτωτιστών, ήρθαν να μου προτείνουν, φανατικά ανένταχτο, απρόβλεπτο (;) τη θέση Αναπληρωτή Προέδρου του Τμήματος με Πρόεδρο τον Παναγιώτη Μεταξά. Τους ευχαριστησα, δεχόμενος υπό 2 όρους: 1) Να συμφωνεί ο Πάνος Μεταξάς και 2) Να μη ενδιαφερθεί – ενδιαφέρθηκε – «αρχαιότερός» μου.

Η ευθύνη δική μου. Το μεγαλύτερο απότημά μου στον ακαδημαϊκό μου βίο. ΑΡΝΗΣΗ. Μέρος στην ευθύνη στον Πάνο Μεταξά. Αν μου είχε κάνει την πρόταση ο ίδιος Θα συμπορευόμασταν σε μία κρίσιμη περίοδο. Αλλά, άπειροι και οι δύο, τότε ...

Πολύ αργότερα, όταν έγινε πρόταση στον Πάνο Μεταξά για την Προεδρία του Τμήματός, μου τηλεφώνησε ο ίδιος να συμπορευτούμε. Αυτονόητη η χωρίς όρους αποδοχή μου. Άλλα είχαν αλλάξει τα πράγματα. Αυτά για να απολογηθώ για το σημείωμα αυτό.

Άλλα ας δούμε ποιός ήταν (εξακολουθεί να είναι) ο Πάνος Μεταξάς. Με μία λέξη: ΕΥΦΥΗΣ, υπό την πιο στενή επιστημονική έννοια του όρου.

Και επειδή, εκτός του ενός κακού, ανάλογα και ενός καλού μύρια έπονται, να ο Μεταξάς! Ο ευφυής, με ακαταμάχητο όπλο την ευφυΐα του, δεν είναι ικέτης, δεν μετέρχεται ταπεινά μέσα, είναι αυθόρυμπος, απλός. Δεν φοβάται μήπως από την απλότητά του αμφισβητηθεί η σοβαρότητά του. Ο Μεταξάς είχε χιούμορ, πολύ χιούμορ, από το περίσσευμα της καρδιάς. Άλλα και χιούμορ καταλυτικό, έσφαζε με το βαμβάκι. Εξέπεμπε σοβαρότητα, όχι σοβαροφάνεια. Η σοβαρότητά του με μία πρώτη ματιά μπορούσε να παρεξηγηθεί – «βαρύς» για κάποιους. Άλλα ο Μεταξάς ήταν ΑΕΙ ΠΑΙΣ υπό την έννοια που χαρακτήρισε τους Έλληνες κάποιος Αιγύπτιος ελληνολάτρης σοφός (αναφέρεται από τον Πλάτωνα – Τίμαιος 22B). Ο Μεταξάς ήταν αξιοκρατικός, ακομπλεξάριστος. Δεν ενοχλούνταν δεν φοβόταν μήπως κάποιος συνεργάτης τον ξεπεράσει. Τον χειροκροτούσε. Γι' αυτό όλοι οι συνεργάτες του διέπρεψαν. Άλλα ήταν και αυστηρός. Σημείωση: Είναι εύκολο να είσαι «καλός», να μη χαλάς χατίρια. Δύσκολο στη μετριοκρατική εποχή μας να είσαι αυστηρός. Και ο Μεταξάς ήταν, όταν έπρεπε.

Ανέβηκε ψηλά ο Μεταξάς άλλα δεν ζαλίστη-

κε. Ήταν προσγειωμένος. Δύο τα μεράκια του: Δασκαλίκι και γιατρολίκι. Δεν το «έπαιξε» ερευνητής ή συγγραφέας, πράγμα που φοριέται πολύ στα σύγχρονα ήθη. Εθεράπευε (υπηρετούσε) τον ασθενή και όχι το βιογραφικό του. Σημείωση: έχοντας υπόψη και τον Μεταξά, σε μία συνεδρίαση του Τμήματος αναφέρθηκα σε γιατρούς δύο ταχυτήτων. Δεν ήταν λάτρος του συνεδριακού «Επιστημονικού» τουρισμού, επιδημίας της εποχής μας.

Το να εκθέσω τις ακαδημαϊκές περιγραμμένες του Παναγιώτη Μεταξά είναι έξω από τις προθέσεις μου. Ξέρω ότι ούτε ο ίδιος θα το ήθελε με κανένα τρόπο. Και το ταπεινό αυτό κείμενο, ψυχογράφημα είναι. Όχι εισήγηση.

Ο Παναγιώτης Μεταξάς, αξιοπρεπής μέχρι το τέλος, αντιμετώπισε «σαν έτοιμος από καιρό ... χωρίς των δειλών τα παρακάλια» την ασθένειά του. Αποχώρησε ανεπαίσχυντα και ειρηνικά. Η εξόδιος ακολουθία αθόρυβη. Δεν ξέρω αν ήταν δική του επιλογή. Από τους «δικούς» του μου επιδαιφιλεύτηκε η τιμή να τον αποχαιρετήσω σε πολύ στενό κύκλο απέριττο μνημόσυνο. Τους ευχαριστώ και τους διαβεαίνω: και για ΜΑΣ ο Πάνος ζει.

Χρήστος Βάμβαλης