

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2013 ΤΟΜΟΣ 102 ΤΕΥΧΟΣ 5-6

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Η νιντετανίβη στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση
 Περιβαλλοντικοί παράγοντες καρκινογένεσης
 Συστήματα γεωγραφικών πληροφορικών και βαρέα μέταλλα
 Ηλεκτροχειρουργική
 Η ομάδα ως θεραπευτικό μέσο στον ΣΔ τύπου 1
 Αναστρέψιμη απορρόφηση κεφαλής μηριαίου
 Η Χειρουργική της ΣΣ στην Ελλάδα

Nintedanib in IPF

Environmental factors of carcinogenesis

Geographic information systems and heavy metals

Electrosurgery

Group therapy for Type 1 Diabetes Mellitus

Reversible absorption of the femoral heads

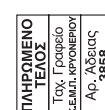
Spine Surgery in Greece



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

SEPTEMBER-DECEMBER 2013 VOLUME 102 No 5-6



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠΙΑ
 Κωδικός 014142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Κατεχάκη & Αδριανέου 3 - 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258
FAX: (210) 69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr
www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ
Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις
Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



BETA Ιατρικές Εκδόσεις
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ
ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ
115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)
☎ 210-67 14 371 – 67 14 340
FAX: 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@hol.gr
e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου
Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα
Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία
Συνδρομές μελών
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2013

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)
Γιατροί 60 €
Φοιτητές 40 €
Εταιρείες-Οργανισμοί-
Βιβλιοθήκες 130 €
Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €
Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος
Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος
Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας
Α. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας
Δ. Δημητρουλόπουλος

Ταμίας
Π. Αθανασίου

Μέλη
Χρ. Καλαντζής
Ε. Μαραγκουδάκης
Χ. Πανόπουλος
Κ. Στάμου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης
Ντ. Τηνιακού

Μέλη
Α. Αδαμόπουλος
Π. Αθανασίου
Α. Αλεξοπούλου
Π. Καλοχαιρέτης
Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη
Ι. Καραϊτιανός
Μ. Καραμάνου
Α. Καραφουλίδου
Α. Κυρούδη-Βούλγαρη
Χ. Κώσταλος
Η. Μυγδάλης
Ν. Παπαντωνίου
Θ. Πέππας
Λ. Ραλλιδής
Γ. Σακοράφας
Κ. Συρίγος
Π. Τζαρδής

EDITED BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,
GR-115 26 Athens, Greece
Tel. (+30) 210-69 82 950 – 69 94 258
FAX: (+30) 210-69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR
I. Karaitianos

EDITING
Subscription and
Advertising Enquiries:



BETA Medical Publications
3, ADRIANIOU STR.
GR-115 25 ATHENS - GREECE
☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340
FAX: +30210-67 15 015
e-mail: betamedarts@hol.gr
e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision
Α. Vassilakou
3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens
Tel. (+30) 210-67 14 340

Papers' submission
Scientific correspondence
Fees payment
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2013 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)
Greece
Personal edition 60 €
Student edition 40 €
Library edition 130 €
European Union 90 €
Other Countries 120 €

ADVISORY BOARD

President
I. Karaitianos

Vice President
Κ. Mavrandonis

Secretary General
Α. Galinas

Dep. Secretary General
D. Dimitroulopoulos

Treasurer
P. Athanassiou

Members
Chr. Kalantzis
E. Maragoudakis
Ch. Panopoulos
K. Stamou

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief
Α. Pefanis

Dep. Editor in Chief
D. Tiniakos

Members
Α. Adamopoulos
P. Athanassiou
Α. Alexopoulou
P. Kalocheritis
Α. Karaitianou-Velonaki
Ι. Karaitianos
Μ. Karamanou
Α. Karafoulidou
Α. Kiroudi-Voulgari
Ch. Kostalos
Η. Migdalis
Ν. Papantoniou
Th. Peppas
L. Rallidis
G. Sakorafas
K. Syrigos
P. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

BIBF-1120. Ελπιδοφόρα θεραπεία και για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF);
I.A. Δημητρούλης 315

Εξωγενείς ή περιβαλλοντικοί παράγοντες καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Ποσοτικοί υπολογισμοί, εκτίμηση κινδύνου και διαχρονικές τάσεις.
Θ. Βλαχογιάννη, Αθ. Βαλαβανίδης 323

Συστήματα γεωγραφικών πληροφοριών (GIS) και βαρέα μέταλλα στο πόσιμο νερό. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.
Ε.Π. Χριστοφορίδου, S.N. Kales, Κ. Χατζησταύρου, Α. Λινού 336

Ηλεκτροχειρουργική. Ένα ανεκτίμητο εργαλείο στη χειρουργική αλλά ίσως και επικίνδυνο. *Κ. Ντζέρος, Σ. Στοκίδης, Μ. Σταματάκος* 346

Ερευνητική εργασία

Η ομάδα ως θεραπευτικό μέσο στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1. *Δ. Σιούσιουρα* 355

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Αμφοτερόπλευρη αναστρέψιμη απορρόφηση κεφαλής μηριαίου σε γυναίκα με οστεομαλάκυνση από έλλειψη βιταμίνης D και θυρεοτοξίκωση.
Π.Ν. Συγκελλάκης, Αικ.Ι. Ψαρρού 363

Ιστορία της Ιατρικής

Η Χειρουργική της Σπονδυλικής Στήλης στην Ελλάδα έως τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο. *Κ. Μαρκάτος, Γ. Τσουκαλάς, Δ. Κορρές, Γ. Ανδρούτσος, Ν. Ευσταθόπουλος, Β. Νικολάου* 371

Contents

Reviews

BIBF-1120. A promising treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) as well? *I.A. Dimitroulis* 315

Extrinsic or environmental factors of carcinogenesis in humans. Quantitative estimates, risk assessment and time trends.
Th. Vlachogianni, Ath. Valavanidis 323

Geographic information systems (GIS) and heavy metals in drinking water. A review of literature.
E.P. Christoforidou, S.N. Kales, K. Hadjistavrou, A. Linos 336

Electrosurgery. An invaluable tool of modern surgery but potentially a dangerous one. *K. Ntzeros, S. Stokidis, M. Stamatakos* 346

Original paper

The group as a therapeutic vehicle for Type 1 Diabetes Mellitus treatment.
D. Siousioura 355

Case report

Reversible absorption of the femoral heads in an adult woman, with osteomalacia due to vitamin D deficiency and thyrotoxicosis.
P.N. Singhellakis, C.J. Psarrou 363

History of Medicine

Spine Surgery in Greece until the 2nd World War.
K. Markatos, G. Tsoucalas, D. Korres, G. Androutsos, N. Efstathopoulos, V. Nikolaou 371

Ιατρική 2013, 102(5-6):315–322

Iatriki 2013, 102(5-6):315–322

BIBF-1120

Ελπιδοφόρα θεραπεία και για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF);

I.A. Δημητρούλης

6η Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρείο Διαμέσων Πνευμονιών, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF) είναι χρόνια, προοδευτική, ινωτική νόσος του πνεύμονα, ακαθόριστης αιτιολογίας με λίγες θεραπευτικές επιλογές. Παράγοντες ανάπτυξης που δρουν ως μεσολαβητές για την εξέλιξη της νόσου μπορεί να αποδειχθούν σημαντικές θεραπευτικές επιλογές. Το BIBF-1120 (νιντεδανίβη), είναι ένας τριπλός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης και δυναμικός ανταγωνιστής των παραγόντων ανάπτυξης, όπως του εκ των αιμοπεταλίων προερχόμενου παράγοντα ανάπτυξης, του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης και του βασικού παράγοντα ανάπτυξης των ινοβλαστών, που αξιολογείται σε κλινικές μελέτες ως πιθανή θεραπεία της IPF. Η θεραπεία με νιντεδανίβη μπορεί να επιβραδύνει την επιδείνωση στην πνευμονική λειτουργία, να ελαττώσει τη συχνότητα των παροξύνσεων και να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής σε ασθενείς με IPF. Η παρατήρηση αυτή μαζί με εκτενή δεδομένα φαρμακοκινητικής και ασφάλειας από μελέτες με νιντεδανίβη σε κακοήθειες, άνοιξαν τον δρόμο για την κλινική εφαρμογή του φαρμάκου αυτού στην IPF. Παρατηρήσεις από κλινικές μελέτες σε συνδυασμό με προκλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η νιντεδανίβη μπορεί να αποτελέσει σημαντική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με IPF (μελέτη TOMORROW).

Λέξεις ευρετηρίου Διάμεσες πνευμονίες, ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, παράγοντες ανάπτυξης, μεσολαβητές, BIBF-1120, νιντεδανίβη, πνευμονικές κακοήθειες, κλινικές μελέτες.

Αλληλογραφία: I.A. Δημητρούλης, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», 6η Πνευμονολογική Κλινική, Λεωφ. Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα
e-mail: idimit@hotmail.com

BIBF-1120

A promising treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) as well?

I.A. Dimitroulis

6th Respiratory Department, “Sotiria” Hospital for Thoracic Diseases, Athens, Greece

ABSTRACT Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive, fibrotic lung disease with no clear etiology and a few therapeutic options. Growth factors that act as mediators in the development of this disease might be important therapeutic targets. Nintedanib (BIBF-1120), is a triple tyrosine kinase inhibitor and a potent antagonist of growth factors such as platelet-derived growth factor, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor, and it is currently evaluated in clinical trials as a potential IPF therapy. Treatment with nintedanib may slow decline in lung function, decrease the frequency of exacerbations, and improve quality of life in subjects with IPF. This observation, together with extensive safety and pharmacokinetic data from studies of nintedanib in malignancy, led the way for the clinical development of this drug in IPF. Observations from clinical trials, together with the preclinical data suggest that nintedanib may become an important therapeutic option for individuals with IPF. High dose nintedanib improved the quality of life and slowed the progression of lung fibrosis, the decline of lung function and reduced the rate of exacerbations in individuals with mild and moderate IPF. This is a short review based on the available data (September 2013) on nintedanib (TOMORROW study).

Key words Interstitial pneumonias, idiopathic pulmonary fibrosis, growth inhibitors, mediators, BIBF-1120, nintedanibs, pulmonary malignancies, clinical studies.

Corresponding author: I.A. Dimitroulis, “Sotiria” Hospital for Thoracic Diseases, 6th Respiratory Department, 152 Mesogeion Ave, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: idimit@hotmail.com

1. Εισαγωγή

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (Interstitial Pulmonary Fibrosis, IPF), ονομαζόμενη και κρυπτογενής ινωποιός κυψελιδίτις, είναι ειδική μορφή χρόνιας, προοδευτικής, ινωποιού διάμεσης πνευμονίας αγνώστου αιτιολογίας, εμφανιζόμενη στους ενήλικες και περιοριζόμενης στον πνεύμονα, ενώ φείδεται του υπεζωκότος. Σχετίζεται με το παθολογοανατομικό και το ακτινολογικό πρότυπο της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (Usual Interstitial Pneumonia, UIP). Στο παρελθόν η θεραπεία κατευθυνόταν στην ελαχιστοποίηση της φλεγμονής και επιβράδυνση της μετατροπής της φλεγμονής σε ίνωση. Όμως, η υποκείμενη βλάβη στην IPF μπορεί να είναι περισσότερο ινωτική παρά φλεγμονώδης, εξηγώντας γιατί λίγοι ασθενείς ανταποκρίνονται στις αντιφλεγμονώδεις θεραπείες με αποτέλεσμα η πρόγνωση να παραμένει πτωχή.^{1,2}

Καμιά θεραπεία δεν έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της και η αντιμετώπιση, γενικά, περιλαμβάνει τον συνδυασμό υποστηρικτικής αγωγής (π.χ. οξυγονοθεραπεία, πνευμονική αποκατάσταση), την αναγνώριση και θεραπεία της τυχόν συννοσηρότητας, την εκτίμηση της πιθανότητας για μεταμόσχευση πνευμόνων και τέλος τη συμμετοχή σε κλινικές μελέτες για τη δοκιμή νέων φαρμάκων.^{1,3} Η υποστηρικτική αγωγή μπορεί να είναι προτιμητέα ως μοναδική θεραπευτική επιλογή για αρκετούς ασθενείς δεδομένης της έλλειψης αποτελεσματικής αγωγής. Παράγοντες όπως η πιρφενιδόνη δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά δεν υπάρχει επαρκής απόδειξη περί αυτού ώστε να δικαιολογήσει τη γενικευμένη χρήση της, επί του παρόντος.^{3,4} Η πρόληψη της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και των επανειλημμένων μικροεισροφίσεων μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου. Άλλοι παράγοντες (π.χ. αντιπηκτικά,⁵ κολχικίνη,⁶ κυκλοφωσφαμίδη,⁷ αναστολείς των υποδοχέων της ενδοθελίνης,⁸ ιντερφερόνη γάμμα-1β,⁹ μεθοτρεξάτη,¹⁰ κυκλοσπορίνη,¹¹ πενικιλλαμίνη,¹² ιματινίμπη,¹³ ετανερσέπτη,¹⁴ Ν-Ακετυλκυστεΐνη,¹⁵ συνδυασμός πρεδνιζόνης-αζαθειοπρίνης-Ν-Ακετυλκυστεΐνης^{16,17}), έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σε σειρές ασθενών ή στα πλαίσια κλινικών μελετών. Η διαδικασία της

ίνωσης οδώνεται από αναρίθμητους παράγοντες ανάπτυξης και από τα καθοδικά ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια. Δεν εκπλήσσει λοιπόν το γεγονός ότι πολλαπλά σηματοδοτικά μονοπάτια έχουν ανιχνευθεί ως δυνητικοί θεραπευτικοί στόχοι στην IPF.^{2,18} Όταν αξιολογήθηκε σε κλινική μελέτη ασθενών με IPF, η ιματινίμπη σε δόση 600 mg άπαξ ημερησίως για 96 εβδομάδες, δεν έδειξε σημαντικό όφελος σε σχέση με το placebo στο να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου ή την επιδείνωση των πνευμονικών δοκιμασιών.¹³

Η πιρφενιδόνη, που εγκρίθηκε στην Ιαπωνία το 2008 και στην Ευρώπη το 2011, είναι η μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για τους ασθενείς με IPF¹⁹⁻²¹ Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να εκθέσει τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα της εφαρμογής της νιντεδανίβης στη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης.

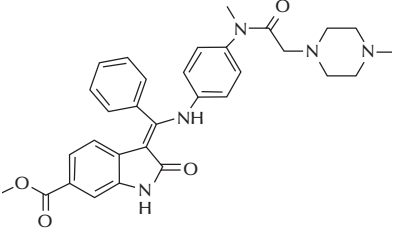
2. Φαρμακοκινητική

In vitro η νιντεδανίβη μεταβολίζεται ταχέως από τα ηπατοκύτταρα μέσω διάσπασης του εστέρος για να σχηματίσει τον μεταβολίτη BIBF-1202. Το BIBF-1202 ανιχνεύθηκε μαζί με το μητρικό σύμπλοκο, 15 min μετά τη χορήγηση της νιντεδανίβης με τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) για το BIBF-1202 να επιτυγχάνεται σε 2,5 h. Θεωρείται ότι η ταχεία εμφάνιση του μεταβολίτη επιτυγχάνεται από τον μεταβολισμό του κατά την πρώτη του δίοδο από το τοίχωμα του εντέρου. Η κύρια οδός της αποβολής του μεταβολίτη είναι διαμέσω του ήπατος και μέσω της απέκκρισης στα κόπρανα. Η απέκκριση στα ούρα είναι ελάχιστη.²² Ο ηπατικός μεταβολισμός της νιντεδανίβης είναι ανεξάρτητος του CYP450.^{23,24} Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου από κλινικές μελέτες σε κακοήθειες.

3. Προκλινικά δεδομένα

Η νιντεδανίβη, προτέρως γνωστή με τον κωδικό BIBF-1120, είναι μία από του στόματος χορηγούμενη 6-μεθοξυλκαρβονυλική-υποκατασταθείσα ινδολινόνη (παράγωγη της ινδολίνης), που δρα ως αναστολέας πολλαπλών υποδοχέων της κινάσης της τυροσίνης (πίν. 1). Είναι ένας ισχυ-

Πίνακας 1. Η ταυτότητα της νιντεδανίβης (BIBF-1120)

	Συστημική ονομασία	Εμπορική ονομασία	Οδοί χορήγησης	Χημικός τύπος	Μοριακή μάζα
	methyl(3Z)-3-[[4-(4-methyl[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino}phenyl)amino](phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxylate	Vargatef (Boehringer Ingelheim)	Από του στόματος και ενδοφλεβίως	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₄	539.6248 g/mol

ρός, από του στόματος χορηγούμενος, μικρομοριακός, ενδοκυττάριος αναστολέας του υποδοχέα των τυροσινικών κινάσων PDGF (R)-α και -β (IC₅₀ 59 και 65 nmol/L), VEGFR-1, -2 και -3 (IC₅₀s 13–34 nmol/L) και FGFR-1, -2 και -3 (IC₅₀s 37–108 nmol/L),²⁵ όπου IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration) είναι η αποτελεσματικότητα μιας ουσίας να αναστέλλει μία βιολογική ή βιοχημική αντίδραση. Δρα ανταγωνιστικά δεσμεύοντας τη θέση πρόσδεσης του ATP στον υποδοχέα στόχο της τυροσινικής κινάσης.²⁶ Η ακριβής κινητική της πρόσδεσης του υποδοχέα δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή, πάραυτα έχει αποδειχθεί ότι η νιντεδανίβη προκαλεί παρατεταμένη (>32 h) αναστολή της φωσφορυλίωσης του VEGFR-2.²⁵ Σε προκλινικά πειράματα ογκολογίας με αλλομοσχέυματα ανθρωπίνων όγκων, η νιντεδανίβη φάνηκε αποτελεσματική στη μείωση της ανάπτυξης του όγκου μέσω αναστολής της αγγειογένεσης.²⁷ Επί του παρόντος μόνο περιορισμένα δεδομένα έχουν δημοσιευθεί για τη δράση του BIBF στην ινογένεση είτε *in vitro*, είτε *in vivo* σε ζώα. Η κύρια δημοσιευμένη εργασία που αποτίμησε την αναστολή του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης στην ίνωση χρησιμοποιώντας ανάλογο της νιντεδανίβης το BIBF-1000, έδειξε ότι 50 mg BIBF-1000 ανά kg βάρους, όταν δοθεί και προφυλακτικά και θεραπευτικά, αναστέλλει την ανάπτυξη της ίνωσης (από μπλεομυκίνη) σε ποντίκια.²⁸ Αν και ο ακριβής ρόλος της αγγειογένεσης στην ινωτική διαδικασία είναι ακόμα υπό συζήτηση, αυξημένη αγγειογεννητική δραστηριότητα (δευτεροπαθής σε ανισορροπία των αγγειογεννητικών και αγγειοστατικών παραγόντων), παρατηρήθηκε στον ανθρώπινο ινωτικό πνευμονικό ιστό.²⁹ Οι PDGF και FGF δρουν συνεργικά για να επάγουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών

κυττάρων και συμβάλλουν στη στρατολόγηση περικυττάρων και τη σταθερότητα των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων.³⁰ Η πρώιμη χορήγηση αναστολέα του VEGFR-2 σε ποντίκια με ίνωση από μπλεομυκίνη, επάγει την ίνωση, τον σχηματισμό μικροαγγείων και αυξάνει τον αριθμό των φλεγμονωδών κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα.³¹ *In vitro* η νιντεδανίβη αναστέλλει τον από τους VEGF, PDGF, και FGF επαγόμενο πολλαπλασιασμό των τριών κυτταρικών τύπων που συνεισφέρουν στην αγγειογένεση: Ενδοθηλιακά κύτταρα, αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και περικύτταρα (EC₅₀ 10–79 nmol/L), όπου EC₅₀ (half maximal effective concentration) είναι η συγκέντρωση μιας ουσίας η οποία επάγει μια αντίδραση στο ήμισυ της απόστασης βασικής και μέγιστης συγκέντρωσης μετά από έκθεση συγκεκριμένου χρόνου σε αυτήν την ουσία. *In vivo* η νιντεδανίβη ελαττώνει την πυκνότητα των μικροαγγείων του όγκου.²⁶

4. Κλινικές μελέτες στον καρκίνο του πνεύμονα

Η νιντεδανίβη που πρόσφατα έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μελέτη φάσης III στην IPF.³² Αρχικά αναπτύχθηκε ως θεραπεία κατά του καρκίνου και δρα αναστέλλοντας ταυτόχρονα τρεις οικογένειες υποδοχέων που ενέχονται στην αγγειογένεση: Τον εκ των αιμοπεταλίων προερχόμενο παράγοντα ανάπτυξης (platelet derived growth factor, PDGF), τον αγγειακό ενδοθηλιακό παράγοντα ανάπτυξης (vascular endothelial growth factor, VEGF) και τον παράγοντα ανάπτυξης των ινοβλαστών (fibroblast growth factor, FGF).²⁵ Οι μονοί αναστολείς της αγγειογένεσης είχαν περιορισμένη επιτυχία στην κλινική πρά-

ξη λόγω της πληθώρας των αγγειογενετικών μονοπατιών. Οι πολυστοχεύοντες αναστολείς του υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης αναπτύχθηκαν με σκοπό να αντιμετωπίσουν αυτό ακριβώς το πρόβλημα.²⁶ Ο VEGF βρέθηκε να υπερεκφράζεται σε κύτταρα όγκων ως απάντηση στην ιστική υποξία και θεωρείται ότι αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων και ότι αναστέλλει την απόπτωση.^{33,34} Ο PDGF είναι ένας άλλος παράγοντας ανάπτυξης ο οποίος βρέθηκε ότι συμμετέχει στην παθογένεση διαφόρων νόσων που χαρακτηρίζονται από κυτταρικό πολλαπλασιασμό όπως οι όγκοι, ή η πνευμονική ίνωση στην οποία βρέθηκε ότι διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων καθώς και της ινογένεσης.^{33,35} Ο FGF αποδείχθηκε ότι επάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, των μυοϊνοβλαστών και ινοβλαστών και η έκφρασή του βρέθηκε να ακολουθεί τη μορφή της θετικής παλίνδρομης ρύθμισης (upregulation) στην IPF. Και οι τρεις, PDGF, VEGF και FGF, είναι σημαντικοί προϊνωτικοί μεσολαβητές για τους οποίους έχει φανεί ότι διαδραματίζουν ρόλο προωθώντας την ανάπτυξη ίνωσης.²⁸ Η νιντεδανίβη έχει ήδη αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες για διάφορες κακοήθειες, στοχεύοντας στη νεοαγγείωση, την απαραίτητη για την ανάπτυξη του όγκου και τη μετάσταση.^{26,36-42} Σε εξέλιξη βρίσκονται κλινικές μελέτες φάσης III στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (LUME-Lung 1 και 2, NCT00805194 και NCT 00806819, αντίστοιχα) και στον καρκίνο των ωοθηκών (LUME-Ovar1, NCT01015118). Η LUME-Lung 1 (Clinical Trial Identifier: NCT00805194) είναι μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης III που αξιολόγησε τη νιντεδανίβη και τη δοσεταξέλη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο μεταστατικό (σταδίου IIIB/IV ή υποτροπιάζοντα μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) μετά από προηγούμενη θεραπεία πρώτης γραμμής, σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη και placebo. Η μελέτη περιέλαβε 1314 ασθενείς στην Ευρώπη, Ασία και Νότια Αφρική,⁴³ που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 200 mg νιντεδανίβης δις ημερησίως και δοσεταξέλη 75 mg/m², άπαξ ημερησίως, για τρεις εβδομάδες (N=655) ή δοσεταξέλη και placebo (N=659).^{36,44,45}

5. Κλινικές μελέτες στην IPF

Η μελέτη TOMORROW ήταν 12μνη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II με ομάδα ελέγχου που λάμβανε placebo, η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τεσσάρων δοσολογικών σχημάτων νιντεδανίβης (50 mg άπαξ ημερησίως, 50 mg δις ημερησίως, 100 mg άπαξ ημερησίως, 150 mg δις ημερησίως) σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση.³² Συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 40 ετών στους οποίους τέθηκε η διάγνωση της IPF σε διάστημα μικρότερο των 5 ετών πριν από την ένταξή τους στη μελέτη. Οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν FVC > 50% και DLCO_{pred} 30-79% και PaO₂ > 55 mmHg. Έλαβαν σύγχρονη από του στόματος θεραπεία με πρεδνιζόνη (ή ανάλογα της) σε δόση < 15 mg, εάν ήταν σε σταθερή κατάσταση, 8 εβδομάδες πριν από την ένταξή τους στη μελέτη.³² Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ελάττωσης της FVC ενώ το δευτερεύον ήταν οι μεταβολές από τη βασική τιμή στις FVC, DLCO, SpO₂, TLC, την ικανότητα άσκησης, στις βαθμολογίες του SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire), στην επίπτωση των παροξύνσεων και στη συνολική θνησιμότητα. Η υψηλότερη δόση του BIBF-1120 επέφερε το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με το placebo, με το φάρμακο να μειώνει το ετήσιο ποσοστό ελάττωσης της πνευμονικής λειτουργίας κατά 68,4% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η μέγιστη δόση του BIBF-1120 συσχετίστηκε με μικρότερο ποσοστό ασθενών που εκδήλωσαν σημαντική μείωση της FVC (>10% ή >200 mL) σε σύγκριση με το placebo (23,8% έναντι 44%, P=0,004). Αντίθετα με το placebo το BIBF-1120 διατήρησε την ολική πνευμονική χωρητικότητα (-0,24 L vs 0,12 L, P<0,001). Η μέση αλλαγή από την αρχική τιμή της SpO₂ ήταν -0,2% για το BIBF-1120 και -1,3% για το placebo (P=0,02). Η υψηλότερη θεραπευτική δόση συσχετίστηκε επίσης με μικρότερο ποσοστό σημαντικού αποκορεσμού (>4% ελάττωση από τη βασική τιμή στην SpO₂ ηρεμίας) κατά τη διάρκεια της μελέτης, 3,6% για το BIBF-1120 σε σχέση με το placebo 11,0%, P=0,03. Το BIBF-1120 δεν είχε σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα στη DLCO και στην ικανότητα άσκησης σε σύγκριση με το placebo. Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιό-

τητα ζωής εκτιμήθηκε με το SGRQ και βρέθηκε να είναι σημαντικά βελτιωμένη με τις υψηλότερες δόσεις του BIBF σε σύγκριση με το placebo, με τη διαφορά να είναι εξαιρετικά σημαντική: μέση μεταβολή $-0,66$ μονάδες για το BIBF-1120 και $5,46$ μονάδες για το placebo, $P=0,007$. Το σημαντικό-τερο θεραπευτικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη βαθμολογία των συμπτωμάτων στο SGRQ: $9,6$ μονάδες βελτίωση με το BIBF-1120 σε σύγκριση με το placebo ($P=0,0028$).⁴⁶ Οι μέγιστες δοσολογίες του BIBF-1120 συσχετίστηκαν με σημαντική ελάττωση της επίπτωσης των παροξύνσεων σε σύγκριση με το placebo ($2,4$ έναντι $15,7$ ανά 100 έτη ασθενών, $P=0,02$). Οι δόσεις των 150 mg και 100 mg του BIBF-1120 συσχετίστηκαν με τάση για χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με το placebo ($P=0,04$ για τα 100 mg και $P=0,06$ για τα 150 mg). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ ομάδας ελέγχου και placebo.⁴⁷

Οι ερευνητές των κλινικών μελετών για την IPF είχαν να αντιμετωπίσουν σειρά προκλήσεων. Κατά πρώτον, η επιλογή των κύριων καταληκτικών σημείων (endpoints) παραμένει αμφισβητήσιμη.⁴⁸⁻⁵⁰ Υπάρχει όμως μια συνεχώς εξελισσόμενη συμφωνία μεταξύ των ερευνητών, υποστηριζόμενη από αυξανόμενο όγκο δεδομένων που λέει ότι η FVC είναι προγνωστικός παράγοντας για τη μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου και την επιβίωση.^{50,51} Επιπρόσθετα, πρόσφατη ανάλυση,³⁸ που χρησιμοποιεί δεδομένα από αρκετές δημοσιευμένες μελέτες για την IPF, έδειξε ότι η ελάχιστη κλινικά αξιολογη διαφορά στην FVC σε διάστημα 12 μηνών κυμαίνεται μεταξύ 2% και 6% . Η δεύτερη πρόκληση ήταν αυτή του χειρισμού των ελλιπών δεδομένων. Ενώ αυτό αποτελεί πρόβλημα για όλες τις κλινικές μελέτες, το συγκεκριμένο πρόβλημα μεγεθύνεται στην IPF λόγω της μεγάλης διάρκειας των μελετών και της προοδευτικής φύσης της νόσου, με αποτέλεσμα τα άτομα της μελέτης να πεθαίνουν ή να χειροτερεύουν σε τέτοιο βαθμό, ώστε να μη μπορούν να υποβληθούν σε σπιρομέτρηση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης TOMORROW ήταν ικανοποιητικά για τη Boehringer Ingelheim για να διενεργήσει δύο παράλληλες μελέτες φάσης III που αφορούν στη νιντεδανίβη στην IPF

στις NCT01335464 και NCT01335477. Οι μελέτες αυτές, με τις ονομασίες IMPULSIS I και II, είναι πανομοιότυπες μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων στις οποίες η νιντεδανίβη χορηγείτο στη δόση των 200 mg δις ημερησίως σε σύγκριση με placebo. Όπως και με τη μελέτη TOMORROW το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η ετήσια ελάττωση της FVC (εκφραζόμενη σε mL, σε διάστημα 52 εβδομάδων). Η συνολική στρατολόγηση ασθενών ήταν περίπου 550 άτομα σε κάθε μελέτη. Και οι δύο μελέτες άρχισαν τον Απρίλιο του 2011 και αναμένεται ότι η τελευταίες επισκέψεις ασθενών θα πραγματοποιηθούν στο τέλος του 2013 . Ελπίζεται ότι τα αποτελέσματα θα είναι διαθέσιμα χωρίς το 2014 .

Η μελέτη TOMORROW αντικατοπτρίζει μια σημαντική πρόοδο για τη θεραπεία της IPF. Συγκρινόμενα με άλλες θεραπευτικές μεθόδους συμπεριλαμβανομένων της χρήσης αντιοξειδωτικών παραγόντων όπως η Ν-ακετυλοκυστεΐνη και η πιρφενιδόνη, της μη ειδικής καταστολής της φλεγμονώδους αντίδρασης με συστηματικά χορηγούμενα κορτικοειδή, των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων όπως η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, της χρήσης αντιινωτικών παραγόντων όπως η ιντερφερόνη- γ - $1b$, των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης- 5 ή των αναστολέων των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, τα ευεργετικά αποτελέσματα της νιντεδανίβης φαίνεται να είναι πολύ καλύτερα, στον επιλεγέντα πληθυσμό.

6. Ασφάλεια

Η ασφάλεια της νιντεδανίβης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες κλιμακούμενης δόσης φάσης I για τη θεραπεία συμπαγών όγκων κατά τις οποίες χορηγήθηκαν δόσεις έως 500 mg την ημέρα.^{36,37,39-41,52-55} Έχει γίνει γενικά καλά ανοικτή στις κλινικές μελέτες. Παρότι άλλοι αντι-αγγειογεννητικοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με υπέρταση, κάτι τέτοιο δεν έχει αναφερθεί για τη νιντεδανίβη. Δεδομένα από τη μελέτη TOMORROW (To improve pulmOnaRy fibROsis With BIBF-1120) δείχνουν ότι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, ήταν διάρροια (27%), ναυτία ($14,5\%$) και έμετοι ($7,7\%$).³² Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων ασθενών και ελέγχου, αν και το ποσοστό διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερο (30,6%) στην ομάδα που λάμβανε 150 mg δις ημερησίως. Το ποσοστό των γαστρεντερικών παρενεργειών αυξανόταν με την αύξηση της δόσης της νιντεδανίβης, με ποσοστό 8,2% των ασθενών στο σκέλος της μέγιστης δόσης να αναφέρουν σοβαρή διάρροια, σε σύγκριση με ποσοστά 1,2% και 0% στα σκέλη των 50 mg δις ημερησίως και του placebo, αντίστοιχα. Μόνο 12 ασθενείς (σε όλα τα σκέλη) διέκοψαν το φάρμακο εξαιτίας της διάρροιας.

Αναστρέψιμη αύξηση των ηπατικών ενζύμων εμφανίσθηκε συχνότερα στους ασθενείς που λάμβαναν 300 mg νιντεδανίβης την ημέρα, σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν placebo. Μόνο εννέα ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων (τρεις φορές του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου), σε όλα τα υπό μελέτη σκέλη. Μόνο δύο ασθενείς χρειάστηκε να διακόψουν το φάρμακο λόγω ηπατοτοξικότητας και δεν υπήρξαν περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας εξαιτίας του φαρμάκου. Όλες οι ηπατικές δοκιμασίες επανήλθαν στις φυσιολογικές τιμές είτε ελαττώνοντας τη δόση, είτε διακόπτοντας τη νιντεδανίβη. Μελέτες ασφάλειας σε εξέλιξη περιλαμβάνουν επέκταση της μελέτης TOMORROW (NCT01170065) και μελέτη σε Ιάπωνες κατά την

οποία η νιντεδανίβη χορηγήθηκε μαζί με πιρφενιδόνη (NCT01417156).

7. Συμπεράσματα

Η IPF είναι εξουθενωτική, προοδευτική και πιθανώς θανατηφόρα νόσος. Ενθαρρυντικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η στόχευση των PDGFR, VEGFR και FGFR επιβραδύνει την ανάπτυξη της ίνωσης. Η πολλαπλή στόχευση των τριών αυτών μεσολαβητών από τον νεότερο αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης νιντεδανίβη, έχει δώσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε κλινικές μελέτες. Προκλινικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η από του στόματος, σε υψηλή δοσολογία χορηγούμενη νιντεδανίβη είναι δυνατόν να επιβραδύνει την εξέλιξη της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας και να μειώσει το ποσοστό των παροξύνσεων της νόσου σε ασθενείς με ήπια και μέτρια IPF. Ιδιαίτερως σε ασθενείς με χρόνια προοδευτική νόσο, η νιντεδανίβη βελτίωσε την ποιότητα της ζωής συγκρινόμενη με placebo και μάλιστα η χρήση της αποδείχθηκε ασφαλής. Αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα περισσότερων κλινικών μελετών. Η νιντεδανίβη θα αποτελέσει όπως και στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μια σημαντική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με IPF.

Βιβλιογραφία

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:788–824
2. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011, 378:1949–1961
3. Walter N, Collard HR, King TE Jr. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006, 3:330–338
4. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010, 35:821–829
5. Sode BF, Dahl M, Nielsen SF et al. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:1085–1092
6. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:1172–1178
7. Collard HR RJ, Douglas WW, Schwarz MI et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004, 125:2169
8. King TE Jr, Brown KK, Raghu G et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:92–99
9. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009, 374:222–228
10. Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci* 1990, 299:153–157
11. Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P et al. Efficacy of cyclosporine to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993, 12:909–914
12. Selman M CG, Salas J, Padilla RP et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998, 114:507

13. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:604–610
14. Raghu G, Brown KK, Costabel U et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:948–955
15. Behr J, Degenkolb B, Krombach F et al. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: effects of N-acetylcysteine. *Eur Respir J* 2002, 19:906–911
16. Davies HR, Richeldi L, Walters EH. *Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD003134
17. Luppi F, Cerri S, Beghe B et al. Corticosteroid and immunomodulatory agents in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2004, 98:1035–1044
18. Datta A, Scotton CJ, Chambers RC. Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol* 2011, 163:141–172
19. Maher TM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs Today (Barc)* 2010, 46:473–482
20. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F et al. *Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD003134
21. Bouros D. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011, 377:1727–1729
22. Stopfer P, Rathgen K, Bischoff D et al. Pharmacokinetics and metabolism of BIBF-1120 after oral dosing to healthy male volunteers. *Xenobiotica* 2011, 41:297–311
23. Gori B, Ricciardi S, Fulvi A et al. New oral multitargeted antiangiogenics in non-small-cell lung cancer treatment. *Future Oncol* 2012, 8:559–573
24. Gori B, Ricciardi S, Fulvi A et al. New antiangiogenics in non-small cell lung cancer treatment: Vargatef (BIBF-1120) and beyond. *Ther Clin Risk Manag* 2011, 7:429–440
25. Roth GJ, Heckel A, Colbatzky F et al. Design, synthesis, and evaluation of indolinones as triple angiokinase inhibitors and the discovery of a highly specific 6-methoxycarbonyl-substituted indolinone (BIBF-1120). *J Med Chem* 2009, 52:4466–4480
26. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M et al. BIBF-1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008, 68:4774–4782
27. Taeger J, Moser C, Hellerbrand C et al. Targeting FGFR/PDGFR/VEGFR impairs tumor growth, angiogenesis, and metastasis by effects on tumor cells, endothelial cells, and pericytes in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2011, 10:2157–2167
28. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F et al. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J* 2007, 29:976–985
29. Keane MP, Arenberg DA, Lynch JP et al. The CXC chemokines, IL-8 and IP-10, regulate angiogenic activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1997, 159:1437–1443
30. Nissen LJ, Cao R, Hedlund EM et al. Angiogenic factors FGF2 and PDGF-BB synergistically promote murine tumor neovascularization and metastasis. *J Clin Invest* 2007, 117:2766–2777
31. Hamada N, Kuwano K, Yamada M et al. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *J Immunol* 2005, 175:1224–1231
32. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011, 365:1079–1087
33. Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis* 2010, 13:1–14
34. Inoue Y, King TE Jr, Barker E et al. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166:765–773
35. Lo Re S, Lecocq M, Uwambayinema F et al. Platelet-derived growth factor-producing CD4+Foxp3+regulatory T lymphocytes promote lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:1270–1281
36. Dimitroulis IA. LUME-1. A multicenter phase III trial comparing BIBF-1120 plus docetaxel vs BIBF-1120 plus placebo in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. Data on file, 2012
37. Doebele RC, Conkling P, Traynor AM et al. A phase I, open-label dose-escalation study of continuous treatment with BIBF-1120 in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012, 23:2094–2102
38. du Bois A, Huober J, Stopfer P et al. A phase I open-label dose-escalation study of oral BIBF-1120 combined with standard paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gynecological malignancies. *Ann Oncol* 2010, 21:370–375
39. Ellis PM, Kaiser R, Zhao Y et al. Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF-1120, a triple angiokinase inhibitor, and pemetrexed in pretreated non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2010, 16:2881–2889
40. Kropff M, Kienast J, Bisping G et al. An open-label dose-escalation study of BIBF-1120 in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Anticancer Res* 2009, 29:4233–4238
41. Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF-1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29:3798–3804
42. Santos ES, Gomez JE, Raez LE. Targeting angiogenesis from multiple pathways simultaneously: BIBF-1120, an investigational novel triple angiokinase inhibitor. *Invest New Drugs* 2012, 30:1261–1269
43. ClinicalTrials.gov. LUME-Lung 1: BIBF-1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00805194?show_loc=Y#locn
44. Reck M. Nintedanib (BIBF-1120)+ docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double blind phase 3 trial. Oral Presentation (Abstract#LBA8011) at American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 3, 2013
45. Reck M. LUME-Lung 1: Nintedanib*plus chemotherapy extends the life of lung cancer patients with adenocarcinoma. http://www.boehringer-ingenheim.com/news/news_releases/press_releases/2013/03_june_2013_oncologyhtml. Last accessed July 13, 2013
46. Brown KK RL CU, Flaherty KR, Kim D et al, on behalf of the TOMORROW trial investigators. Treatment of IPF with the tyrosine kinase inhibitor BIBF-1120: Patient-reported out-

- comes in the tomorrow trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185(A3634)
47. Safety and efficacy of BIBF-1120 at high dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis patients. ClinicalTrials.gov Identifier:NCT 01335464, 2012
48. Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:1044–1048
49. Wells AU, Behr J, Costabel U et al. Hot of the breath: mortality as a primary end-point in IPF treatment trials: the best is the enemy of the good. *Thorax* 2012, 67:938–940
50. du Bois RM NS, Richeldi L, Schwarz MI et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 186:712–715
51. du Bois RM, Weycker D, Albera C et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:459–466
52. Bouche O, Maindrault-Goebel F, Ducreux M et al. Phase II trial of weekly alternating sequential BIBF-1120 and afatinib for advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2011, 31:2271–2281
53. Mross K, Stefanic M, Gmehling D et al. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF-1120 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2010, 16:311–319
54. Okamoto I, Kaneda H, Satoh T et al. Phase I safety, pharmacokinetic and biomarker study of BIBF-1120, an oral triple tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Mol Cancer Ther* 2010, 9:2825–2533
55. Reck M, Kaiser R, Eschbach C, Stefanic M et al. A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF-1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011, 22:1374–1381
-

Ιατρική 2013, 102(5-6):323-335

Iatriki 2013, 102(5-6):323-335

Εξωγενείς ή περιβαλλοντικοί παράγοντες καρκινογένεσης στον άνθρωπο

Ποσοτικοί υπολογισμοί, εκτίμηση κινδύνου και διαχρονικές τάσεις

Θ. Βλαχογιάννη, Αθ. Βαλαβανίδης

Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι εξωγενείς ή περιβαλλοντικοί παράγοντες έχει τεκμηριωθεί από πολυάριθμες έρευνες ότι αποτελούν πρωτογενείς αιτίες για την πρόκληση κακοήθων νεοπλασιών στον άνθρωπο. Η ποσοτική εκτίμηση κινδύνου έχει τεκμηριωθεί επιστημονικά και τα μέτρα πρόληψης που θα μειώσουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από διάφορους τύπους καρκίνου. Μετά από πολλές μελέτες, οι παράγοντες που αναφέρονται στον «τρόπο ζωής» (lifestyle factors) σε σχέση με τις τεχνολογικές εξελίξεις του βιομηχανικού πολιτισμού (factors of industrial civilization) έχουν μεγαλύτερη σπουδαιότητα για την πρόκληση καρκινογένεσης. Ο καπνός του τσιγάρου, η διατροφή, τα αλκοολούχα ποτά, το εργασιακό περιβάλλον, οι μολύνσεις από ιούς, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και τις ιοντίζουσες ακτινοβολίες, η παχυσαρκία, η έλλειψη φυσικής άσκησης και η ρύπανση του περιβάλλοντος είναι οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου. Στην ανασκόπηση αυτή περιγράφονται οι ποσοτικές εκτιμήσεις κινδύνου για κακοήθεις νεοπλασίες, η πορεία των ερευνών και τα στατιστικά δεδομένα, κυρίως για τις ανεπτυγμένες βιομηχανικές χώρες. Περιγράφονται επίσης οι τάσεις μείωσης των τελευταίων δεκαετιών της θνησιμότητας από καρκίνο με ενημερωτικές εκστρατείες για το κάπνισμα και τη διατροφή, καθώς και η επιβίωση καρκινοπαθών μετά από έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αγωγή.

Λέξεις ευρετηρίου Κακοήθεις νεοπλασίες, τύποι καρκίνου, εξωγενείς ή περιβαλλοντικοί παράγοντες, διαχρονικές τάσεις, εκτίμηση κινδύνου.

Αλληλογραφία: Αθ. Βαλαβανίδης, Αγίας Σοφίας 26, 171 23 Νέα Σμύρνη
e-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

Extrinsic or environmental factors of carcinogenesis in humans

Quantitative estimates, risk assessment and time trends

Th. Vlachogianni, Ath. Valavanidis

Department of Chemistry, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Extrinsic or environmental factors of carcinogenesis to humans have been studied for decades and their quantitative contribution has been established. Quantitative risk assessment for environmental factors of cancer has been based on scientific facts and systematic analysis of statistical data. The present knowledge supports efforts to inform and educate the public for cancer prevention and decrease in the incident and mortality from various types of malignant neoplasms. Studies in the last decades established that the lifestyle factors (smoking, diet, etc) are more important in cancer diseases than the “fruits” of industrial civilization. Smoking, diet, alcohol intake, occupational environment, viral infections, exposure to sunlight, obesity, lack of physical activity, environmental pollution, are the most important factors for carcinogenicity to humans. In this review we present the statistical and scientific facts for the quantitative risk assessment of the environmental or extrinsic factors that cause cancer to humans, mainly in industrialized countries. Also we present the statistical evidence for substantial decrease in the rates of mortality from cancer as a result of educative campaigns for the cessation of smoking and better diet, as well as the survival of cancer patients after timely screening and therapeutic intervention.

Key words Malignant neoplasms, types of cancer, extrinsic-environmental factors, time trends, risk assessment.

Corresponding author: Ath. Valavanidis, 26 Agias Sofias street, GR-171 23 Nea Smyrni, Athens, Greece
e-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Η ανάπτυξη κακοήθων όγκων στον άνθρωπο είναι αποτέλεσμα βιοχημικών διεργασιών οι οποίες εξελίσσονται στο κυτταρικό περιβάλλον για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στα φυσιολογικά κύτταρα υπάρχει ισορροπημένη αλληλεπίδραση διαφόρων εξωκυτταρικών και ενδοκυτταρικών παραγόντων που προάγουν ή αναστέλλουν την ανάπτυξή τους.

Κατά την πορεία της καρκινογένεσης επέρχεται μετάλλαξη του κυτταρικού γονιδιώματος που προκαλεί αποδιοργάνωση της λειτουργίας του, οδηγώντας σε απώλεια της ικανότητας ελεγχόμενου πολλαπλασιασμού. Η εξαλλαγή του φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό είναι αποτέλεσμα γενετικών μεταλλάξεων.¹⁻³

Τις τελευταίες δεκαετίες η μοριακή βιολογία του καρκίνου έχει επικεντρωθεί στην πορεία της καρκινογένεσης για τρία κυρίως στάδια: έναρξη (initiation), προαγωγή (promotion) και μετεξέλιξη (progression). Ενδογενείς και εξωγενείς καρκινογόνοι παράγοντες έχουν τεκμηριωθεί επιστημονικά για τον ρόλο τους στην έναρξη και προαγωγή της καρκινογένεσης.

Κατά την πορεία της καρκινογένεσης ενεργοποιούνται ογκογονίδια και ογκο-κατασταλτικά γονίδια, καθώς και ενζυμικοί επιδιορθωτικοί μηχανισμοί. Επίσης, ενεργοποιούνται αυξητικοί παράγοντες (growth factors), μεταγραφικοί παράγοντες (transcription factors) και μόρια μεταγωγής σήματος (signal transduction). Ορισμένα κύτταρα λαμβάνουν «πλεονέκτημα ανάπτυξης» και οδηγούνται σε «σιωπηρή προκαρκινική» κατάσταση. Τελικά με πρόσθετες γενετικές μεταλλάξεις (χρονικά ακαθόριστη, «λανθάνουσα περίοδος») τα κύτταρα αυτά καθίστανται «επιθετικά» και εξελίσσονται σε κακοήθεις όγκους (καρκίνοι). Η πολυσταδιακή διεργασία της καρκινογένεσης τεκμηριώνεται από επιδημιολογικές έρευνες στον άνθρωπο και από *in vivo* και *in vitro* μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων και πειραματόζωα.

Οι επιστήμονες έχουν αναγνωρίσει μέχρι τώρα περισσότερα από 200 διαφορετικά είδη κακοήθων νεοπλασιών στον άνθρωπο που χωρίζονται σε καρκινώματα, σαρκώματα, και λευχαιμίες ή λεμφώματα.⁴⁻⁷

2. Νοσηρότητα και θνησιμότητα από κακοήθεις νεοπλασίες και άλλα νοσήματα σε παγκόσμια κλίμακα

Οι κακοήθεις νεοπλασίες (ΚΝ) είναι μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμια κλίμακα αντιπροσωπεύοντας το 13% όλων των θανάτων το 2008. Από τα στατιστικά δεδομένα που συγκεντρώνει το σύστημα GLOBOCAN πιστοποιήθηκαν (2008) 12,7 εκατομμύρια νέων περιπτώσεων καρκίνου (επίπτωση) και 7,6 εκατ. θανάτων (θνησιμότητα) σε διεθνή κλίμακα. Το 56% των νέων περιπτώσεων καρκίνου και το 64% των θανάτων συνέβησαν στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες. Μεταξύ των διαφόρων τύπων καρκίνου οι πλέον θανατηφόροι είναι ο καρκίνος του πνεύμονα στους άνδρες (17% των περιπτώσεων διάγνωσης και 23% του συνόλου των θανάτων από ΚΝ) και ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες (23% των νέων περιπτώσεων και 14% του συνόλου των θανάτων από ΚΝ).^{8,9}

Η διάγνωση των κακοήθων νεοπλασιών είναι τις τελευταίες δεκαετίες σημαντικός παράγοντας για να εφαρμοσθούν ιατρικές και φαρμακολογικές παρεμβάσεις οι οποίες σε πολλές περιπτώσεις μειώνουν δραστικά τη θνησιμότητα. Οι κυριότερες νέες περιπτώσεις καρκίνου το 2008 ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (1,61 εκατ., 12,7%), ο καρκίνος του μαστού (1,38 εκατ., 10,9%) και οι καρκίνοι του παχέος εντέρου και του ορθού (1,23 εκατ., 9,7%). Οι πλέον θανατηφόροι καρκίνοι είναι κατά σειρά ο καρκίνος του πνεύμονα (1,38 εκατ. θάνατοι, 18,2% του συνόλου από ΚΝ), ο καρκίνος του στομάχου (738.000, 9,7%) και ο καρκίνος του ήπατος (696.000, 9,2%).¹⁰

Τις τελευταίες δεκαετίες οι κακοήθεις νεοπλασίες είναι η δεύτερη σημαντικότερη αιτία θνησιμότητας στον άνθρωπο στις ανεπτυγμένες βιομηχανικά χώρες, μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Το γεγονός αυτό είναι, μερικώς, αποτέλεσμα της σημαντικής αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και της δραματικής μείωσης των λοιμωδών και μολυσματικών ασθενειών. Οι διεθνείς στατιστικές δείχνουν ότι το 2010 σημειώθηκαν 52,8 εκατ. θάνατοι σε παγκόσμιο επίπεδο. Τα καρδιαγγειακά

νοσήματα (ισχαιμική καρδιοπάθεια, εγκεφαλικά επεισόδια) ήταν υπεύθυνα για 12,9 εκατ. θανάτους το 2010 (~25%), ενώ 8 εκατ. άτομα πέθαναν από διάφορους τύπους καρκίνου (~17%) και 5,1 εκατ. από ατυχήματα (9,6%, σημειώθηκε μεγάλη αύξηση λόγω των 1,3 εκατ. θανάτων από τροχαία ατυχήματα). Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού ευθύνονταν για 2,8 εκατ. θανάτους, ενώ τον ίδιο χρόνο πέθαναν 1,5 εκατ. άτομα από HIV/AIDS.^{11,12}

Οι θάνατοι από διαβήτη αυξήθηκαν δραματικά σε 1,3 εκατ. λόγω αυξημένου κινδύνου θανάτου από ηπατική και νεφρική νόσο, πνευμονία, άλλες λοιμώξεις και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Την τελευταία δεκαετία έχει επιτευχθεί η αποτελεσματική θεραπεία ασθενειών που οφείλονται σε βακτήρια και παράσιτα. Το 2010 σημειώθηκε αύξηση των θανάτων από φυματίωση. Η φυματίωση προκάλεσε τον πρόωρο θάνατο σε περισσότερους από 100 εκατομμύρια ανθρώπους στον 20ό αιώνα, και παρά τις πρόσφατες ιατρικές εξελίξεις εξακολουθεί να προκαλεί τον θάνατο σε περίπου 1,5 εκατ. άτομα ετησίως. Η ελονοσία είναι ένα σημαντικό παρασιτικό νόσημα, με 300 εκατομμύρια ανθρώπων σε ολόκληρο τον κόσμο να μολύνονται κάθε χρόνο. Η θνησιμότητα όμως μειώθηκε δραστικά από 2 εκατ. πριν από μερικά χρόνια (ιδιαίτερα σε παιδιά των χωρών του Τρίτου Κόσμου) σε 1,17 εκατ. μετά από συντονισμένη παγκόσμια εκστρατεία, προληπτικά μέτρα και φαρμακευτική αγωγή.^{13,14}

3. Εξωγενείς ή περιβαλλοντικοί παράγοντες καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Εκτιμήσεις κινδύνου

Από τη δεκαετία του 1970, ειδικοί στην επιδημιολογία των κακοήθων νεοπλασμάτων προσπάθησαν να εκτιμήσουν τη συνεισφορά των εξωγενών ή περιβαλλοντικών παραγόντων στην πρόκληση καρκίνου στον άνθρωπο. Μέχρι τότε ήταν αρκετά διαδεδομένη η διαμάχη ανάμεσα στους επιστήμονες για τον ρόλο των επαγγελματικών καρκίνων και της ρύπανσης του περιβάλλοντος. Είναι η εποχή της αφύπνισης για τα περιβαλλοντικά προβλήματα των βιομηχανικών εκπομπών, τη ρύπανση των εσωτερικών εγκαταστάσεων, τις βιομηχανικές καρκινογόνες χη-

μικές ουσίες (αμίαντος, βινυλοχλωρίδιο, βαρέα μέταλλα, κ.λπ.).¹⁵⁻¹⁷

Αναμφίβολα συνέβαλαν και οι διαχρονικές τάσεις –από το 1960 και μετά– της νοσηρότητας και θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες που ήταν αυξητικές και εξαιρετικά ανησυχητικές. Καθιερώθηκαν διαγνωστικές εξετάσεις σε ανεπτυγμένες χώρες, και οι διαγνωστικές μέθοδοι βελτιώθηκαν σημαντικά για μεγάλο αριθμό καρκίνων. Το βασικό ερώτημα που εξελίχθηκε σε διαμάχη ήταν εάν οι αυξήσεις αυτές για τους διαφόρους τύπους καρκίνου είναι «αποτελέσματα του τεχνολογικού πολιτισμού» ή «μεταβολές στον τρόπο ζωής». Μερικοί επιστήμονες προτίμησαν τις θεωρίες συνωμοσίας των βιομηχανιών και των χημικών εταιρειών.¹⁸⁻²⁰ Αναλυτική παρουσίαση της διαμάχης των επιστημόνων και της αντίστοιχης βιβλιογραφίας υπάρχει στο βιβλίο «Περιβάλλον και Κακοήθεις Νεοπλασίες».²¹

Στις δεκαετίες 1960–1970 επικρατούσε η διαδεδομένη εντύπωση ότι η περιβαλλοντική ρύπανση και οι καρκινογόνες ουσίες του εργασιακού περιβάλλοντος είχαν πρωταρχικό ρόλο στην πρόκληση καρκίνου στον άνθρωπο, σε αντίθεση με τον ρόλο του καπνίσματος, της διατροφής, της παχυσαρκίας και τις ορμονικές μεταβολές που συνδέονται με τον «τρόπο ζωής»– “lifestyle”. Στη διαμάχη έλαβαν μέρος και οι γνωστοί επιδημιολόγοι του καρκίνου Higginson, Muir και Munoz, οι οποίοι στηρίχθηκαν σε επιστημονικά δεδομένα και κατέταξαν τους παράγοντες με ποσοστά επικινδυνότητας.

Ο John Higginson (πρώτος διευθυντής του IARC, International Agency for Research on Cancer, Lyon, Γαλλία) και οι συνεργάτες του επικέντρωσαν την προσοχή τους στη διατροφή και τον καπνό του τσιγάρου ως βασικές αιτίες καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Επίσης, ποσοτική ταξινόμηση των αιτιών καρκίνου πραγματοποίησαν οι Ernst Wynder (πρωτοποριακή έρευνα για τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα από το κάπνισμα) και Gio Batta Gori (διευθυντής του National Cancer Institute στις ΗΠΑ), και σε αρκετές ανασκοπήσεις επικεντρώθηκαν σε στατιστικές έρευνες για τις κυριότερες πρωταρχικές αιτίες καρκίνου στον άνθρωπο (πίν. 1).²²⁻²⁴

Από τον πίνακα 1 βλέπουμε ότι, με τις γνώσεις των τελευταίων δεκαετιών για τους κυριότερους παράγοντες πρόκλησης καρκίνου στον άνθρωπο, υπήρχαν ατέλειες εντοπισμού και ποσοτικής συσχέτισης κινδύνου των αιτιών για τους διαφόρους τύπους καρκίνου. Οι παράγοντες που απουσιάζουν είναι οι ιοί, οι ορμονικές μεταβολές, η παχυσαρκία, η έλλειψη φυσικής άσκησης, η ρύπανση εσωτερικών χώρων σε οικίες με ανοιχτές εστίες μαγειρέματος, το παθητικό κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση εισπνεόμενων σωματιδίων στις πόλεις, καθώς και ο ρόλος της μειωμένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και της υψηλής κατανάλωσης κρέατος. Επίσης, από τις έρευνες γίνεται προφανές ότι υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών για ορισμένους τύπους καρκίνου.

Το 1981 το Office of Technology Assessment (Κογκρέσο των ΗΠΑ) ανέθεσε έρευνα στον διάσημο επιδημιολόγο του καρκίνου Richard Doll (και συνεργάτες του, μεταξύ των οποίων και ο Richard Peto) του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης, με την επιστημονική υποστήριξη επιτροπής διάσημων επιδημιολόγων των ΗΠΑ.²⁵ Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν στατιστικές θνησιμότητας και επίπτωσης των ΗΠΑ για διαφόρους τύπους καρκίνου στην περίοδο 1933–1978. Η μελέτη αυτή θεωρείται μέχρι σήμερα μια διεισδυτική προσέγγιση της ποσοτικής εκτίμησης παραγόντων πρόκλησης διαφόρων τύπων καρκίνου στον άνθρωπο

από περιβαλλοντικούς παράγοντες.^{26,27} Τα κύρια συμπεράσματα της έρευνας για την ποσοτική εκτίμηση παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Στον πίνακα 2 βλέπουμε μια λεπτομερέστερη εκτίμηση κινδύνου και ενδιαφέρουσες περιπτώσεις για ορισμένους παράγοντες σε σχέση με παλαιότερες εκτιμήσεις. Η διατροφή και το κάπνισμα παραμένουν οι πλέον σημαντικοί παράγοντες και συμβάλλουν στο 65–70% των διαφόρων τύπων καρκίνου. Η εκτίμηση αυτή επιβεβαιώθηκε και αυξήθηκε κατά 5% σε νεότερες έρευνες. Το αναπαραγωγικό σύστημα και η σεξουαλική συμπεριφορά που συσχετίζεται με ορμονικές μεταβολές, καθώς και οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (από ιούς ή βακτήρια), αποτελούν πλέον σημαντικούς παράγοντες. Το εργασιακό περιβάλλον με 4–5% καταλαμβάνει τη σωστή ταξινόμηση, σε αντίθεση με τις εσφαλμένες εκτιμήσεις και διαμάχες των τελευταίων δεκαετιών. Επικυρώνεται η σημασία των οιοσπνευματώδων ποτών αλλά και η σημασία της αιθυλικής αλκοόλης στη συνεργική της δράση για φλεγμονές και επαύξηση του κινδύνου για καρκίνο ήπατος, μαστού, στοματικής κοιλότητας και οισοφάγου. Η ρύπανση του περιβάλλοντος και τα βιομηχανικά προϊόντα καταλαμβάνουν 2% και 1% αντίστοιχα, αρκετά χαμηλότερα από ό,τι πιστευόνταν στη δεκαετία του 1970. Για τα πρόσθετα τροφίμων, η εκτίμηση της αρνητικής επίπτωσης ήταν επίσης προφητική. Τα αντιοξειδωτικά, τα βιταμινού-

Πίνακας 1. Ποσοτική εκτίμηση για εξωγενείς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες πρόκλησης καρκίνου στον άνθρωπο (για άνδρες και γυναίκες)²¹

Αιτίες καρκίνου	Higginson et al ¹⁵ (%)	Wynder et al ¹⁶ (%)	Παρατηρήσεις
Διατροφή	30 (Α), 63 (Γ) Μέσος όρος: 46%	40 (Α), 57 (Γ) 48%	Μεγάλη κατανάλωση λιπαρών, κρέατος, άλατος, τηγανισμένων, αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, έλλειψη φρούτων & λαχανικών
Κάπνισμα	30 (Α), 7 (Γ)	28 (Α), 8 (Γ)	Τσιγάρα, πούρα, καπνός
Οιοσπνευματώδη	5 (Α), 3 (Γ)	4 (Α), 1 (Γ)	Κρασί, αλκοολούχα ποτά
Εργασιακό περιβάλλον	6 (Α), 2 (Γ)	4 (Α), 2 (Γ)	Καρκινογόνες ουσίες
Ηλιακή ακτινοβολία	10 (Α), 10 (Γ)	8 (Α), 8 (Γ)	Κακόηθες μελάνωμα
Ιοντίζουσες ακτινοβολίες	1 (Α), 1 (Γ)	8 (Α), 8 (Γ)	Ραδιενέργεια, ακτίνες-Χ
Κληρονομικότητα	2 (Α), 2 (Γ)	16 (Α), 20 (Γ)	Γονίδια με προδιάθεση στην καρκινογένεση
Ιατρογενείς παράγοντες	1 (Α), 1 (Γ)	–	Ιατρικές επεμβάσεις, φαρμακευτικές ουσίες
Ορμόνες	–	4 (Γ)	Καρκίνος μαστού, γεννητικών οργάνων
Άγνωστες αιτίες	2 (Α), 2 (Γ)	16 (Α), 20 (Γ)	

A: άνδρες, Γ: γυναίκες

Πίνακας 2. Ποσοστά θνησιμότητας (%) από διάφορα είδη καρκίνου στον άνθρωπο σε σχέση με τους σημαντικότερους εξωγενείς παράγοντες

Παράγοντες πρόκλησης κακοήθων νεοπλασμάτων	Ποσοστά θνησιμότητας (%) από κακοήγη νεοπλασμάτα (μέσος όρος και όρια εκτίμησης, %)
Διατροφή (σύνολο διατροφικών υλικών, φρούτα, λαχανικά, κόκκινο κρέας, ζωικά λίπη, αλατισμένα, καπνιστά, κ.λπ.)	35% (10–70) ανάλογα με το φύλο και τις διατροφικές συνήθειες
Κάπνισμα (όλα τα προϊόντα καπνού)	30 (25–40)
Αναπαραγωγικό σύστημα και σεξουαλική συμπεριφορά (ορμονικές μεταβολές, ιογενείς λοιμώξεις)	7 (1–13)
Εργασιακό περιβάλλον (εκθέσεις σε καρκινογόνες ουσίες, κ.λπ.)	4 (2–8)
Οινοπνευματώδη ποτά	3 (2–4)
Γεωφυσικοί παράγοντες (ηλιακή ακτινοβολία, ραδιενεργά πετρώματα και υλικά, ραδόνιο)	3 (2–4)
Ρύπανση περιβάλλοντος (αέρας, νερά, έδαφος)	2 (<1–5)
Φάρμακα και ιατρογενείς παράγοντες	1 (0,5–3)
Βιομηχανικά προϊόντα (φυτοφάρμακα, διαλύτες, κ.λπ.)	<1 (<1–2)
Πρόσθετα τροφίμων (αντιοξειδωτικά, βιταμίνες, συντηρητικά τροφίμων)	–5, –2*
Λοιμώξεις (βακτήρια, ιοί)	10 (;) (1 – ;)
Άγνωστες αιτίες	; (;)

*Αρνητικό πρόσημο: Μείωση θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες

χα πρόσθετα, η αντιμετώπιση των μολύνσεων των τροφίμων με συντηρητικά, είναι παράγοντες προφύλαξης για στομαχικές φλεγμονές και δραστηκές οξυγονούχες ενώσεις (ελεύθερες ρίζες). Η υψηλή τεχνολογία απολύμανσης συσκευασμένων τροφίμων (ιδιαίτερα γάλακτος), η κατάψυξη ζωικών προϊόντων (χωρίς προσθήκη άλατος ή καπνίσματος) συνεισφέρουν στη βελτίωση της υγιεινής και στη δραματική μείωση του καρκίνου του στομάχου και του παχέος εντέρου.

Οι Doll και Peto τοποθετούν τις λοιμώξεις στο 10%, με ένα ερωτηματικό. Έχει μεγάλη αξία ότι προέβλεψαν, την εποχή εκείνη, τη μεγάλη σημασία των ιογενών λοιμώξεων στην πρόκληση καρκίνων. Σήμερα είναι γνωστός ο σημαντικός ρόλος των βιολογικών παραγόντων στην καρκινογένεση. Οι ερευνητές πλέον θεωρούν ότι οι ιογενείς λοιμώξεις είναι υπεύθυνες για το 10–12% των καρκίνων στον άνθρωπο.^{28,29}

Οι πιο γνωστοί ογκογόνοι ιοί είναι ορισμένα στελέχη των ιών των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus, HPV) που ευθύνονται για καρκίνους του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού και του στόματος, και οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C που προκαλούν καρκίνο του ήπατος. Ένας άλλος ιός που σχετίζεται με τον καρκίνο είναι ο ιός Epstein-Barr (Human Herpes Virus-4, HHV-4) για κακοήθειες του λεμφικού συστήμα-

τος. Το σάρκωμα Kaposi οφείλεται σε ανθρώπινους ερπητοϊούς (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, HHV-8). Οι λοιμώξεις από ιούς ευνοούν την πορεία της καρκινογένεσης, με επίδραση στο γενετικό υλικό του κυττάρου, προκαλώντας –μέσω αυξητικού παράγοντα– διαφοροποίηση, μετάλλαξη, ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Οι μηχανισμοί ογκογένεσης από ιούς διακρίνονται σε άμεσους και έμμεσους και συνδέονται από καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και μακροχρόνια φλεγμονή, η οποία παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της νεοπλασίας.³⁰

4. Εκτιμήσεις κινδύνου για κακοήθειες νεοπλασίες τα τελευταία 20 χρόνια

Η εκτίμηση κινδύνου (risk assessment) για κακοήθειες νεοπλασίες βελτιώθηκε σημαντικά με νέες ανακαλύψεις και συστηματικότερες επιδημιολογικές έρευνες. Το 1996 η Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Χάρβαρντ και το Harvard Center for Cancer Prevention ξεκίνησαν τις εκθέσεις για την πρόληψη του καρκίνου (Harvard Report on Cancer Prevention, Risk Index Working Group) καταγράφοντας τους κυριότερους παράγοντες και την εκτίμηση κινδύνου για το 80% των θανάτων από κακοήθειες νεοπλασίες στις ΗΠΑ, με τα στατιστικά δεδομένα της Surveillance Epidemiology

and End Results (SEER). Η πρώτη έκθεση το 1996 (πίν. 3) επικεντρώθηκε στις κυριότερες αιτίες, οι οποίες είναι παρόμοιες σε χώρες με ανεπτυγμένη οικονομική και βιομηχανική υποδομή και παρόμοιες διατροφικές και καπνιστικές συνήθειες.³¹⁻³⁴

Η διατροφή (την οποία επεξηγούν με την έννοια υψηλή κατανάλωση κρέατος, ζωικού λίπους, τηγανισμένων και αλατισμένων τροφίμων, και μειωμένη κατανάλωση φυτικών ελαίων, φρούτων, λαχανικών και ολικής άλεσης δημητριακών), η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, το μεγάλο μέγεθος σώματος (body size), η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα αποδεικνύεται ότι ξεπερνούν το 70% των παραγόντων πρόκλησης καρκίνων στον άνθρωπο. Η περιβαλλοντική ρύπανση, το εργασιακό περιβάλλον, οι εκθέσεις σε καρκινογόνες ουσίες και ιοντίζουσες ακτινοβολίες δεν ξεπερνούν το 10%.

Τα δεδομένα του πίνακα 3 έχουν τεκμηριωθεί με συστηματικό τρόπο, μετά από ανάλυση στατιστικών και επιστημονικών επιδημιολογικών ερευνών. Επιβεβαιώνονται οι παλαιότερες επιστημονικές εκτιμήσεις κινδύνου οι οποίες ανατρέπουν την εσφαλμένη εκτίμηση παλαιότερων δεκαετιών ότι ο βιομηχανικός πολιτισμός (περιβαλλοντική ρύπανση, καρκινογόνες συνθετικές ουσίες, υπολείμματα φυτοφαρμάκων, καύση αποβλήτων) και όχι ο «τρόπος ζωής» και οι καταναλωτικές συνήθειες (διατροφή, κάπνισμα, σεξουαλική συμπεριφορά, παχυσαρκία, οίνοπνευματώδη) είναι βασικές αιτίες καρκινογένεσης στον άνθρωπο.

Κατά καιρούς έχουν εμφανισθεί διάφορα δημοσιεύματα για τον κίνδυνο καρκινογένεσης από χωματερές, καύσεις τοξικών αποβλήτων, κεραίες

τηλεφωνικών γραμμών, καλώδια υψηλής τάσης, πυρηνικούς σταθμούς, κ.λπ. Σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχαν αρχικές ενδείξεις επικινδυνότητας σε περιορισμένης έκτασης επιδημιολογικές μελέτες, αλλά συστηματικότερες έρευνες εκτίμησαν το εύρος του κινδύνου για πραγματικές περιβαλλοντικές εκθέσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι εκθέσεις συνήθως είναι σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις και η επικινδυνότητα εκτιμάται σε χαμηλά ποσοστά και στα όρια του στατιστικού λάθους. Οι επιστήμονες πιστεύουν ότι όλες αυτές οι περιπτώσεις πρέπει να μελετηθούν με συστηματικές και τεκμηριωμένες έρευνες χωρίς όμως να παραγνωρίζονται οι βασικές αιτίες, οι οποίες είναι και οι πλέον ενδιαφέρουσες για την πρόληψη των κακοήθων νεοπλασιών.³⁵⁻³⁷

5. Πρόσφατες μελέτες για την εκτίμηση κινδύνου για κακοήθεις νεοπλασίες από τους κυριότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες

Την τελευταία δεκαετία έχουν προστεθεί και άλλες έρευνες για την ποσοτική εκτίμηση κινδύνου και τη συμβολή των διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων στην πρόκληση καρκίνου στον άνθρωπο. Το κάπνισμα, η διατροφή (πλούσια σε κόκκινο κρέας, λιπαρές ύλες, αλάτι, έλλειψη φρούτων και λαχανικών), η παχυσαρκία, η κατανάλωση αλκοόλ και οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου.

Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζονται επιστημονικές εργασίες που δημοσιεύθηκαν την περίοδο 2005–2013 που αναφέρονται στην εκτίμηση

Πίνακας 3. Ποσοτική εκτίμηση (%) των κυριότερων αιτιών καρκίνου στον άνθρωπο στις ΗΠΑ, και γενικά στις ανεπτυγμένες βιομηχανικές χώρες (για το 80% των πλέον σημαντικών τύπων καρκίνου)

Παράγοντας καρκίνου	Ποσοστό (%)	Παράγοντας καρκίνου	Ποσοστό (%)
Κάπνισμα	30	Κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, φτώχεια	3
Διατροφή/παχυσαρκία, κατανάλωση κρέατος vs φρούτων και λαχανικών	30	Κληρονομικότητα, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου	5
Καθιστική ζωή/Έλλειψη άσκησης	5	Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ	3
Εργασιακό περιβάλλον, καρκινογόνες ουσίες	5	Λοιμώδεις παράγοντες	5
Μέγεθος σώματος (body size)	5	Αναπαραγωγικοί παράγοντες, σεξουαλική συμπεριφορά	3
Περιβαλλοντική ρύπανση	2	Αλάτι/πρόσθετα τροφίμων/ρύποι	1
Ιοντίζουσα και ηλιακή ακτινοβολία	2	Ιατρογενείς παράγοντες και φάρμακα	1

ση του κινδύνου για κακοήθεις νεοπλασίες από τους κυριότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Οι Danaei et al από το Comparative Risk Assessment Collaborative Group (Cancers) (Harvard School of Public Health) παρουσιάζουν την εκτίμηση κινδύνου για εννέα κυριότερους παράγοντες καρκίνου στον άνθρωπο. Κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, οι οποίοι είναι οι κυριότεροι παράγοντες σε χώρες με χαμηλά ή μεσαία κατά κεφαλήν εισοδήματα. Κάπνισμα, αλκοόλ, παχυσαρκία και υψηλό σωματικό βάρος για χώρες με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα. Οι μολύνσεις από ιούς ανθρώπινων θηλωμάτων με σεξουαλική μετάδοση, βρέθηκαν να είναι παράγοντες υψηλού κινδύνου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες χωρών χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος.³⁸

Οι επαγγελματικοί καρκίνοι (πνεύμονα, ουροδόχου κύστεως, λευχαιμία, μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, μελάνωμα δέρματος, μελάνωμα ρινός, από καρκινογόνες ουσίες, όπως ορίζονται από την IARC για ομάδα 1 και 2A) σε χώρους εργασίας εκτιμήθηκε πρόσφατα από επιδημιολόγους της Μεγάλης Βρετανίας. Η εκτίμηση κινδύνου για το 2004 ήταν 6,7% για άνδρες (σε σχέση με το σύνολο των θανάτων από ΚΝ) και 1,5% για τις γυναίκες. Το 50% των επαγγελματικών καρκίνων οφείλονταν σε εκθέσεις στον αμίαντο, ενώ οι υπόλοιποι σε εκθέσεις σε σκόνη διοξειδίου του πυριτίου (SiO₂), καυσαέρια ντίζελ, ραδόνιο, κ.λπ.³⁹

Δύο σημαντικές έρευνες για τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου και το εργασιακό περιβάλλον προέρχονται από την Κίνα. Τα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά ενδιαφέροντα. Πρώτη αιτία καρκίνου οι ερευνητές βρήκαν ότι είναι οι χρόνιες λοιμώξεις στις οποίες οφείλονται το 29,4% των θανάτων από ΚΝ (31,7% στους άνδρες και 25,3% στις γυναίκες). Η εκτίμηση αυτή είναι μεγάλη έκπληξη. Η δεύτερη σημαντικότερη αιτία είναι το κάπνισμα, 22,6% για άνδρες και 5,0% για γυναίκες, και ακολουθούν: χαμηλή κατανάλωση φρούτων 13%, κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών 4,4%, χαμηλή κατανάλωση λαχανικών 3,6%, και επαγγελματικές εκθέσεις 2,7%. Οι υπόλοιπες αιτίες αναφέρονται σε περιβαλλοντικούς ρύπους, μειωμένη άσκηση, λήψη συνθετικών ορμονών και αναπαραγωγικούς παράγοντες, με ποσοστά μικρότερα του 1% για κάθε αιτία.⁴⁰

Για τους επαγγελματικούς καρκίνους στην Κίνα υπάρχει πρόσφατη ευρεία στατιστική ανάλυση δεδομένων. Το 2005 κατεγράφησαν 48.511 θάνατοι που θεωρήθηκαν ότι είχαν κύρια αιτία τις εκθέσεις σε καρκινογόνες ουσίες στους χώρους εργασίας. Σε σχέση με τον συνολικό αριθμό θανάτων από κακοήθεις νεοπλασίες στην Κίνα, οι επαγγελματικοί καρκίνοι αντιπροσωπεύουν το 3,1% για τους άνδρες και το 2,1% για τις γυναίκες. Οι κυριότεροι καρκινογόνοι παράγοντες που επισημάνθηκαν στην έρευνα ήταν οι ίνες αμιάντου (μεσοθηλίωμα), το βενζόλιο, κυρίως, και άλλες οργανικές αρωματικές ενώσεις (λευχαιμία), το ραδόνιο (καρκίνος πνεύμονα), οι αρωματικές αμίνες (καρκίνος ουροδόχου κύστεως), τα καυσαέρια ντίζελ, σκόνη διοξειδίου του πυριτίου (ορυχεία, οικοδομικές εργασίες), κ.λπ. (που προκαλούν επαγγελματικό καρκίνο του πνεύμονα).⁴¹

Οι κακοήθεις νεοπλασίες στην Ιαπωνία αποτελούν τον δεύτερο σημαντικότερο παράγοντα θνησιμότητας με ~30% των θανάτων, ενώ το 2005 στο 54% των ανδρών και στο 41% των γυναικών της χώρας διαγνώσθηκε κάποιος τύπος καρκίνου.⁴²

Πρόσφατως (2012) στην Ιαπωνία δημοσιεύθηκε μελέτη (Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan) για την εκτίμηση του κινδύνου από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, για διάφορους τύπους καρκίνου. Η έρευνα αφορούσε στο έτος 2005 και οι δύο πλέον σημαντικοί παράγοντες που αναγνωρίστηκαν ήταν το κάπνισμα (30% για επίπτωση και 34,4% για θνησιμότητα) και οι λοιμώδεις παράγοντες (23% για επίπτωση και 19,4% για θνησιμότητα) (πίν. 4).⁴³

Παρόμοιες έρευνες για τους σημαντικότερους κινδύνους καρκινογένεσης έχουν διεξαχθεί και σε άλλες χώρες. Στη Γαλλία η ποσοτική εκτίμηση κινδύνου θνησιμότητας από διάφορους τύπους καρκίνου έδειξε τα παρακάτω ποσοστά: Κάπνισμα 23,9% (33,4% στους άνδρες και 9,6% στις γυναίκες), κατανάλωση οινοπνευματωδών 6,9% (9,4% στους άνδρες και 3,0% στις γυναίκες), χρόνιες λοιμώξεις 3,7%. Οι επαγγελματικοί καρκίνοι στους άνδρες ήταν υπεύθυνοι για το 3,7% των θανάτων, ενώ η απουσία φυσικής άσκησης, η παχυσαρκία και η χρήση εξωγενών ορμονών ευθύνονταν για το 2–3% των θανάτων από κακοήθεις νεοπλασίες στις γυναίκες.⁴⁴

Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου κακοήθων νεοπλασμάτων και θνησιμότητα (Population attributable factor, PAF) (%) στην Ιαπωνία το 2005⁴³

Παράγοντες για κακοήθεις νεοπλασίες	Άνδρες, PAF (%)	Γυναίκες, PAF (%)
Κάπνισμα	34,4	6,2
Παθητικό κάπνισμα	0,4	1,6
Λοιμώξεις (<i>Helicobacter pylori</i> , HCV, HBV, HPV, EBV, HTLV-1)	23,2	19,4
Οινοπνευματώδη	8,6	2,5
Πρόσληψη άλατος	1,5	1,2
Κατανάλωση φρούτων	0,7	1,1
Κατανάλωση λαχανικών	0,7	0,8
Δείκτης μάζας-σώματος (BMI)	0,5	0,4
Φυσική δραστηριότητα	0,2	0,4
Χρήση εξωγενών ορμονών	-	0,2
Όλοι οι παράγοντες κινδύνου	56,6	29,9

Το γνωστό επιστημονικό περιοδικό *British Journal of Cancer*, το 2010, αφιέρωσε ένα τεύχος (τόμος 105, Suppl. 2) με πολυάριθμες σχετικές έρευνες. Εξετάστηκαν τα στατιστικά δεδομένα επίπτωσης, στη Μ. Βρετανία, για 12 παράγοντες.⁴⁵

Η συνολική κατάταξη (από τις επιμέρους έρευνες) με σειρά σπουδαιότητας για πρόκληση κακοήθων νεοπλασιών ήταν: καπνός του τσιγάρου 19,4% (23% Α, 15,6% Γ), διατροφικοί παράγοντες (φρούτα, λαχανικά, κόκκινο κρέας, αλάτι) 9,2%, παχυσαρκία 5,5% (4,1% Α, 6,9% Γ), κατανάλωση αλκοολούχων ποτών 4%, επαγγελματικός καρκίνος 3,7% (4,9% Α, 2,4% Γ), έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και σε λάμπες μαυρίσματος (sunbeds) 3,5% (καρκίνος του δέρματος), λοιμώξεις (*Helicobacter pylori* και ιοί EBV, Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus, HTLV, HBV, HCV, HIV) 3,1% (2,5% Α, 3,7% Γ), ιοντίζουσες ακτινοβολίες 1,8%, μειωμένη φυσική δραστηριότητα 1%, αναπαραγωγικοί παράγοντες 1,7% (Γ), και εξωγενής χορήγηση ορμονών (hormone replacement therapy) 1,1% (Γ).^{46,47}

Για τους επαγγελματικούς καρκίνους στη Μεγάλη Βρετανία έχει διεξαχθεί έρευνα το 2005. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έδειξε 5,3% της θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες (8,2% για άνδρες και 2,3% για γυναίκες). Ποσοστό 2% οφείλονταν στο μεσοθηλίωμα (παλαιές εκθέσεις σε προϊόντα με αμίαντο) και ακολουθούσαν ορυκτά έλαια, πυρίτιο, καυσαέρια ντίζελ, ηλιακή ακτινοβολία (για υπαίθρια επαγγέλματα), τετραχλωροαιθυλένιο, αρσενικό, κ.λπ.⁴⁸ Παρόμοια αποτελέσματα επαγγελματικών καρκίνων υπήρξαν και για το έτος 2010.⁴⁹

Ορισμένοι ερευνητές συγκέντρωσαν στατιστικά δεδομένα και μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών ερευνών και πραγματοποίησαν αναλυτικές εκτιμήσεις κινδύνου για διαφόρους τύπους καρκίνου και τη συσχέτισή τους με εξωγενείς παράγοντες. Τα δεδομένα ήταν από παλαιότερες έρευνες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization) "Comparative Risk Assessment Project".^{38,50,51} Επίσης, η οργάνωση World Cancer Research Fund (www.wcrf.org) διοργάνωσε με ομάδα επιστημόνων συστηματική ανάλυση της σχέσης της διατροφής και άλλων παραγόντων με την πρόκληση ή πρόληψη διαφόρων κακοήθων νεοπλασιών σε παγκόσμια κλίμακα.⁵²

Με βάση τις έρευνες αυτές και την αναλυτική προσέγγιση δεδομένων από διάφορες χώρες, έγινε ποσοτική εκτίμηση για μεγάλο αριθμό καρκίνων (θνησιμότητα για άνδρες). Για το σύνολο των καρκίνων: κάπνισμα (21%), αλκοόλ (3%), χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (5%), ρύπανση εσωτερικών χώρων από καυσόξυλα (<0,5%), αστική ατμοσφαιρική ρύπανση (1%), παχυσαρκία (2%), έλλειψη φυσικής άσκησης (2%), λοιμώξεις από μολυσμένες βελόνες (2%), σεξ χωρίς προφυλάξεις (3%). Παρόμοια ποσοστά κινδύνου κατεγράφησαν και για τις γυναίκες.⁵³

Στην ίδια έρευνα αναφέρονται και δεδομένα για επιλεγμένους καρκίνους και παράγοντες κινδύνου: καρκίνος του στομάχου (κάπνισμα 13%, μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών 18%), καρκίνος του ήπατος (κάπνισμα 14%, αλκοόλ 25%), καρκίνος πνευμόνων, τραχείας, βρόγχων (κάπνισμα 70%, αστική ατμοσφαιρική ρύπανση 5%), καρκίνος ουροδόχου κύστεως (κά-

πνισμα 28%), κ.λπ. Στην ανάλυση αυτή εξηγούνται οι συσχετισμοί πολλών τύπων καρκίνου με το κάπνισμα, λόγω υψηλής συνεργικής δράσης με άλλους παράγοντες.⁵³

Τα τελευταία χρόνια ο όρος “lifestyle” (τρόπος ζωής) καθιερώνεται σε πολλές επιδημιολογικές έρευνες ως το κοινό υπόβαθρο των αιτιών του καρκίνου, σε διεθνή κλίμακα. Παράλληλα, οι παράγοντες αυτοί είναι οι βασικοί υπεύθυνοι και πρέπει να αποτελέσουν στόχο εκστρατείας για την πρόληψη των καρκίνων. Οι επιστήμονες θεωρούν ότι σε παγκόσμια κλίμακα οι καρκίνοι από 13,3 εκατ. το 2010 θα αυξηθούν στα 21,4 εκατ. το 2030 λόγω των δημογραφικών αλλαγών (μακροβιότητα και βαθμιαία γήρανση του πληθυσμού). Το κάπνισμα, τα αλκοολούχα ποτά, η παχυσαρκία, η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ζωικού λίπους, οι ιογενείς λοιμώξεις και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, θεωρούνται ότι είναι παράγοντες πρωταρχικής σημασίας (το 60% των ΚΝ στις ανεπτυγμένες χώρες οφείλονται σε αυτούς τους παράγοντες). Διεθνείς και εθνικές εκστρατείες κατά του καρκίνου πρέπει να επικεντρώσουν το ενδιαφέρον τους σε αυτούς τους παράγοντες, ώστε να μειωθούν η επίπτωση και η πρόωρη θνησιμότητα από κακοήθεις νεοπλασίες.^{54,55}

6. Υπάρχει μείωση της θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες μετά τις εκστρατείες πληροφόρησης του κοινού;

Από το 1971 ξεκίνησε στις ΗΠΑ συστηματική εκστρατεία για την ενημέρωση του κοινού σχετικά με τους κυριότερους παράγοντες καρκινογένεσης στον άνθρωπο (“War on Cancer”, National Cancer Act 1971). Παρόμοιες ενημερωτικές εκστρατείες πραγματοποιήθηκαν στις ευρωπαϊκές χώρες, την Ιαπωνία, την Αυστραλία και άλλες ανεπτυγμένες χώρες. Επίσης η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, η Διεθνής Υπηρεσία για την Έρευνα για τον Καρκίνο και η Διεθνής Ένωση κατά του Καρκίνου (International Union Against Cancer, UICC) καθιέρωσαν μακροχρόνιες εκστρατείες κατά του καπνίσματος, την προφύλαξη από την ηλιακή ακτινοβολία, την υγιεινή διατροφή και τη χρήση διαγνωστικών μεθόδων.

Το εύλογο ερώτημα φυσικά είναι εάν επιτεύχθηκε κάποια σημαντική πρόοδος, δηλαδή εάν μειώθηκαν οι θάνατοι από καρκίνο τις τελευταίες δεκαετίες και εάν οι άνθρωποι χρησιμοποιούν τα προγράμματα πρόωρης διάγνωσης που προσφέρουν οι ιατρικές υπηρεσίες.

Οι κακοήθεις νεοπλασίες σε διεθνή κλίμακα (σε ανεπτυγμένες και σε αναπτυσσόμενες χώρες) αυξάνονταν με συνεχή ρυθμό μέχρι και πρόσφατα. Μεταξύ 1990 και 2000 η αύξηση ήταν της τάξης του 22% για επίπτωση και θνησιμότητα. Από το 1990 όμως και μετά διαπιστώθηκε επιβεβαιωμένη μείωση της θνησιμότητας των καρκίνων στις ανεπτυγμένες χώρες (ΗΠΑ, Ευρώπη, Ιαπωνία, κ.λπ.), όπου οι εκστρατείες ενημέρωσης κατά του καπνίσματος και της ανθυγιεινής διατροφής ήταν συστηματικές. Αντίθετα, η επίπτωση αυξήθηκε, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης των προληπτικών ιατρικών εξετάσεων σε μεγάλο αριθμό ατόμων. Από την άλλη πλευρά, οι αναπτυσσόμενες χώρες παρουσιάζουν ακόμη αυξημένες διαχρονικές τάσεις θνησιμότητας λόγω της αύξησης του καπνίσματος, των διατροφικών μεταβολών, την αστικοποίηση και των αλλαγών του τρόπου ζωής.⁵⁶

Στις ΗΠΑ και στη Γερμανία, οι οποίες αντιπροσωπεύουν ανεπτυγμένες βιομηχανικές χώρες, η θνησιμότητα για τους περισσότερους τύπους καρκίνου παρουσιάζει εδώ και 20 χρόνια μείωση της τάξης του 1% κατ’ έτος.⁵⁷

Στην Ιαπωνία παρουσιάστηκε επίσης μείωση της θνησιμότητας, η οποία από τα μέσα του 1990 ήταν της τάξης του 1,3%, ενώ η επίπτωση αυξάνονταν κατά 0,7% (καλύτερες διαγνωστικές μέθοδοι). Ιδιαίτερα ο καρκίνος του στομάχου παρουσίασε μείωση τόσο στην επίπτωση όσο και στη θνησιμότητα.⁵⁸ Στην Ιταλία, η θνησιμότητα στους άνδρες από διάφορους τύπους καρκίνου μειώνεται από το 1994 με ρυθμό 1,8% ετησίως (σημαντική μείωση καρκίνου του πνεύμονα λόγω μείωσης του καπνίσματος), ενώ για τις γυναίκες κατά 1,1% από το 1991.⁵⁹

Στις ΗΠΑ οι νέες εγγραφές στην περίοδο 1991–1995 για κακοήθεις νεοπλασίες (επίπτωση) μεταξύ 1971–1990 αυξήθηκαν κατά 7,8% για τους άνδρες και κατά 6,9% για τις γυναίκες. Αντίθετα, η θνησιμότητα μειώθηκε κατά 4,3% (Α) και 1,1% (Γ).

Ιδιαίτερα για τον καρκίνο του πνεύμονα καταγράφηκε μείωση κατά 6,7% στους άνδρες, λόγω της παναμερικανικής αντικαπνιστικής εκστρατείας. Στις γυναίκες, η θνησιμότητα από τον καρκίνο του μαστού μειώθηκε κατά 6,3% (καλύτερη διάγνωση και βελτίωση της διατροφής). Στατιστικά δεδομένα δείχνουν ότι οι διάφοροι τύποι καρκίνου στις ΗΠΑ μειώνονται την τελευταία δεκαετία κατά 1% ετησίως. Οι σημαντικότερες μειώσεις αφορούν στους καρκίνους στομάχου, ορθού και παχέος εντέρου, προστάτη, ουροδόχου κύστεως, στόματος, φάρυγγα, καθώς και τις λευχαιμίες. Στις γυναίκες η μείωση είναι μικρότερη λόγω αύξησης του καρκίνου του πνεύμονα (αποτέλεσμα της αύξησης των καπνιστριών).⁶⁰⁻⁶²

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση (των 25 χωρών) το 2004 διαγνώστηκαν 2.886.800 περιπτώσεις (54% στους άνδρες και 46% στις γυναίκες) διαφόρων τύπων καρκίνου, ενώ την ίδια χρονιά σημειώθηκαν 1.711.000 θάνατοι από κακοήθεις νεοπλασίες. Οι πιο σημαντικοί τύποι καρκίνου που επιβεβαιώθηκαν είναι: ο καρκίνος του πνεύμονα (13,3%), ο καρκίνος ορθού/παχέος εντέρου (13,2%) και ο καρκίνος του μαστού (13%). Οι πλέον θανατηφόροι τύποι καρκίνου, το 2004, ήταν: ο καρκίνος του πνεύμονα με 341.800 θανάτους, ο καρκίνος ορθού/παχέος εντέρου με 203.700, ο καρκίνος του στομάχου με 137.900, και ο καρκίνος του μαστού με 129.900 περιπτώσεις. Τα τελευταία στατιστικά στοιχεία για την περίοδο 1988-1997 δείχνουν ότι η μείωση ήταν μεγαλύτερη από αυτή των ΗΠΑ, περίπου κατά 10%. Τη σημαντικότερη μείωση σημείωσε ο καρκίνος του πνεύμονα (ο πρώτος καρκίνος με 28% των θανάτων στην Ευρώπη) λόγω της αποτελεσματικής και επιτυχούς αντικαπνιστικής εκστρατείας. Επίσης μειώθηκαν οι καρκίνοι του στομάχου, του στόματος/φάρυγγα, του παχέος εντέρου, του μαστού, του οισοφάγου και του λάρυγγα (μειώσεις άνω του 10%). Οι επιστήμονες θεωρούν ότι η μείωση του καπνίσματος και οι αλλαγές προς την υγιεινή διατροφή (φρούτα, λαχανικά, μείωση κόκκινου κρέατος και ζωικού λίπους, αύξηση της κατανάλωσης ελαιόλαδου) είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες που έπαιξαν ρόλο στις μειώσεις αυτές.⁶³⁻⁶⁶

Οι ευρωπαϊκές χώρες που πέτυχαν τα καλύτερα αποτελέσματα στην εκστρατεία “Europe Against Cancer”, που ξεκίνησε το 1985, είναι η Φινλανδία

(-16%), η Αυστρία (-17%) και το Ηνωμένο Βασίλειο (-16%) σε σχέση με τον αναμενόμενο αριθμό θανάτων του 2000 (με βάση τη διαχρονική τάση που επικρατούσε την προηγούμενη δεκαετία). Αντίθετα, η Πορτογαλία και η Ισπανία παρουσίασαν αυξήσεις της θνησιμότητας. Τέλος, και η Ελλάδα παρουσίασε αύξηση αλλά μόνο +1% από την αναμενόμενη για το 2000.^{67,68}

Όλα τα στατιστικά στοιχεία για την Ελλάδα δείχνουν ότι τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας από κακοήθη νεοπλασμάτα ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τις άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Το 1985 καταμετρήθηκαν 18.051 θάνατοι από κακοήθη νεοπλασμάτα (1985, 11.051 άνδρες και 7044 γυναίκες), ενώ το 1998 αυξήθηκαν σε 22.433. Η αύξηση για τα 15 χρόνια ήταν περίπου 24% (ή +1,6% ετησίως), αλλά στα τελευταία 5 χρόνια η αύξηση αυτή ήταν αρκετά μικρότερη, περίπου της τάξης του +1%, και τείνει να μειωθεί ακόμη περισσότερο.⁶⁹⁻⁷¹

7. Είναι ο καρκίνος, όπως πριν μερικές δεκαετίες, η «επάρατη νόσος»;

Τις τελευταίες δεκαετίες η πρόωρη διάγνωση, οι ιατρικές επεμβάσεις και η αντικαρκινική φαρμακευτική αγωγή έχουν πετύχει να μειώσουν δραματικά τη θνησιμότητα από κακοήθεις νεοπλασίες. Εκτός από ορισμένους τύπους καρκίνου που είναι εξαιρετικά δύσκολο να θεραπευθούν και οδηγούν ταχύτατα στον θάνατο, υψηλό ποσοστό καρκινοπαθών που έχουν κάνει έγκαιρη διάγνωση θεραπεύονται, συνεχίζουν κανονικά τη ζωή τους και επιστρέφουν στην εργασία τους.⁷²⁻⁷⁴

Αρκετά τεκμηριωμένη στο θέμα αυτό είναι η συνέντευξη του γνωστού καθηγητή των Πανεπιστημίων Αθηνών και Χάρβαρντ (και ακαδημαϊκού) Δ. Τριχόπουλου (τα Νέα, 3/2/2012, <http://ygeia.tanea.gr/default.asp?pid=8&articleID=14116&ct=1>) (πρόσβαση Σεπτ. 2013), ο οποίος αναφέρει:

«Ο καρκίνος όχι μόνο δεν αξίζει πλέον τον τίτλο της «επάρατης νόσου», αλλά σε μερικές δεκαετίες μπορεί κάλλιστα να αντιμετωπίζεται ως ένα απλό, χρόνιο νόσημα! Τα νεότερα δεδομένα για την πρόοδο της μάχης (κατά του καρκίνου) που έχει κηρύξει η επιστήμη εναντίον του, είναι ιδιαίτερα αποκαλυπτικά: τώρα πια, οι δύο στους

τρεις ανθρώπους που εκδηλώνουν καρκίνο, καταφέρνουν να τον νικήσουν (να θεραπευθούν) και να συνεχίσουν φυσιολογικά –και επ’ αόριστον– τη ζωή τους. Το στίγμα της αισιοδοξίας προέρχεται από τους καθ’ ύλην αρμόδιους, τους επιστήμονες και ερευνητές που καθημερινά «ξεκλειδώνουν» τα μυστικά του (καρκίνου) στα εργαστήριά τους, εφαρμόζουν τις εξελιγμένες θεραπείες και παρακολουθούν προσεκτικά την πορεία της υγείας των ασθενών».

«Τα τελευταία 30–40 χρόνια είναι μοναδικά στη δημογραφική ιστορία της ανθρωπότητας. Για πρώτη φορά η θνησιμότητα (των κακοήθων νεοπλασμάτων) μειώνεται κατά περίπου 1% τον χρόνο στις ανεπτυγμένες χώρες – και η μείωση αυτή δεν οφείλεται στο ότι σώζονται περισσότερα βρέφη και νήπια όπως συνέβαινε παλαιότερα, αλλά στο ότι σώζονται πολύ περισσότεροι ενήλικες και ηλικιωμένοι».

«Το επίτευγμα αυτό ίσως οφείλεται στο ότι η Ιατρική έγινε επιστήμη μόλις τον τελευταίο μισό αιώνα, καθώς αρχίσαμε πραγματικά να καταλαβαίνουμε τι ακριβώς κάνουμε. Ιδιαίτερα η θεραπευτική Ιατρική έχει προσδεύσει αλματώδως, κάνοντας τη στεφανιαία νόσο να υποχωρήσει δραματικά –υπάρχουν επιστήμονες που πιστεύουν ότι κάποτε μπορεί να εξαφανιστεί εντελώς– και αυξάνοντας κατακόρυφα τα ποσοστά ίασεως του καρκίνου. Από τις 200 μορφές καρκίνου που υπάρχουν, τα πιο «κραυγαλέα» παραδείγματα πρόδου είναι αυτά της λευχαιμίας, του καρκίνου του μαστού, αλλά και του καρκίνου των όρχεων. Παλιά, η λευχαιμία κόστιζε τη ζωή στο 85–90% των παιδιών που την εκδήλωναν, ενώ σήμερα το ποσοστό ίασεως φτάνει στο 80%, χάρη σε ένα εκπληκτικό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη μία από τις δύο κυριότερες μορφές λευχαιμίας των ενηλίκων. Σημαντική πρόοδο έχουμε και στον καρκίνο του μαστού, ο οποίος παλιά κόστιζε τη ζωή σε περισσότερες από μία στις δύο ασθενείς, αλλά πλέον τον ξεπερνούν οι δύο στις τρεις γυναίκες. Στον δε καρκίνο των όρχεων, η ίαση έχει πλέον φτάσει το 90% – γεγονός που καθίσταται ακόμα πιο σημαντικό από το ότι πλέον οι νεαροί άντρες που τον εκδηλώνουν, κατορθώνουν αργότερα να αποκτήσουν και παιδιά»

«Πρακτικά, τα παραπάνω σημαίνουν ότι τουλάχιστον 15.000 Έλληνες τον χρόνο βγαίνουν νικητές

στη μάχη εναντίον του καρκίνου. Υπολογίζουμε ότι στην Ελλάδα, το 2,5–3% του πληθυσμού έχει εκδηλώσει καρκίνο τον οποίο ξεπέρασε, δηλαδή έχει περάσει τουλάχιστον την πρώτη κρίσιμη 5ετία από τη διάγνωση και τη θεραπεία, και πλέον θεωρείται ότι έχει ιαθεί. Μιλάμε δηλαδή για σχεδόν 250.000 ανθρώπους, από τους οποίους περισσότεροι από 150.000 έχουν ήδη κλείσει 10 χρόνια από τη διάγνωση. Οι περισσότεροι από αυτούς θα συνεχίσουν τη ζωή τους και θα φτάσουν μέχρι τα βαθιά τους γηρατειά. Η πρόοδος εναντίον του καρκίνου ασφαλώς δεν αποτελεί ελληνικό φαινόμενο. Υπολογίζεται πως παγκοσμίως το 7% του πληθυσμού είναι επιζήσαντες, δηλαδή έχουν νικήσει τον κακοήθη όγκο που κάποτε παρουσίασαν».

8. Συμπεράσματα

Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζουμε τα στατιστικά και επιστημονικά δεδομένα για τους πρωταρχικούς παράγοντες πρόκλησης κακοήθων νεοπλασμάτων στον άνθρωπο. Οι εξωγενείς ή περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν τεκμηριωθεί για υψηλό κίνδυνο καρκινογένεσης είναι: το κάπνισμα, η διατροφή (έλλειψη φρούτων και λαχανικών, υψηλή πρόσληψη κρέατος, λιπαρών υλών, άλατος και καπνιστών), η παχυσαρκία, η έλλειψη φυσικής άσκησης, το εργασιακό περιβάλλον, οι ιογενείς λοιμώξεις, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, η ρύπανση του περιβάλλοντος. Οι παράγοντες αυτοί συνδέονται με τον μοντέρνο «τρόπο ζωής» και τις καταναλωτικές συνήθειες των τελευταίων δεκαετιών. Για τον ρόλο της διατροφής γνωρίζουμε από έρευνες με κατοίκους βιομηχανικών χωρών που μετανάστευσαν πριν μερικές δεκαετίες από αναπτυσσόμενες χώρες και άλλαξαν τις διατροφικές τους συνήθειες. Αντίθετα, οι εκθέσεις σε καρκινογόνες ουσίες του εργασιακού περιβάλλοντος, η ρύπανση αστικών περιοχών, η έκθεση σε υπολείμματα φυτοφαρμάκων και σε καυσαέρια τροχοφόρων παίζουν δευτερεύοντα ρόλο στην καρκινογένεση. Ο καρκίνος δεν είναι πλέον η «επάρατη νόσος». Πρόωρη διάγνωση και μοντέρνες θεραπευτικές αγωγές επιτυγχάνουν υψηλό ποσοστό ίασης και πολλοί καρκινοπαθείς επιστρέφουν στην εργασία τους και την καθημερινή ζωή τους.

Βιβλιογραφία

1. Σπαντίδος ΔΑ. *Μοριακή και Κυτταρική Ογκολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα, Αθήνα, 1992
2. Φουντζήλας Γ (Επιμ.) *Εξελίξεις και Προοπτικές στην Έρευνα του Καρκίνου*. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1989
3. Weinberg RA. *The Biology of Cancer*. Garland Science (Taylor & Francis). 2nd ed. New York, 2013
4. Pecorino L. *Molecular Biology of Cancer. Mechanisms, Targets and Therapeutics*. 3rd edition. Oxford University Press, Oxford
5. Rudson RW. *Cancer Biology*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2007
6. Mendelshon J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, Thompson CB (eds) *The Molecular Basis of Cancer*. Saunders (Elsevier), London & New York, 2008
7. Κιτράκη Ε, Τρούγκος Κ. *Βιολογία του Καρκίνου*. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 2006
8. Jeman A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Canc J Clin* 2011, 61:69–90
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010. Last accessed Sept. 2013
10. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010, 127:2893–2917
11. Wagner KH, Prath H. A global view of the development of non-communicable diseases. *Prev Med* 2012, 54(Suppl): S38–S41
12. Vitoria M, Granich R, Gilks CF et al. The global fight against HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria: current status and future perspectives. *Am J Clin Pathol* 2009, 131:844–848
13. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380:2095–2128
14. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013, 369:448–457
15. Higginson J, Muir CS. Determination de l'importance des facteurs environnementaux dans le cancer humain: role de l'epidemiologie. *Bull Cancer* (Paris) 1977, 64:365–384
16. Wynder EL, Gori GB. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. *J Natl Cancer Inst* 1977, 58:825–832
17. Maclure KM, MacMahon B. An epidemiological perspective of environmental carcinogenesis. *Epidemiol Rev* 1980, 2:19–48
18. Anonymous. Workplace cancers: politics vs science. *Environ Sci Technol* 1979, 13:15–17
19. Davis DL, Magee BH. Cancer and industrial chemical production. *Science* 1979, 206:1364 (letter)
20. Epstein SS. *The Politics of Cancer*. Anchor Press, Doubleday, New York, 1979
21. Βαλαβανίδης Α. *Περιβάλλον και Κακοήθεις Νεοπλασίες. Εξωγενείς-Περιβαλλοντικοί παράγοντες καρκινογένεσης στον άνθρωπο και εκτίμηση κινδύνου*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2000:1–20
22. Higginson J, Muir CS, Munoz N. *Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes*. Cambridge University Press, Cambridge, 1992 & 2005
23. Enstrom JE, Assessing human epidemiologic data on diet as an etiologic factor in cancer development. *Bull NY Acad Med* 1982, 58:313–322
24. Reddy BS, Cohen LA, McCoy GD et al. Nutrition and its relationship to cancer. In: *Advances in Cancer Research*. Vol. 3, Academic Press, New York & London, 238–345
25. Assessment of Technologies for Determining Cancer Risks from the Environment, June 1981, NTIS order #PB81-235400 (<http://www.princeton.edu/ota/disk3/1981/8104/810401.PDF>, accessed, October. 2013)
26. Doll R, Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981, 66:1191–1308
27. Doll R, Peto R. *The Causes of Cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. Oxford University Press, New York, 1981
28. Bouvard V, Baan R, Straif K et al. WHO International Agency for Research on Cancer. Monograph Working Group. A review of human carcinogens-Part B: Biological agents. *Lancet Oncol* 2009, 10:321–322
29. Grulich AE, Jin F, Conway EL et al. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Hlth* 2010, 7:244–252
30. Carbone A, De Paoli P. Cancers related to viral agents that have a direct role in carcinogenesis: pathological and diagnostic techniques. *J Clin Pathol* 2012, 65:680–686
31. Trichopoulos D, Li FP, Hunter DJ. What causes cancer? *Scientific Am* 1996, 275:50–57
32. No authors listed. Harvard Report on Cancer Prevention. Vol. 1. Causes of Human Cancer (<http://www.health.harvard.edu>) (accessed Sept 2013)
33. Colditz GA, DeJong W, Hunder D et al. Harvard Report on Cancer Prevention. Vol. 1. *Cancer Caus Cntrl* 1996, 7(Suppl): S3–S59 and vol. 2. *Cancer Caus Cntrl* 1996, 8(Suppl):S1–S50
34. Colditz GA, Atwood KA, Emmons K et al. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention. Vol. 4. Cancer Risk Index. *Cancer Caus Cntrl* 2000, 11:477–488
35. Reynolds T. News headlines feed on fear of cancer risk, experts say. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:9–11
36. Vernon SW. Risk perception and risk communication for cancer screening behaviors: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1999, 25:101–119
37. Moulder JE, Foster KR. Biological effects of power-frequency fields as they relate to carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995, 209:309–324
38. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005, 366:1784–1793
39. Rushton L, Hutchings S, Brown T. The burden of cancer at work: estimation as first step to prevention. *Occup Environ Med* 2008, 65:789–800
40. Wang JB, Jiang Y, Liang H et al. Attributable cause of cancer in China. *Ann Oncol* 2012, 23: 2983–2989

41. Li P, Deng SS, Wang JB et al. Occupational and environmental cancer incidence and mortality in China. *Occup Med* 2012, 62:281–287
42. Matsuda T, Marugame T, Kamo KI et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2011, 41:139–147
43. Inoue M, Sawada N, Matsuda T et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005--systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol* 2012, 23:1362–1369
44. Boffetta P, Tubiana M, Hill C et al. The causes of cancer in France. *Ann Oncol* 2009, 20:550–555
45. Peto R. Foreword. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011, 105(Suppl 2):S1
46. Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Summary and conclusions. *Br J Cancer* 2011, 105(Suppl 2):S2–S5
47. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Overview of results. *Br J Cancer* 2011, 105(Suppl 2):S77–S81
48. Rushton L, Bagga S, Bevan R et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010, 102:1428–1437
49. Parkin DM. Cancers attributable to occupational exposures in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011, 105:S70–S72
50. World Health Organization. Global Health Risks. *Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks*. WHO publications, Geneva, 2009
51. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*. World Health Organization Publications, Geneva, 2004
52. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. AICR Publications, Washington DC, 2007
53. Weiderpass E. Lifestyle and cancer risk. *J Prev Med Publ Hlth* 2010, 43:459–471
54. McCormack VA, Boffetta P. Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for in low- and middle-income countries. *Ann Oncol* 2011, 22:2349–2357
55. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Buffer PA et al. Current perspective on the global and United States cancer burden attributable to lifestyle and environmental risk factors. *Ann Rev Publ Hlth* 2013, 34:97–117
56. Jemal A, Center MM, DeSantis C et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, 19:1893–1907
57. Becker N, Muscat JE, Wynder EL. Cancer mortality in the United States and Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001, 127:293–300
58. Katanoda K, Matsuda T, Matsuda A et al. An updated report of the trends in cancer incidence and mortality in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2013, 43:492–507
59. Arfè A, Malvezzi M, Bertuccio P et al. Cancer mortality trend analysis in Italy, 1970–2007. *Eur J Cancer Prev* 2011, 20:364–374
60. Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS One* 2010, 5:e9584
61. Byers T. Two decades of declining cancer mortality progress with disparity. *Ann Rev Publ Hlth* 2010, 31:121–130
62. Kort EJ, Paneth N, Vande Woude GF. The decline in U.S. cancer mortality in people born since 1925. *Cancer Res* 2009, 69:6500–6505
63. Boyle P, d'Onofrio A, Maisonneuve P et al. Measuring progress against cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about? *Ann Oncol* 2003, 14:1312–1325
64. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005, 16:481–488
65. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer* 2004, 40: 96–125
66. Levi F, Lucchini F, Negri E et al. Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. *Cancer* 2004, 101:2843–2850
67. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M et al. Cancer mortality in Europe, 2005–2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol* 2013, 24:2657–2671
68. Albrecht T, McKee M, Alexe DM et al. Making progress against cancer in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2008, 44:1451–1456
69. Στατιστικά στοιχεία του ΟΟΣΑ (OECD, Health at a Glance 2011 & 2012, Organization of Co-operation and Development): (http://www.oecd-ilibrary.org/sites/health_glance-2011-en/01/11/index.html) & (<http://www.oecd-ilibrary.org/sites/9789264183896-en/01/13/index.htm>) (accessed Sept. 2013)
70. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τη Δημόσια Υγεία. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον Καρκίνο 2008–2012. Η Ζωή Νικά τον Καρκίνο. Αθήνα, 2008 (http://ygeiamap.gov.gr/wp-content/uploads/2013/05/karkinos_teliko.pdf) (accessed Sept. 2013)
71. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον Καρκίνο 2011–2015. Υπ. Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Γενική Γραμματεία Δημόσιας Υγείας. Αθήνα 2011 (http://www.anticancer.gov.gr/catalogue/SxedioDrasis_24selido.pdf) (accessed Sept 2013)
72. Youlten DR, Cramb SM, Dunn NA et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol* 2012, 36:237–248
73. van Muijen P, Weevers NL, Snels IA et al. Predictors of return to work and employment in cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer Care* 2013, 22:144–160
74. Amir Z, Moran T, Walsh L et al. Return to paid work after cancer: a British experience. *J Cancer Surviv* 2007, 1:129–136

Συστήματα γεωγραφικών πληροφοριών (GIS) και βαρέα μέταλλα στο πόσιμο νερό Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ε.Π. Χριστοφορίδου,¹ S.N. Kales,²
Κ. Χατζησταύρου,¹ Α. Λινού¹

¹Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα, ²Τμήμα Περιβαλλοντικής Υγείας του Harvard School of Public Health, Cambridge, Μασσαχουσέτη, ΗΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η έκθεση στο αρσενικό και το χρώμιο μέσω του πόσιμου νερού αποτελεί καιρό ζήτημα της δημόσιας υγείας. Πραγματοποιήσαμε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας εξετάζοντας το ζήτημα της απεικόνισης-χαρτογράφησης της ρύπανσης των πηγών πόσιμου νερού από χρώμιο και αρσενικό με τη χρήση Γεωγραφικών Πληροφοριακών Συστημάτων (GIS), και σε ορισμένες περιπτώσεις την αξιοποίηση αυτής στο πλαίσιο διεξαγωγής επιδημιολογικών μελετών. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων για δημοσιευμένες μελέτες μέχρι και τον Οκτώβριο του 2013. Η αναζήτηση και επιλογή των μελετών οδήγησε σε 17 πρωτογενείς μελέτες οι οποίες συμφωνούσαν με όλα τα κριτήρια αποδοχής μελετών που τέθηκαν. Τέσσερις από τις μελέτες πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ, τρεις στο Μπανγκλαντές, τρεις στην Ινδία, δύο στο Ιράν, δύο στην Ελλάδα και από μία σε Τουρκία, Πορτογαλία και Ταϊλάνδη. Κοινός στόχος της πλειοψηφίας των μελετών ήταν να προσδιοριστούν οι κύριες αιτίες της ρύπανσης των υπογείων υδάτων της εκάστοτε περιοχής από μέταλλα και άλλα στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων του χρωμίου και του αρσενικού, χαρτογραφώντας δεδομένα της ποιότητας των πηγών του πόσιμου νερού. Σε κάποιες μελέτες τα GIS όχι μόνον απεικόνισαν το μέγεθος του προβλήματος, αλλά στάθηκαν πολύτιμο εργαλείο στο να καταδειχθεί ότι η ρύπανση των υπογείων υδάτων της περιοχής ήταν ανθρωπογενής.

Λέξεις ευρετηρίου Χρώμιο, αρσενικό, γεωγραφικά πληροφοριακά συστήματα, GIS, πόσιμο νερό.

Αλληλογραφία: Ε.Π. Χριστοφορίδου, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Μ. Ασίας 75, 115 27 Αθήνα
e-mail: echristof@med.uoa.gr

Geographic information systems (GIS) and heavy metals in drinking water A review of literature

E.P. Christoforidou,¹ S.N. Kales,²
K. Hadjistavrou,¹ A. Linos¹

¹Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School of Athens, Athens, Greece, ²Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Cambridge, Massachusetts, USA

ABSTRACT Exposure to arsenic and chromium through drinking water is an alarming public health issue. We carried out a review of the existing literature examining the issue of mapping of drinking water pollution by arsenic and chromium, using Geographic Information Systems (GIS) and in some cases the use of it in epidemiological studies. We searched electronic databases for studies published up to October 2013. Study search and selection led to 17 studies that met all inclusion criteria. Four of the studies were carried out in USA, three in Bangladesh, three in India, two in Iran, two in Greece and one in Turkey, Portugal and Thailand. The common goal of the majority of the included studies was to identify, in the under study regions, the main causes of groundwater pollution with metals and other elements including chromium and arsenic, by mapping data concerning drinking water sources quality. In some studies, GIS not only displayed the problem but also demonstrated that contamination of groundwater of the region was anthropogenic.

Key words Chromium, arsenic, geographic information systems, GIS, drinking water.

Corresponding author: E.P. Christoforidou, Department of Hygiene Epidemiology and Medical Statistics, 75 M. Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: echristof@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

1.1. Το αρσενικό γενικά και η κατανομή του, στο πόσιμο νερό παγκοσμίως

Το ανόργανο αρσενικό απαντάται στη φύση ως μεταλλικό στοιχείο ευρέως διαδεδομένο στον φλοιό της γης.¹ Το αρσενικό καταλήγει στο πόσιμο νερό μέσω τόσο φυσικών όσο και ανθρωπογενών πηγών. Βρίσκεται στη φύση σε πετρώματα, στο χώμα και στα ιζήματα, η περιεκτικότητα των οποίων σε αρσενικό καθορίζει και τη συγκέντρωσή του στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα της εκάστοτε περιοχής.² Το αρσενικό εισάγεται στις πηγές πόσιμου νερού κυρίως διαμέσου της διάλυσης αυτοφυών μετάλλων μέσω της διάλυσης των ορυκτών και μεταλλευμάτων.³ Η εξόρυξη, η τήξη μη σιδηρούχων μετάλλων και η καύση ορυκτών καυσίμων αποτελούν τις κύριες βιομηχανικές διαδικασίες που συμβάλλουν στην ανθρωπογενή ρύπανση του αέρα, του νερού και του εδάφους με αρσενικό. Στο παρελθόν, η χρήση αρσενικούχων φυτοφαρμάκων, ζιζανιοκτόνων, εντομοκτόνων, αποφυλλωτικών και αποστειρωτικών παραγόντων του εδάφους έχει οδηγήσει σε εκτεταμένη ρύπανση του εδάφους. Η χρήση του αρσενικού ως συντηρητικού της ξυλείας αλλά και ως πρόσθετου των ζωοτροφών οδήγησε σε επιπρόσθετη περιβαλλοντική ρύπανση.²⁻⁴ Το αρσενικό επίσης απαντάται ως συστατικό φυτικών ιατρικών προϊόντων.^{5,6}

Η παρουσία του αρσενικού σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό έχει αναγνωριστεί, κατά τα τελευταία 30 χρόνια, ως μεγάλο ζήτημα δημόσιας υγείας σε διάφορες περιοχές ανά τον κόσμο.⁷⁻⁹ Περισσότεροι από 100 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως εκτίθενται μέσω του πόσιμου νερού στο αρσενικό σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 50 μg/L,¹⁰ επίπεδα ιδιαίτερα επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία. Ενώ η έκθεση σε τόσο υψηλές συγκεντρώσεις εντοπίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές⁷ (πίν. 1), η έκθεση σε χαμηλότερες αλλά επίσης επιβλαβείς είναι πολύ πιο διαδεδομένη.^{7,11} Η Αργεντινή, το Μπαγκλαντές, η Ινδία, το Πακιστάν, το Μεξικό, η Μογγολία, η Γερμανία, η Ταϊλάνδη, η Κίνα, η Χιλή, οι ΗΠΑ, ο Καναδάς, η Ουγγαρία, η Ρουμανία, το Βιετνάμ, το Νεπάλ, η Μιανμάρ και η Καμπότζη ανήκουν στις χώρες όπου το αρσενικό υπάρχει σε διάφορες συγκεντρώσεις στα υπόγεια ύδατα.^{7,12-14}

1.2. Το χρώμιο γενικά και η κατανομή του στο πόσιμο νερό παγκοσμίως

Το χρώμιο (Cr) είναι φυσικό στοιχείο και απαντάται στη φύση σε διάφορες μορφές, τα σθένη των οποίων κυμαίνονται από -2 έως +6. Συνηθέστερες μορφές του είναι το τρισθενές (Cr⁺³) και το εξασθενές χρώμιο (Cr⁺⁶).¹⁵ Το Cr⁺³ εμφανίζεται στους βράχους, στο χώμα, στο νερό, στον αέρα, στην ηφαιστειακή σκόνη, στα φυτά και στα ζώα, και αποτελεί την πιο σταθερή κατάσταση σθένους του Cr.^{15,16} Το Cr⁺³ είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον μεταβολισμό της γλυκόζης, του λίπους και των πρωτεϊνών, με συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη από 50 μg/d έως 200 μg/d για τους ανθρώπους,¹⁷ ενώ η National Academy of Sciences πρόσφατα έθεσε ως μέση επαρκή πρόσληψη τα 35 μg/d για τους άνδρες και τα 25 μg/d για τις γυναίκες.¹⁸ Το Cr⁺³ εμφανίζει εξαιρετικά χαμηλή έως και μηδενική τοξικότητα μέσω όλων των οδών έκθεσης και δεν έχει καρκινογόνο δράση.¹⁹⁻²² Αντιθέτως, το Cr⁺⁶, η περισσότερο οξειδωμένη μορφή του Cr, παράγεται πρωτίστως στη βιομηχανία και ανθρωπογενώς (π.χ. προϊόν καύσης). Αποτελεί σημαντικό μέταλλο σε ποικιλία βιομηχανιών όπως στην παραγωγή χρωστικών ουσιών και κονιαμάτων, μεταλλικών ελασμάτων, στην επεξεργασία του ξύλου και τη βυρσοδεψία, στη μεταλλουργία, την υαλουργία και στην παραγωγή πυρίμαχων υλικών όπως πυρότουβλα.^{16,21,23-32} Οι ενώσεις του Cr⁺⁶ είναι ισχυρά οξειδωτικές και διαβρωτικές.²⁶

Η παρουσία του Cr σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό έχει αναγνωριστεί επίσης τις τελευταίες δεκαετίες ως σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας σε διάφορες περιοχές παγκοσμίως.³³ Έχει καταγραφεί έκθεση μέσω του πόσιμου νερού σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 50 μg/L για το ολικό Cr (συμπεριλαμβανομένου και του Cr⁺⁶) παγκοσμίως, επίπεδα ιδιαίτερα επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία.³³ Η έκθεση σε τόσο υψηλές συγκεντρώσεις εντοπίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές, στην επαρχία Liaoning της Κίνας και στη Valley of Leon στο Μεξικό,³³ ενώ η έκθεση σε χαμηλότερες αλλά επίσης επιβλαβείς συγκεντρώσεις είναι πολύ πιο διαδεδομένη.³³ Η Ολλανδία (0,7-5 μg/L), οι ΗΠΑ (μέχρι και 50 μg/L), η Ινδία (<2 μg/L) και ο Καναδάς ανήκουν στις χώρες όπου το Cr υπάρχει σε διάφορες συγκεντρώ-

Πίνακας 1. Περιοχές παγκοσμίως με αυξημένες (με φυσικό τρόπο) συγκεντρώσεις του αρσενικού στα υπόγεια ύδατα

Χώρα/Περιοχή	Δυνητικά εκτεθειμένος πληθυσμός	Συγκέντρωση As (μg/L)
Μπαγκλαντές	~3×10 ⁷	<0,5–2500
Ινδία/Δυτική Βεγγάλη	6×10 ⁶	<10–3200
Κίνα/Ταϊβάν	~10 ⁵	10–1820
Κίνα/Xinjiang, Shanxi	~500	40–750
Ταϊλάνδη	1,5×10 ⁴	1–<5000
Μογγολία	~10 ⁵	<1–2400
Αργεντινή/Πεδιάδα Chaco-Pampean	2×10 ⁶	<1–7550
Βόρεια Χιλή/Αντοφαγκάστα	5×10 ⁵	100–1000
Βολιβία	5×10 ⁴	
Μεξικό	4×10 ⁵	8–620
Γερμανία/Βαυαρία		<10–150
Ουγγαρία, Ρουμανία/Λεκάνη απορροής του Δούναβη	4×10 ⁵	
Ισπανία	>5×10 ⁴	<1–100
Ελλάδα	1,5×10 ⁵	
Γκάνα	<1×10 ⁵	<1–175
Καναδάς/Λίμνη Moira, Οντάριο		50–3000
Καναδάς/Βρετανική Κολομβία		0,5–580
ΗΠΑ/Αριζόνα		<1300
ΗΠΑ/Καλιφόρνια		<1–2600
ΗΠΑ/Νεβάδα		<2600

(Πηγή: IARC 2004)⁷

σεις στα υπόγεια ύδατα.³³ Περίπου το 18% και <0,1% του γενικού πληθυσμού των ΗΠΑ εκτίθενται μέσω του πόσιμου νερού σε επίπεδα Cr της τάξεως των 2–60 μg/L και 60–120 μg/L αντίστοιχα. Στην Ολλανδία η συγκέντρωση του Cr στο 76% και 98% των παροχών πόσιμου νερού ήταν αντίστοιχα κάτω των 1 μg/L και 2 μg/L, ενώ σε σχετική έρευνα στον Καναδά υπολογίστηκε μέση συγκέντρωση της τάξεως των 2 μg/L, με μέγιστο τα 14 μg/L σε ακατέργαστο και τα 9 μg/L σε επεξεργασμένο νερό.³³

1.3. Γεωγραφικά Πληροφοριακά Συστήματα (GIS)

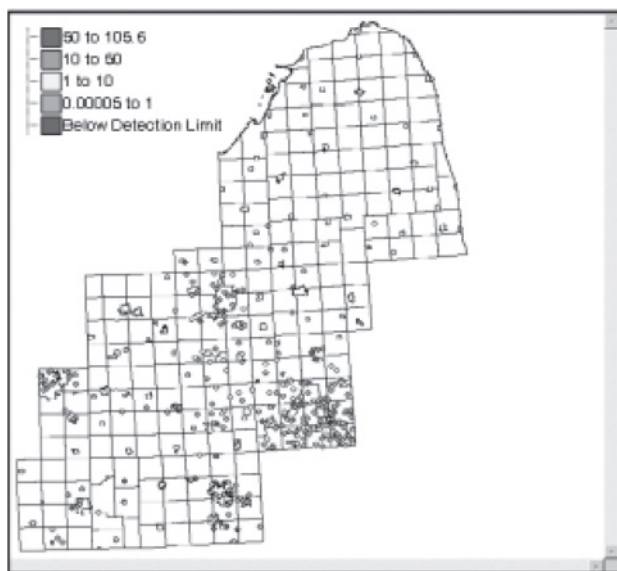
Η τεχνολογία των Γεωγραφικών Πληροφοριακών Συστημάτων (Geographic Information Systems, GIS) χρησιμοποιείται στον συντονισμό διαφόρων βάσεων δεδομένων με στόχο την ανάδειξη πιθανών περιοχών ενδιαφέροντος. Συνδυάζει με άλλα λόγια τη χαρτογραφία, τη στατιστική ανάλυση και τις βάσεις δεδομένων επιτρέποντας με τον τρόπο αυτόν την απεικόνιση, επεξεργασία, ανάλυση, ερμηνεία και κα-

τανόηση δεδομένων, με στόχο την αποκάλυψη συσχετισμών, μοτίβων και τάσεων.^{34–36} Ήδη από τις προηγούμενες δεκαετίες η επιστημονική κοινότητα αξιοποιεί την τεχνολογία των GIS για την περιγραφή σειράς παραμέτρων όπως η παρουσία βαρέων μετάλλων σε πηγές πόσιμου νερού.³⁷ Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ευρεία χρήση των GIS στον τομέα της περιβαλλοντικής υγείας. Στο πλαίσιο αυτό τα GIS χρησιμοποιούνται για να εντοπιστεί πιθανόν ομαδοποίηση του πληθυσμού σε διάφορα νοσήματα, να αναλυθεί η πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, να προβλεφθούν επιδημίες αλλά και να εκτιμηθεί η έκθεση σε τοξικούς παράγοντες όπως το αρσενικό και το χρώμιο στο πόσιμο νερό (εικ. 1).

2. Υλικό και μέθοδος

2.1. Έρευνα σχετικών μελετών

Με σκοπό τον εντοπισμό όλων των μελετών που πραγματεύονται το ζήτημα της χρήσης Γεωγραφικών Πληροφοριακών Συστημάτων (Geographic Information System, GIS) στη χαρτογράφη-



Εικόνα 1. Ενδεικτικός χάρτης με την εφαρμογή των GIS (Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει συγκέντρωση αρσενικού στο νερό βρύσης οικείας) (Πηγή: Ruskin A 2004)³⁹

ση της ρύπανσης πηγών πόσιμου νερού από αρσενικό και χρώμιο στο πλαίσιο επιδημιολογικών μελετών αλλά και γενικότερα, και χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά και ελεύθερο κείμενο (όπως heavy metals, arsenic, chromium, drinking water, ingested water, potable water, water ingestion, geographic information systems, GIS), πραγματοποιήθηκε έρευνα στις ακόλουθες μηχανές αναζήτησης βιβλιογραφίας: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>), The Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>) και TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>) κατά τον Νοέμβριο του 2013. Επιπλέον, εξετάστηκαν όλες οι λίστες βιβλιογραφικών αναφορών από σχετικές πρωτότυπες, ερευνητικές εργασίες, ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και έγγραφα οργανισμών (hand search). Συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση όλες οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν μέχρι και τον Οκτώβριο του 2013.

2.2. Μεθοδολογία επιλογής σχετικών μελετών

Τα ακόλουθα κριτήρια εξαίρεσης (exclusion criteria) εφαρμόστηκαν στις περιλήψεις (abstracts) που εντοπίστηκαν στην έρευνα της βιβλιογραφίας: (1) μη πρωτότυπες-πρωτογενείς εργασίες (reviews, editorials), (2) μελέτες που δεν αναφέρονται στο ζήτημα της χρήσης Γεωγραφικών Πληροφοριακών

Συστημάτων (Geographic Information System, GIS) στη χαρτογράφηση της ρύπανσης πηγών πόσιμου νερού από αρσενικό και χρώμιο στο πλαίσιο επιδημιολογικών μελετών αλλά και γενικότερα, (3) όχι στην αγγλική γλώσσα, (4) μελέτες που δημοσιεύτηκαν πριν τον Ιανουάριο του 2000 και μετά τον Οκτώβριο του 2013, (5) μελέτες που δεν περιείχαν μετρήσεις αρσενικού και χρωμίου στο πόσιμο νερό, και (6) case series και case reports. Τα ίδια κριτήρια εφαρμόστηκαν και στα άρθρα που επιλέχθηκαν (πλήρη κείμενα άρθρων). Σε περίπτωση εντοπισμού διαφορετικών αναφορών της ίδιας μελέτης, συμπεριλήφθηκε η αναφορά με τις πιο επικαιροποιημένες πληροφορίες.

3. Αποτελέσματα αναζήτησης της βιβλιογραφίας

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας απέδωσε 147 άρθρα από τα οποία τα 125 εξαιρέθηκαν μετά τη μελέτη των περιλήψεων, καθώς δεν αφορούσαν στο ζήτημα της χαρτογράφησης της ρύπανσης των πηγών πόσιμου νερού από αρσενικό και χρώμιο, ή επρόκειτο για άρθρα δημοσιευμένα πριν τον Ιανουάριο του 2000 ή μετά τον Οκτώβριο του 2013 ή δίχως ολόκληρο το κείμενο διαθέσιμο. Αποκλείστηκαν 5 άρθρα καθώς αποτελούσαν ανασκοπήσεις, editorials και έγγραφα οργανισμών. Τέλος, δεν εξαιρέθηκαν άρθρα λόγω διπλής δημοσίευσης της ίδιας μελέτης ή επειδή ήταν σε άλλη γλώσσα γραμμένα πέραν της αγγλικής. Τούτο οδήγησε σε 17 πρωτογενείς μελέτες οι οποίες συμφωνούσαν με όλα τα κριτήρια αποδοχής μελετών που τέθηκαν αρχικά (inclusion criteria).

Η μελέτη των Hassan MM et al³⁸ αποσκοπεί στη διερεύνηση της γεωγραφικής κατανομής των συγκεντρώσεων του αρσενικού στα υπόγεια ύδατα, με την ανάλυση και τη χαρτογράφηση «προβληματικών περιοχών» ή «ζωνών κινδύνου». Η αποτύπωση και σύνθεση των πληροφοριών για την επικινδυνότητα του αρσενικού πραγματοποιήθηκε με την επεξεργασία και τη γεωγραφική ανάλυση δεδομένων με τη χρήση GIS μαζί με τεχνικές λήψης αποφάσεων. Ελήφθησαν υπόψη τόσο ποιοτικά όσο και γεωγραφικά δεδομένα.

Η μελέτη των AvRuskin GA et al³⁹ παρουσιάζει το STIS (Space Time Information System) μια εξελιγμένη μορφή του GIS με τη δυνατότητα απεικόνι-

νισης και ανάλυσης δεδομένων, ταυτόχρονα στις δύο διαστάσεις του χώρου και του χρόνου, ιδιαίτερα χρήσιμο για ασθένειες με μεγάλη λανθάνουσα περίοδο (όπως ο καρκίνος). Το STIS εδώ χρησιμοποιήθηκε στο πλαίσιο μιας μελέτης ασθενών-μαρτύρων στο νοτιο-ανατολικό Michigan των ΗΠΑ, στην οποία διερευνήθηκε η σχέση της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και της εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Η ατομική έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού εκτιμήθηκε με τον συνδυασμό χωροχρονικών δεδομένων που αφορούσαν στις αλλαγές του τόπου διαμονής και τις συνήθειες σχετικά με την κατανάλωση πόσιμου νερού. Δεδομένα, επίσης, συλλέχθηκαν αναφορικά με τη διατροφή, τις καπνιστικές συνήθειες, το ιατρικό και επαγγελματικό ιστορικό. Η προσέγγιση αυτή είναι σημαντική καθώς επιτρέπει όχι μόνο την απεικόνιση της κίνησης και κατανομής αντικειμένων (όπως οι ασθενείς, οι μάρτυρες και η ρύπανση που προέρχεται από βιομηχανίες ή από τη διάθεση κοινοτικών απορριμμάτων), αλλά και τη σύγκριση τιμών με την πάροδο του χρόνου. Πιο συγκεκριμένα, εντοπίστηκαν τυχόν (στατιστικά σημαντικές) γεωγραφικές ομαδοποιήσεις μεταξύ των συμμετεχόντων, αναφορικά με τη χαμηλή ή υψηλή έκθεση στο αρσενικό μέσω του νερού. Τούτο επιτρέπει σειρά συμπερασμάτων τόσο σχετικά με την κατανομή της ρύπανσης όσο και της νόσου και πώς αυτά μπορεί να σχετίζονται.

Η μελέτη των Fytianos και Christophoridis⁴⁰ στόχο είχε να απεικονίσει τη συνολική κατάσταση που επικρατούσε κατά το 2002 σχετικά με το πόσιμο νερό στην Περιφέρεια της Θεσσαλονίκης (Ελλάδα) αναφορικά με τη συγκέντρωση του αρσενικού, των νιτρικών και των χλωριούχων αλάτων. Έτσι, πραγματοποιήθηκε συλλογή δειγμάτων νερού βρύσης από 52 περιοχές-χωριά της περιφέρειας κατά τη διάρκεια 6 μηνών. Στη συνέχεια, οι μετρήσεις για τον κάθε ρυπαντή χαρτογραφήθηκαν με τη βοήθεια των GIS. Αναφορικά με το αρσενικό, περιορισμένος αριθμός των δειγμάτων (13,5%) περιείχε αρσενικό σε συγκέντρωση ανώτερη του ανώτατου επιτρεπτού ορίου (10 µg/L). Επιχειρήθηκε, τέλος, να ομαδοποιηθούν τα δείγματα βάσει των μετρήσεων για το αρσενικό και τις τιμές του pH, με απώτερο στόχο να εντοπιστεί ενδεχόμενη σχέση. Τούτο οδήγησε στο

συμπέρασμα ότι αυξημένες τιμές στο αρσενικό γενικά συνοδεύονται από ελαφρώς αυξημένες τιμές pH, που ενδεχομένως σημαίνει ότι το αρσενικό που εντοπίζεται στις συγκεκριμένες περιοχές εισάγεται στις πηγές πόσιμου νερού κυρίως διάμεσου της διάλυσης αυτοφυών μεταλλικών στοιχείων της εκάστοτε περιοχής.

Η μελέτη των Kaur και Rani⁴¹ στόχο είχε την εκτίμηση της γεωγραφικής κατανομής/έκτασης και του είδους της ρύπανσης από βαρέα μέταλλα στην περιοχή του Δελχί (Ινδία), ώστε να επιτραπεί ο σχεδιασμός των κατάλληλων μέτρων διαχείρισης από τους αρμόδιους φορείς λήψης αποφάσεων. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήθηκε συλλογή δειγμάτων χώματος και νερού (από επιφανειακά και υπόγεια ύδατα της περιοχής) τα οποία και αναλύθηκαν για παραμέτρους όπως ο ψευδάργυρος (Zn), ο χαλκός (Cu), ο σίδηρος (Fe), το μαγγάνιο (Mn), το νικέλιο (Ni), ο μόλυβδος (Pb), το κάδμιο (Cd) και το χρώμιο (Cr). Οι συγκεντρώσεις του Cr στα αρδευτικά ύδατα των περιοχών Alipur και Shahdara παρουσίαζαν σημαντικές υπερβάσεις του ανώτατου επιτρεπτού ορίου των 1000 µg/L. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι οι συγκεντρώσεις του Ni και του Cr στο πόσιμο νερό σχεδόν ολόκληρης της υπό μελέτη περιοχής παρουσίαζαν σημαντικές υπερβάσεις του ανώτατου επιτρεπτού ορίου 20 µg/L και 10 µg/L, αντιστοίχως. Εν συνεχεία, χρησιμοποιήθηκαν τα GIS για τη χαρτογράφηση των αποτελεσμάτων, με απώτερο στόχο να καταδειχθούν οι πιθανές φυσικές ή ανθρωπογενείς αιτίες (βιομηχανική ή και γεωργική δραστηριότητα) του προβλήματος.

Η μελέτη των Shams et al⁴² επικεντρώνεται στη χαρτογράφηση και την ερμηνεία δεδομένων με την εφαρμογή των GIS ώστε να παρουσιαστεί και να αξιολογηθεί το πρόβλημα του αρσενικού στο πόσιμο νερό στο Μπαγκλαντές. Η χαρτογράφηση και η ερμηνεία έγιναν λαμβάνοντας υπόψη τα γεωφυσικά χαρακτηριστικά, τις κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες και την κοινωνικο-πολιτισμική συμπεριφορά των ανθρώπων που ζουν στην υπό μελέτη περιοχή, με απώτερο στόχο τη συνδρομή στον σχεδιασμό και τη χάραξη πολιτικής σε επίπεδο περιφέρειας, με βάση την έκταση και το μέγεθος του προβλήματος της ρύπανσης των πηγών πόσιμου νερού από αρσενικό και το μέγεθος του εκτιθέμενου πληθυσμού. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι για όλα

τα πηγιάδια της μελέτης συλλέχθηκαν πληροφορίες όπως η συγκέντρωση του αρσενικού στο νερό, η τοποθεσία, το έτος κατασκευής τους, ο ιδιοκτήτης τους, το βάθος και ο τύπος του πηγαδιού.

Στη μελέτη του Demirel⁴³ επιχειρήθηκε να καθοριστούν οι συγκεντρώσεις των μετάλλων Cr, Fe, Zn, Ni, Cu, Mn και Mo των υπογείων υδάτων του υδροφόρου ορίζοντα της περιοχής Mersin στην Τουρκία χρησιμοποιώντας φωτομετρικές μεθόδους. Στόχος της μελέτης ήταν να προσδιοριστούν οι κύριες αιτίες της ρύπανσης των υπογείων υδάτων της περιοχής από μέταλλα, χαρτογραφώντας την ποιότητα του πόσιμου νερού της λεκάνης με τη βοήθεια των GIS. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων κατέδειξαν για τα μέταλλα Fe, Zn, Ni, Cu, Mn, Mo συγκεντρώσεις πολύ ανώτερες των ανώτατων επιτρεπτών ορίων, ενώ αναφορικά στο Cr δεν εντοπίστηκε καμία υπέρβαση. Συμπερασματικά, το νερό των υπογείων υδάτων χαρακτηρίστηκε από τη μελέτη ως ακατάλληλο για κατανάλωση και οι κυριότερες αιτίες της ρύπανσης ήταν ανθρωπογενείς (βιομηχανική και αγροτική δραστηριότητα).

Η μελέτη των Figueira et al⁴⁴ χρησιμοποίησε δύο ξεχωριστές βάσεις δεδομένων με σκοπό να αξιολογήσει την έκθεση του πληθυσμού της Πορτογαλίας στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και της ατμόσφαιρας. Η πρώτη βάση δεδομένων προέρχονταν από τον οργανισμό Υδάτων της Πορτογαλίας (IRAR) και περιέχει μετρήσεις της ποιότητας του νερού που πραγματοποιήθηκαν στις οικίες των πελατών του οργανισμού το 2004 σε όλη την έκταση της χώρας. Για το αρσενικό υπάρχει μία μέτρηση για κάθε νοικοκυριό, με σχετική αναφορά όταν αυτή υπερβαίνει το ανώτατο επιτρεπτό όριο που στην Πορτογαλία είναι τα 10 mg/L. Η δεύτερη βάση δεδομένων προέρχεται από εθνική έρευνα βιοπαρακολούθησης που πραγματοποιήθηκε σε βρύα το 2002 με σκοπό την εκτίμηση της περιβαλλοντικής έκθεσης του πληθυσμού από την ατμόσφαιρα. Ο κίνδυνος έκθεσης του πληθυσμού προσδιορίστηκε συνδυάζοντας τις μετρήσεις στο νερό και τα βρύα με κατάλληλη χαρτογράφηση χρησιμοποιώντας τα GIS. Τέλος, οι περιοχές που παρουσίαζαν τον υψηλότερο κίνδυνο έκθεσης στο αρσενικό μέσω της ρύπανσης του πόσιμου νερού ή της ατμόσφαιρας εντοπίστηκαν στην ενδοχώρα βόρειων και κεντρικών περιοχών της χώρας.

Η μελέτη των Zhang et al⁴⁵ στόχο είχε να διερευνηθεί τη σχέση μεταξύ της γεωγραφικής κατανομής του αρσενικού στο χώμα και στις πηγές πόσιμου νερού, και της χρόνιας δηλητηρίασης από αρσενικό σε μια περιοχή εξόρυξης κασσίτερου της Ταϊλάνδης. Τα GIS χρησιμοποιήθηκαν για να χαρτογραφηθούν οι μετρήσεις αρσενικού σε δείγματα νερού και χώματος της περιοχής. Ως εκ τούτου, κατηγοριοποιήθηκαν οι επιμέρους περιοχές ανάλογα με την ποιότητα των υπογείων υδάτων και των αγρών, και εν συνεχεία υπολογίστηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι μεταξύ των περιοχών αυτών για τη χρόνια δηλητηρίαση από αρσενικό. Η επίπτωση της χρόνιας δηλητηρίασης από αρσενικό βρέθηκε να σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το επίπεδο του αρσενικού στο νερό και το χώμα. Τέλος, στα συμπεράσματα της μελέτης επισημαίνεται ότι η ανάλυση τάσεων (trend analysis) με τα GIS θα μπορούσε να αποτελέσει ένα πολύτιμο εργαλείο για την κατανόηση της κατάστασης της ρύπανσης και την παρακολούθηση των ασθενειών.

Στη μελέτη των Nielsen et al⁴⁶ χρησιμοποιήθηκαν μετρήσεις αρσενικού και νιτρικών αλάτων σε πόσιμο νερό από 107 οικίες της πολιτείας Washington. Η μέση τιμή για το αρσενικό υπολογίστηκε ίση με 0,6 mg/L και για τα νιτρικά άλατα (άζωτο) ίση με 0,4 mg/L. Συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια της δοκιμασίας Spearman's rho για τις μετρήσεις αυτές λαμβάνοντας υπόψη τη διεύθυνση της οικίας, και πρόσφατες ή ιστορικές μετρήσεις σε πηγές πόσιμου νερού σε απόσταση από την οικία μέχρι 10 μίλια. Η συμφωνία μεταξύ των τιμών βελτιωνόταν καθώς η απόσταση μειωνόταν. Το Spearman's rho υπολογίστηκε ίσο με 0,05 έως και 0,24 για το αρσενικό στα 8 μίλια, και 0,31 έως και 0,33 για τα νιτρικά άλατα στα 6 μίλια, όταν συμπεριλαμβάνονταν όλες οι οικίες. Η συμφωνία ήταν μεγαλύτερη όταν η σύγκριση αφορούσε σε οικίες με ιδιωτικές γεωτρήσεις, ενώ για τις οικίες με κοινό υδρευτικό σύστημα το Spearman's rho υπολογίστηκε ίσο με 0,29 για το αρσενικό και 0,60 για τα νιτρικά άλατα. Συμπερασματικά, οι ιστορικές βάσεις δεδομένων είναι δυνατόν να αξιοποιηθούν για την κατηγοριοποίηση συμμετεχόντων σε επιδημιολογικές μελέτες, αναφορικά με την έκθεση σε νιτρικά άλατα μέσω του πόσιμου νερού, αλλά με ιδιαίτερη επιφυλακτικότητα όταν μελετάται η έκθεση στο αρσενικό.

Η μελέτη των Bhuiyan et al⁴⁷ αξιολόγησε τη ρύπανση από βαρέα μέταλλα της λιμνοθάλασσας και του καναλιού της περιοχής Dhaka στο Μπαγκλαντές. Η περιοχή αυτή πλήττονταν από τα λύματα βυρσοδεψείου. Μεταξύ άλλων, μετρήσεις έγιναν στο νερό της λιμνοθάλασσας και του καναλιού για τα εξής μέταλλα As, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mn, Ni, Pb και Zn, για τα οποία πραγματοποιήθηκε ανάλυση PCA (Principal Component Analysis) από την οποία προέκυψε η ακόλουθη ομαδοποίηση: Ca-Cd-Cr-Fe-K-Mn-Pb-Zn, Co-Cu-Ni και As. Τέλος, με τη βοήθεια ανάλυσης με τα GIS η μελέτη κατέδειξε ότι τα λύματα που απορρίπτονται από το βυρσοδεψείο και τις βοηθητικές βιομηχανίες αλλά και το σύστημα αστικών λυμάτων είναι οι κύριες πηγές ρύπανσης από βαρέα μέταλλα στη λιμνοθάλασσα και το κανάλι, στην περιοχή Hazaribagh της νοτιοδυτικής Dhaka. Οι υψηλές μέσες συγκεντρώσεις του Cr (5,27 mg/L), Pb (0,81 mg/L), As (0,59 mg/L) και Cd (0,13 mg/L) στα δείγματα νερού ενδέχεται να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Η μελέτη των Dehghani et al⁴⁸ ασχολείται με τις μεταβολές των επιπέδων των Cd, As, Pb και NO³⁻ στα υπόγεια νερά της πεδιάδας Anar στο Ιράν. Με στόχο να διερευνηθεί η κατάσταση της ρύπανσης των υπογείων υδάτων της περιοχής ελήφθησαν 21 δείγματα από βαθιά πηγάδια της περιοχής κατά τη διάρκεια τεσσάρων ημερών (Απρίλιος 2009). Η συγκέντρωση των ιόντων μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τεχνική χρωματογραφίας, και τα βαρέα μέταλλα ελέγχθηκαν με φασματομετρία ατομικής απορρόφησης. Επίσης, χάρτες ισοκατανομής των ρυπαντών δημιουργήθηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού Arc GIS. Οι ανθρωπογενείς πηγές ρύπανσης (δρόμοι, κατοικημένες περιοχές και φυτείες από φιστικιές) βρίσκονται κυρίως στο μεσαίο τμήμα της πεδιάδας. Απώτερος στόχος της μελέτης είναι να εντοπίσει τις πηγές της ρύπανσης της πεδιάδας. Αναφορικά με το As λόγω χάρη, ο χάρτης ισοκατανομής του φανερώνει ότι τα υψηλότερα επίπεδα αυτού του μετάλλου εντοπίζονται στις νότιες και νοτιοανατολικές περιοχές της πεδιάδας. Συμπερασματικά, με τη χρήση των GIS διαπιστώθηκε ότι μια σειρά από φυσικές αλλά και ανθρωπογενείς πηγές αποτέλεσαν αιτίες ρύ-

πανσης ορισμένων τμημάτων του υδροφορέα της πεδιάδας.

Η μελέτη των Gong et al⁴⁹ εξέτασε την πιθανή σχέση μεταξύ της γνωστικής ικανότητας και των χαμηλών συγκεντρώσεων του As στο πόσιμο νερό. Οι συγκεντρώσεις του As εκτιμήθηκαν με τη βοήθεια των GIS για 299 ενήλικες, κατοίκους αγροτικών περιοχών. Η γνωστική ικανότητα αξιολογήθηκε με τη μέθοδο Folstein Mini-Mental State Examination (MMSE). Όσοι εκτίθονταν σε υψηλές συγκεντρώσεις As (>10 μg/L) είχαν σημαντικά (P-value=0,03) χαμηλότερα σκορ στη δοκιμασία MMSE από όσους εκτίθονταν σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις As (<10 μg/L) μέσω του πόσιμου νερού. Τα χρόνια εκπαίδευσης ήταν σημαντικά (P-value=0,05) χαμηλότερα σε όσους εκτίθονταν σε υψηλές συγκεντρώσεις As (>10 μg/L) από όσους εκτίθονταν σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις As (<10 μg/L) μέσω του πόσιμου νερού. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η χαμηλότερη γνωστική ικανότητα και το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο σχετίζονται με την έκθεση σε υψηλότερες συγκεντρώσεις As μέσω του πόσιμου νερού, στον υπό μελέτη πληθυσμό ενηλίκων.

Στη μελέτη των Stamatis et al⁵⁰ δείγματα υπογείων υδάτων από 25 θέσεις δειγματοληψίας της λεκάνης του Ωρωπού-Καλάμου συλλέχθηκαν με στόχο την περιγραφή της ποιότητας των υπογείων υδάτων σε σχέση με τη γεωλογία, τη λιθολογία και τις ανθρωπογενείς δραστηριότητες της υπό μελέτη περιοχής. Ο συνδυασμός της φασματομετρίας ατομικής απορρόφησης για το χρώμιο (Cr και Cr⁺⁶), της ανάλυσης παραγόντων, της τεχνολογίας GIS και των γεωχημικών δεδομένων στάθηκαν πολύτιμα εργαλεία για τον εντοπισμό φυσικών και ανθρωπογενών πηγών ρύπανσης. Οι μέσες τιμές που υπολογίστηκαν για το As ήταν 23,3 μg/L, για το Cr 8 μg/L και για το Cr⁺⁶ 7,4 μg/L. Μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν και για άλλα στοιχεία όπως: Ag, Al, Au, B, Ba, Be, Bi, Br, Cd, Ce, Co, Cs, Cu, Dy, Er, Eu, Fe, Ga, Gd, Ge, Hf, Hg, Ho, In, Ir, La, Li, Lu, Mn, Mo, Nb, Nd, Ni, Os, P, Pb, Pd, Pr, Pt, Rb, Re, Rh, Ru, S, Sb, Sc, Se, Si, Sm, Sn, Sr, Ta, Tb, Te, Th, Ti, Tl, Tm, U, V, W, Y, Yb, Zn και Zr. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ποιότητα των υπογείων υδάτων της λεκάνης του Ωρωπού-Καλάμου επηρεάζεται από διάφορους φυσικούς αλλά και ανθρωπογενείς παράγοντες.

Η μελέτη των Suyash και Pawar⁵¹ στόχο είχε να διερευνήσει τη διασπορά μετάλλων όπως Co, Cr, Cu, Mn, Fe, Mo και Ni στα υπόγεια και επιφανειακά ύδατα στην περιοχή Ankaleshwar της Ινδίας. Πιο συγκεκριμένα, στόχος της μελέτης ήταν να κατανοήσει την εποχική συμπεριφορά των βαρέων μετάλλων, να απεικονίσει τη ρύπανση και να αναγνωρίσει τις πηγές της με χρήση των GIS. Την Ankaleshwar διασχίζει αυτοκινητόδρομος, σιδηρόδρομος, και εκτός από αγροτική περιοχή φιλοξενεί και βιομηχανική ζώνη με περίπου 3000 βιομηχανικές μονάδες, όπως βιομηχανίες λιπασμάτων, φυτοφαρμάκων και χημικών προϊόντων, φινιριστήρια και φαρμακοβιομηχανίες, οι οποίες χρησιμοποιούν στην παραγωγική τους διαδικασία μέταλλα όπως τα παραπάνω. Συνολικά, συλλέχθηκαν 37 δείγματα νερού πριν και μετά την περίοδο των Μουσώνων. Αναφορικά με το Cr, οι μετρήσεις του κυμαίνονταν από 0,02 mg/L έως 0,08 mg/L στα υπόγεια ύδατα της ευρύτερης περιοχής και από 0,18 mg/L έως 8,1 mg/L στη βιομηχανική ζώνη. Η μελέτη κατέδειξε ότι η μεγάλης κλίμακας υποβάθμιση της ποιότητας του νερού οφειλόταν σε ανθρωπογενείς επιδράσεις, καθώς τα όμβρια ύδατα ήταν ελεύθερα βαρέων μετάλλων.

Η μελέτη των Hassanzadeh et al⁵² στόχο είχε να εκτιμήσει τον βαθμό της ρύπανσης των υπογείων υδάτων στην αστική περιοχή Kerman του Ιράν. Μεταξύ άλλων μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν και στα ακόλουθα βαρέα μέταλλα Cd, Cr, Cu, Mn, Pb και Zn. Συνολικά, συλλέχθηκαν 43 δείγματα νερού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι βαρέα μέταλλα όπως το Cd, Cr, Mn και Pb παρουσίαζαν υπερβάσεις των ανώτατων επιτρεπτών ορίων της EPA (Environmental Protection Agency). Με βάση τους συντελεστές συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων, οι ερευνητές μπορούν να προβλέψουν τις ομοιότητες μεταξύ των πηγών των στοιχείων. Έτσι, προσδιορίστηκε ότι δεν υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των βαρέων μετάλλων όπως Cr, Zn, Cu, Pb και των κύριων ιόντων, που δείχνει ότι η πηγή των βαρέων μετάλλων είναι ανθρωπογενής. Γενικά, οι συγκεντρώσεις του Cr ήταν χαμηλές (<0,05 mg/L) εκτός από μια μέτρηση στη βιομηχανική περιοχή. Με τη βοήθεια της τεχνολογίας GIS, παρήχθησαν γεωχημικοί χάρτες ισοκατανομής για τα περισσότερα από τα μέταλλα. Τα βασικά συμπεράσματα της μελέτης είναι τα εξής: οι γεωλογικοί σχηματι-

σμοί παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση των συγκεντρώσεων των ιόντων, ενώ τα βιομηχανικά και κοινοτικά λύματα συντελούν στην αύξηση των συγκεντρώσεων των βαρέων μετάλλων Pb, Mn και Cr στα υπόγεια ύδατα της περιοχής.

Η μελέτη των Ali et al⁵³ στόχο είχε να διερευνήσει τη μείωση των συγκεντρώσεων του αρσενικού στα υπόγεια ύδατα της περιοχής Ballia της Ινδίας χρησιμοποιώντας μετρήσεις και την τεχνολογία GIS. Συνολικά, συλλέχθηκαν 100 δείγματα από βαθιά, μέτρια και ρηχά σημεία του υδροφορέα πριν και μετά την περίοδο των Μουσώνων το 2010. Τα δείγματα αναλύθηκαν με τη μέθοδο της φασματομετρίας ατομικής απορρόφησης και συσχετίστηκαν με τα γεωλογικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, ο συσχετισμός μεταξύ της ρύπανσης από αρσενικό του υδροφορέα, των γεωλογικών χαρακτηριστικών και της εποχικής διακύμανσης αναλύθηκαν με τη χρήση GIS. Οι συγκεντρώσεις του αρσενικού σε βαθιά, μέτρια και ρηχά σημεία του υδροφορέα πριν την περίοδο των Μουσώνων βρέθηκαν 14–820 mg/L, 30–450 mg/L και 6–300 mg/L, αντίστοιχα. Και μετά τους Μουσώνες 13–950 mg/L, 10–600 mg/L και 2–500 mg/L, αντίστοιχα. Συμπερασματικά, υπήρξαν ενδείξεις εποχικής διακύμανσης των συγκεντρώσεων αρσενικού μεταξύ της περιόδου πριν και μετά τους Μουσώνες. Τέλος, οι συγκεντρώσεις του αρσενικού ήταν υψηλότερες στη μετα-Μουσώνων περίοδο από ό,τι στην προ-Μουσώνων, λόγω ανεπαρκών βροχοπτώσεων κατά τη διάρκεια του έτους πραγματοποίησης της μελέτης.

Η μελέτη των Sanders et al⁵⁴ στόχο είχε να εκτιμήσει τη ρύπανση των πηγών πόσιμου νερού (ιδιωτικών γεωτρήσεων) από αρσενικό στην περιοχή της Βόρειας Καρολίνας (ΗΠΑ) για χρονική περίοδο 1996–2004. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα του τμήματος Υγείας της Βόρειας Καρολίνας που αφορούσαν σε μετρήσεις ιδιωτικών οικιακών πηγαδιών. Εν συνεχεία, οι μετρήσεις αυτές (63.000 μετρήσεις) χαρτογραφήθηκαν με τη βοήθεια των GIS. Από το σύνολο των 63.000 ιδιωτικών γεωτρήσεων, οι 7712 παρουσίασαν ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις αρσενικού που κυμαίνονταν μεταξύ 1 μg/L και 806 μg/L, ενώ στις 1436 γεωτρήσεις παρατηρήθηκαν υπερβάσεις του ανώτατου επιτρεπτού ορίου της EPA (10 μg/L). Η χαρτογράφηση των τιμών του αρσενικού επέτρεψε τον εντο-

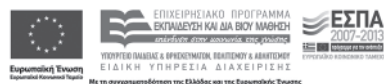
πισμό περιοχών που διαχρονικά παρουσίαζαν αυξημένες τιμές αρσενικού στο πόσιμο νερό, και ως εκ τούτου βρισκόνταν σε αυξημένο κίνδυνο αναφορικά με την ανάπτυξη σχετικών νόσων.

4. Συζήτηση και συμπεράσματα

Αξιοσημείωτος είναι ο αριθμός των μελετών¹⁷ που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία 10 χρόνια (2003–2013) και πραγματεύεται τη ρύπανση των υπογείων υδάτων και των πηγών πόσιμου νερού από βαρέα μέταλλα, ειδικότερα το χρώμιο και το αρσενικό, και πώς αυτή απεικονίζεται με τη βοήθεια των GIS. Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών ασχολείται με τη ρύπανση από αρσενικό^{38–40,42,44–50,53,54} και λιγότερες με τη ρύπανση από χρώμιο.^{41,43,47, 50–52} Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση έλαβαν χώρα σε περιοχές της Ινδίας,^{41,51,53} του Μπαγκλαντές^{42,47} και του Ιράν,^{48,52} με γνωστή ρύπανση των υπογείων υδάτων τους από βαρέα μέταλλα αλλά και σε περιοχές προηγμένων χωρών όπως οι ΗΠΑ^{39,46,54} και η Πορτογαλία.⁴⁴ Δύο μελέτες πραγματοποιήθηκαν και στη χώρα μας.^{40,50}

Η έκθεση σε βαρέα μέταλλα όπως το χρώμιο και το αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού έχει συσχετιστεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία με την ανάπτυξη πολύ σημαντικών νοσημάτων όπως ο καρκίνος του στομάχου, του πνεύμονα, του ήπατος και της ουροδόχου κύστεως. Λαμβάνοντας υπόψη την κρισιμότητα του ζητήματος, η τεχνολογία των GIS είναι εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για την κατάδειξη-απεικόνιση του προβλήματος στις εκάστοτε ρυπασμένες περιοχές και για τη λήψη εύστοχων μέτρων διαχείρισης από τους αρμόδιους φορείς λήψης αποφάσεων.

Κοινός στόχος της πλειονότητας των μελετών ήταν να προσδιοριστούν οι κύριες αιτίες της ρύπανσης των υπογείων υδάτων και των πηγών πόσιμου νερού της εκάστοτε περιοχής από μέταλλα και άλλα στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων του χρωμίου και του αρσενικού, χαρτογραφώντας δεδομένα της ποιότητας των πηγών του πόσιμου νερού. Σε κάποιες μελέτες τα GIS όχι μόνον απεικόνισαν το μέγεθος του προβλήματος, αλλά στάθηκαν πολύτιμο εργαλείο στο να καταδειχθεί ότι η ρύπανση των υπογείων υδάτων της περιοχής ήταν ανθρωπογενής.



Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο, ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος ΙΙ. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Βιβλιογραφία

1. ATSDR, Toxicological Profile for Arsenic, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007
2. EPA, Arsenic occurrence in public drinking water supplies, Office of Ground Water and Drinking Water, 2000
3. World Health Organization, Guidelines for Drinking-Water Quality, incorporating first addendum. Vol 1: Recommendations 3rd ed. WHO, Geneva, 2006
4. IPCS, *Environmental health criteria on arsenic and arsenic compounds. Arsenic and arsenic compounds*. 2nd ed. In Environmental Health Criteria Series. WHO, Geneva, 2001
5. Saper RB, Kales SN, Paquin J et al. Heavy Metal Content of Ayurveda Herbal Medicine Products. *JAMA* 2004, 292:2868–2673
6. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A et al. Lead, Mercury, and Arsenic in US- and Indian-manufactured ayurvedic Medicines Sold via the Internet. *JAMA* 2008, 300:915–923
7. IARC, Some Drinking Water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2004
8. Mukherjee A, Sen Gupta MK, Houssain MA et al. Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario. *J Health Popul Nutr* 2006, 24:142–163
9. Luu TTG, Sthiannopkao S, Kim KW, Arsenic and other trace elements contamination in groundwater and a risk assessment study for the residents in the Kandal Province of Cambodia. *Environ Int* 2008, 35:455–460
10. Rahman M, Axelson O, Arsenic ingestion and health effects in Bangladesh: Epidemiological observations. In: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL (eds) *Arsenic Exposure and Health Effects IV*. Elsevier, Amsterdam, 2001:193–199
11. Celik I, Gallicchio L, Boyd K et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: A systematic review. *Environ Res* 2008, 108: 48–55
12. Nordstrom DK, Worldwide occurrences of arsenic in ground water. *Science* 2002, 296:2143–2145
13. Mondal P, Majumder CB, Mohanty B, Laboratory-based approaches for arsenic remediation from contaminated water: recent developments. *J Hazard Mater* 2006, 137:464–479
14. Stanger G, Truong TV, Nqok KS et al. Arsenic in groundwaters of the Lower Mekong. *Environ Geochem Hlth* 2005, 27:341–357

15. James BR, Petura JC, Vitale RJ et al. Oxidation-reduction chemistry of chromium: Relevance to the regulation and remediation of chromate-contaminated soils. *J Soil Contam* 1997, 6: 569–580
16. Barnhart J. Occurrences, uses, and properties of chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997, 26:S3–S7
17. Anderson RA, Kozlovsky AS, Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-collected diet. *Am J Clin Nutr* 1985, 41:1177–1183
18. National Academy of Sciences. Chromium. In: *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. National Academy Press, Washington, DC, 2001:6
19. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chromium (update). Agency for Toxic Substances Disease Registry, US Public Health Service, Atlanta, GA, 2000
20. US Environmental Protection Agency. Toxicological profile update on hexavalent chromium. Integrated Risk Information System (IRIS). Environmental Protection Agency, Cincinnati: US, 1998a
21. International Agency for Research on Cancer. Chromium, nickel, and welding. *IARC Monogr Eval Carcinogen Risks Hum* 1990:49
22. World Health Organization. *Environmental health criteria 61: chromium*. WHO, Geneva, 1988
23. US Environmental Protection Agency. Chromium-6 in Drinking Water. Office of Water, US Environmental Protection Agency 2010
24. Toxicological update, Chromium and Hexavalent chromium. *J Appl Toxicol* 1993, 13:225–230
25. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chromium (update). Agency for Toxic Substances Disease Registry, US Public Health Service, Atlanta, GA, 2008
26. National Toxicology Program (NTP). Chromium hexavalent compounds. In: *Report on Carcinogens*. 11th ed. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2005
27. World Health Organization. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO, Geneva, 2003
28. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. 3rd ed. Vol. 1 *Recommendations*. WHO, Geneva, 2004
29. US Environmental Protection Agency. Hazard summary for chromium compounds, 2000
30. World Health Organization. *Guidelines for drinking-water quality*. 4th ed. WHO, Geneva, 2011
31. Cheryl P, Booker SM. Reflections on Hexavalent Chromium. *Environ Health Perspect* 2000, 108:402–407
32. Rowbotham AL, Levy LS, Shuker LK. Chromium in the environment: an evaluation of exposure of the UK general population and possible adverse health effects. *J Toxicol Environ Health B* 2000, 3:145–178
33. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological Profile for Chromium. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2008
34. Clarke KC. *Getting started with geographic information system*. 2nd ed. Prentice Hall, 2010
35. Longley PA, Goodchild MF, Maguire DJ et al. *Geographic Information Systems and Science*. 2nd ed. Wiley, 2005
36. Demers MN. *Fundamentals of geographic information systems*. 3rd ed. Wiley, 2008
37. El-Kadi AI, Oloufa AA, Eltahan AA et al. Use of a geographic information system in site-specific ground-water modeling. *Ground Water* 1994, 32:617–625
38. Hassan MM, Atkins PJ, Dunn CE, The spatial pattern of risk from arsenic poisoning: a Bangladesh case study. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2003, 38:1–24
39. AvRuskin GA, Jacquez GM, Meliker JR et al. Visualization and exploratory analysis of epidemiologic data using a novel space time information system. *Int J Health Geogr* 2004, 3:26
40. Fytianos K, Christophoridis C. Nitrate, arsenic and chloride pollution of drinking water in Northern Greece. Elaboration by applying GIS. *Environ Monit Assess* 2004, 93:55–67
41. Kaur R, Rani R, Spatial characterization and prioritization of heavy metal contaminated soil-water resources in peri-urban areas of National Capital Territory (NCT), Delhi. *Environ Monit Assess* 2006, 123:233–247
42. Shams S, Bhattacharya P, Langaas S et al. Mapping and interpretation of field data for evaluation and mitigation of ground-water arsenic contamination in Bangladesh. *J Hydroinfo* 2006, 8:25–36
43. Demirel Z. Monitoring of Heavy Metal Pollution of Ground-water in a Phreatic Aquifer in Mersin-Turkey. *Environ Monit Assess* 2007, 132:15–23
44. Figueira R, Sergio C, Lopes JL et al. Detection of exposition risk to arsenic in Portugal assessed by air deposition in biomonitors and water contamination. *Int J Hyg Environ Health* 2007, 210:393–397
45. Zhang J, Wu L, Lin K, Geographic information system based spatial analysis on chronic arsenic poisoning in a tin mining area, Thailand. *Wei Sheng Yan Jiu* 2007, 36:357–60
46. Nielsen SS, Kuehn CM, Mueller BA. Water quality monitoring records for estimating tap water arsenic and nitrate: a validation study. *Environ Health* 2010, 9:4
47. Bhuiyan MAH, Suruvi NI, Dampare SB et al. Investigation of the possible sources of heavy metal contamination in lagoon and canal water in the tannery industrial area in Dhaka, Bangladesh. *Environ Monit Assess* 2011, 175:633–649
48. Dehghani M, Abbasnejad, A, Cadmium, arsenic, lead and nitrate pollution in the groundwater of anar plain. *J Environ Stud* 2011, 36:87–100
49. Gong G, Hargrave KA, Hobson V et al. Low-level groundwater arsenic exposure impacts cognition: a project FRONTIER study. *J Environ Health* 2011, 74:16–22
50. Stamatis G, Alexakis D, Gamvroula D et al. Groundwater quality assessment in Oropos-Kalamos basin, Attica, Greece. *Environ Earth Sci* 2011, 64:973–988
51. Suyash K, Pawar NJ. Site-specific accentuation of heavy metals in groundwaters from Ankaleshwar industrial estate, India. *Environ Earth Sci* 2011, 64:557–566
52. Hassanzadeh R, Abbasnejad A, Hamzeh MA, Assessment of groundwater pollution in Kerman Urban areas. *J Environ Stud* 2011, 36:101–110
53. Ali I, Rahman A, Khan TA et al. Recent trends of arsenic contamination in groundwater of Ballia District, Uttar Pradesh, India. *Gazi Univ J Sci* 2012, 25:853–861
54. Sanders AP, Messier KP, Shehee M et al. Arsenic in North Carolina: Public Health Implications. *Environ Int* 2012, 38: 10–16

Ηλεκτροχειρουργική Ένα ανεκτίμητο εργαλείο στη χειρουργική αλλά ίσως και επικίνδυνο

Κ. Ντζέρως,¹ Σ. Στοκίδης,² Μ. Σταματάκος³

¹Ουρολογική Κλινική, ΓΝ Κορίνθου, ²Ουρολογική Κλινική, «Ο Άγιος Σάββας» Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, ³Χειρουργική Κλινική, ΓΝ Κορίνθου, Κόρινθος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ηλεκτροχειρουργική αποτελεί ένα ανεκτίμητο εργαλείο στη σύγχρονη χειρουργική και οι τελευταίες συσκευές διαθερμίας θεωρούνται απόλυτα ασφαλείς όταν χρησιμοποιούνται σωστά. Τα ατυχήματα κατά τη χρήση ηλεκτροχειρουργικής αφορούν σε ένα εύρος ιστών και περιοχών ακόμη και μακράν του χειρουργικού πεδίου. Συνηθισμένα ατυχήματα κατά τη χρήση μιας ηλεκτροχειρουργικής συσκευής είναι η φωτιά, η έκρηξη και τα εγκαύματα. Ο συχνότερος τύπος ατυχημάτων με τη διαθερμία είναι τα εγκαύματα. Μπορεί να είναι ηλεκτρικά, θερμικά ή ακόμη και χημικά. Αφορούν τόσο στον ασθενή όσο και στον χειρουργό. Η μη τήρηση βασικών αρχών της ηλεκτροχειρουργικής, όπως η τοποθέτηση του ουδέτερου ηλεκτροδίου σε περιοχή που εμφανίζει μειωμένη παρουσία μυϊκής μάζας, οστικές προεξοχές, αυξημένη τοπική πίεση και διατήρηση υγρασίας κατά τη διάρκεια της επέμβασης, μπορεί να προκαλέσει ακόμη και ολικού πάχους ηλεκτρικό/θερμικό έγκαυμα. Τα ατυχήματα στο χειρουργείο, ιδιαίτερα με τη διαθερμία, αποτελούν προβλήματα που διαφεύγουν συνήθως της προσοχής κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης. Ο έλεγχος της σωστής λειτουργίας της ηλεκτροχειρουργικής συσκευής και του κυκλώματός της αποτελεί βασική προϋπόθεση για την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης.

Λέξεις ευρετηρίου Ηλεκτροχειρουργική, ατυχήματα διαθερμίας, ηλεκτρικά/θερμικά εγκαύματα.

Αλληλογραφία: Κ. Ντζέρως, Σπύρου Λούη 9, 212 00 Άργος, Αργολίδα
e-mail: konstantinos.ntzeros@gmail.com

Electrosurgery An invaluable tool of modern surgery but potentially a dangerous one

K. Ntzeros,¹ S. Stokidis,² M. Stamatakos³

¹Department of Urology, General Hospital of Korinthos, ²Department of Urology, "Agius Savvas" Anticancer-Oncology Hospital of Athens, Athens, ³Department of Surgery, General Hospital of Korinthos, Korinthos, Greece

ABSTRACT Electrosurgery is an invaluable tool of modern surgery and modern electrosurgical units are considered as safe instruments when used according to safety protocols. Accidents of electrosurgery comprise a wide range of tissues and body areas which might be distal of the surgical field. The usual types of electrosurgical accidents are fire, explosion and burns. The most common category of such accidents is burns. They can be electrical, thermal or chemical burns and affect the patient as well as the surgeon himself. Defying the basic principles of electrosurgery by attaching the neutral electrode at regions with inadequate muscle mass, bony protuberances, increased local pressure or moisture during the operation, might cause a full thickness electrical/thermal burn. Accidents at the operational room, especially with the electrosurgical unit, are problems which usually remain unnoticed during an operation. The thorough testing of the electrosurgical unit's proper function as well as the integrity of the electrical circuit are basic requirements for the initiation of the surgical operation.

Key words Electrosurgery, accidents with diathermy, electrical/thermal burns.

Corresponding author: K. Ntzeros, 9 Spyrou Loui street, GR-212 00 Argos, Argolida, Greece
e-mail: konstantinos.ntzeros@gmail.com

1. Εισαγωγή

Η ηλεκτροχειρουργική έχει τεράστιο εύρος εφαρμογής, ακόμη και σε ειδικότητες που ξεφεύγουν του χειρουργικού τομέα. Οι γεννήτριες που χρησιμοποιούνται στην ηλεκτροχειρουργική ή οι ηλεκτρικές συσκευές καυτηριασμού εμφανίστηκαν για πρώτη φορά το 1928 από τον Harvey Cushing και τον William T. Bovie.¹

Οι σύγχρονες ηλεκτροχειρουργικές συσκευές αποτελούν μετατροπείς της συχνότητας του ηλεκτρικού ρεύματος που παρέχεται από τον δημόσιο φορέα (50 Hz) σε τιμές κοντά σε συχνότητες 500.000–3.500.000 κύκλους/sec ή KHz.²

Παρά την ευρεία εφαρμογή της ηλεκτροχειρουργικής και την εξέλιξη των συσκευών καυτηριασμού, οι κίνδυνοι επιπλοκών από τη χρήση της ηλεκτρικής ενέργειας παραμένουν σημαντικοί, τόσο για τον ασθενή όσο και για τον χειρουργό.

Οι τύποι ηλεκτροχειρουργικής οι οποίοι χρησιμοποιούνται είναι:

- α. *Μονοπολική*: Αποτελείται από ένα ενεργό ηλεκτρόδιο που έρχεται σε επαφή με τον ιστό-στόχο είτε για ηλεκτροτομή είτε για ηλεκτροπηξία, και ένα ουδέτερο ηλεκτρόδιο που κλείνει το κύκλωμα και μέσω του οποίου το ρεύμα αποχωρεί από το σώμα και καταλήγει στη συσκευή.
- β. *Διπολική*: Στη διπολική και τα δύο ηλεκτρόδια (ενεργό και ουδέτερο) βρίσκονται στη χειρολαβή και έρχονται σε επαφή με τον ιστό-στόχο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το ρεύμα να μην περνά στο υπόλοιπο σώμα αλλά μόνο στον ιστό που εγκλωβίζεται ανάμεσα στα δύο ηλεκτρόδια. Για αυτόν τον λόγο η διπολική διαθερμία είναι πιο ασφαλής από τη μονοπολική.

2. Ατυχήματα κατά τη χρήση ηλεκτροχειρουργικής

Τα ατυχήματα κατά τη χρήση ηλεκτροχειρουργικής αφορούν σε ένα εύρος ιστών και περιοχών που απέχουν ακόμη και από το χειρουργικό πεδίο. Συνηθισμένα ατυχήματα κατά τη χρήση μιας ηλεκτροχειρουργικής συσκευής είναι η φωτιά, η έκρηξη και τα εγκαύματα.

Φωτιά από τη χρήση διαθερμίας μπορεί να προκληθεί από την ενεργοποίηση του ενεργού ηλεκτροδίου όταν βρίσκεται σε επαφή με στεγνούς σπόγγους ή γάζες, ή όταν ενεργοποιείται σε εμπλουτισμένη με οξυγόνο ατμόσφαιρα.

Έκρηξη μπορεί να συμβεί όταν ηλεκτρικοί σπινθήρες από το ενεργό ηλεκτρόδιο προκαλέσουν ανάφλεξη σε εύφλεκτα αέρια ή διαλύματα. Τα περισσότερα εύφλεκτα αέρια αναισθησίας έχουν πλέον εξαλειφθεί, ωστόσο αλκοολικά διαλύματα προετοιμασίας και εύφλεκτοι ατμοί μπορούν να αναφλεχθούν εάν χρησιμοποιηθεί το ενεργό ηλεκτρόδιο στην ίδια περιοχή.

Ο συχνότερος τύπος ατυχημάτων με τη διαθερμία είναι τα εγκαύματα. Μπορεί να είναι ηλεκτρικά, θερμικά ή ακόμη και χημικά. Αφορούν τόσο στον ασθενή όσο και στον χειρουργό. Ο ασθενής μπορεί να υποστεί εγκαύματα με διάφορους μηχανισμούς που παρατίθενται στον πίνακα 1.³

Ένα ποσοστό των εγκαυμάτων συμβαίνουν εκτός χειρουργικού πεδίου, και πολλές φορές γίνονται αντιληπτά μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης. Τα εγκαύματα αυτά προκαλούνται από διαφυγή ηλεκτρικού ρεύματος από κάποιο αγωγίμο υλικό που εφαρμόζει ή βρίσκεται στο σώμα του ασθενούς. Συμβαίνουν σε μονοπολικές συσκευές ηλεκτροχειρουργικής όπου το κύκλωμα μπορεί να κλείνει σε κάποιο άλλο σημείο από το ουδέτερο ηλεκτρόδιο. Οι συνηθέστερες περιοχές τέτοιων εγκαυμάτων είναι:

- Η περιοχή εφαρμογής του ουδέτερου ηλεκτροδίου
- Τα σημεία του σώματος στα οποία εφαρμόζονται ηλεκτρόδια, όπως αυτά για την παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας κατά την επέμβαση
- Τα πρόσθετα αγωγίμα υλικά που φέρει ο ασθενής, όπως αγωγίμες προσθετικές αρθρώσεις ή δακτυλίδια, χρυσαφικά.

Το ουδέτερο ηλεκτρόδιο στη μονοπολική ηλεκτροχειρουργική αποτελεί την οδό αποδρομής του ηλεκτρικού ρεύματος από το σώμα του ασθενούς και εισόδου στη συσκευή ηλεκτροχειρουργικής. Τα ουδέτερα ηλεκτρόδια πρέπει να έχουν μεγάλη επιφάνεια επαφής με το δέρμα του ασθενούς, έτσι ώστε να μειώνουν την πυκνότητα του εξερ-

Πίνακας 1. Πίνακας συνήθων μηχανισμών πρόκλησης εγκαυμάτων στο χειρουργείο

Τρόπος	Μηχανισμός	Παράδειγμα
Εκούσια εγκαύματα	Απευθείας εφαρμογή του ενεργού ηλεκτροδίου στον ιστό-στόχο	Ηλεκτροτομία δέρματος
Απευθείας Σύζευξη (Direct Coupling): Ακούσια εγκαύματα στο σημείο εφαρμογής του ενεργού ηλεκτροδίου	Απευθείας σύνδεση του ενεργού ηλεκτροδίου με άλλο μεταλλικό αντικείμενο	Έγκαυμα από την επαφή του σώματος της λαβίδας στο δέρμα του ασθενούς κατά την ηλεκτροπηξία αγγείου
Επαγωγική Σύζευξη (Capacitated Coupling): Ακούσια εγκαύματα σε σημεία διαφορετικά από το σημείο εφαρμογής του ενεργού ηλεκτροδίου αλλά εντός του χειρουργικού πεδίου	Προκαλείται όταν ένα μη αγώγιμο υλικό βρίσκεται ανάμεσα σε δύο αγώγιμα υλικά που δεν έρχονται σε επαφή, και λειτουργεί ως πυκνωτής. Δημιουργείται ένα ηλεκτρικό πεδίο που μεταδίδει ρεύμα από το ένα αγώγιμο υλικό στο άλλο	Σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, όταν η κάουλα και το τροκάρ είναι από αγώγιμο υλικό και ανάμεσά τους υπάρχει μονωτικό υλικό
Αστοχία μόνωσης	Το μονωτικό υλικό που περιβάλλει το ενεργό ηλεκτρόδιο έχει πρόβλημα κατασκευής, και έτσι διαφεύγει ρεύμα σε σημείο διαφορετικό από την ακίδα του ηλεκτροδίου, προκαλώντας πολλές φορές σπινθήρα και έγκαυμα σε ιστούς	

χόμενου ρεύματος σε επίπεδα ακίνδυνα για τους ιστούς.

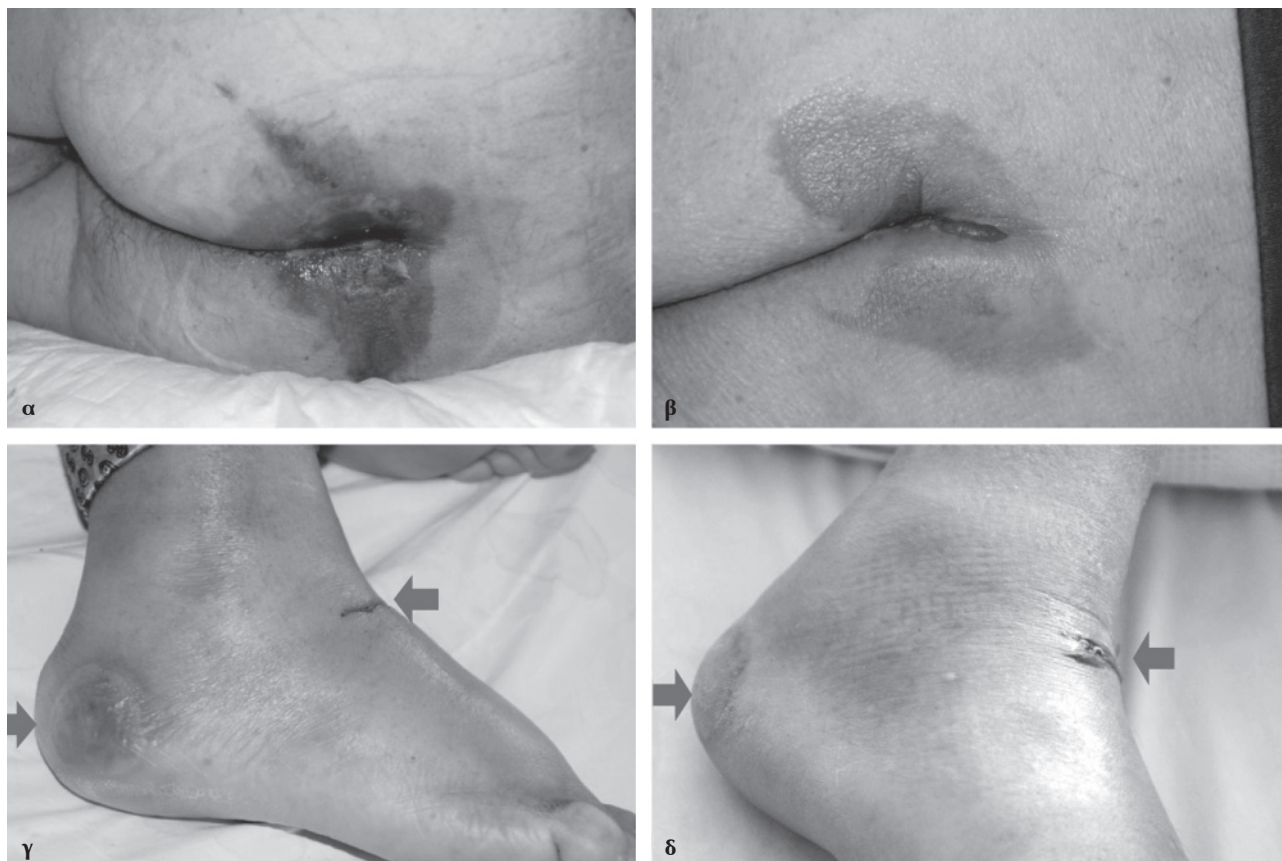
Τα εγκαύματα στην περιοχή του ουδέτερου ηλεκτροδίου μπορεί να είναι ηλεκτρικά, θερμικά ή ακόμη και χημικά. Εάν η επιφάνεια επαφής του ουδέτερου ηλεκτροδίου μειωθεί, είτε επειδή το μέγεθος του ηλεκτροδίου είναι μικρό είτε επειδή δεν εφαρμόζει πλήρως, τότε θα αυξηθεί η θερμοκρασία στην περιοχή διότι αυξάνεται η πυκνότητα του ρεύματος που εξέρχεται, με αποτέλεσμα να προκαλέσει θερμικό έγκαυμα. Επιπλέον η ίδια η περιοχή στην οποία τοποθετείται το ουδέτερο ηλεκτρόδιο μπορεί να έχει αυξημένη αντίσταση και να προκαλέσει αύξηση της θερμοκρασίας λόγω μείωσης της αγωγιμότητας. Τέτοιες περιοχές είναι αυτές που έχουν αυξημένη τριχοφυΐα, πτυχές δέρματος, οστικές προεξοχές, παρουσία ουλής, λιπώδους ιστού, και μεταλλικών προσθετικών υλικών ή εμφυτεύματα στο σώμα του ασθενούς. Η σωστή κατεύθυνση του ουδέτερου ηλεκτροδίου ως προς το χειρουργικό πεδίο έχει μεγάλη σημασία. Εάν η μεγαλύτερη επιφάνεια «βλέπει» προς το χειρουργικό πεδίο τότε αναπτύσσεται μικρότερη θερμότητα από ό,τι εάν «βλέπει» η μικρότερη πλευρά του ηλεκτροδίου.⁴

Έγκαυμα μπορεί να προκληθούν και με απευθείας εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος στην περιοχή όπου εφαρμόζει το ουδέτερο ηλεκτρόδιο. Η υγρασία ανάμεσα στο δέρμα και στο ουδέτερο ηλεκτρόδιο προκαλεί συγκέντρωση ηλεκτρικής ενέργειας,

και κατά συνέπεια ηλεκτρικό έγκαυμα μεγάλου βάθους (εικ. 1).

Τον κίνδυνο των εγκαυμάτων δεν διαφεύγει ούτε ο χειρουργός, καθώς είναι πολύ συχνά τα εγκαύματα στην άκρα χείρα των χειρουργών κατά τη χρήση διαθερμίας. Η αιτία αυτών των εγκαυμάτων είναι η ανεπαρκής μόνωση των χεριών του χειρουργού και προκαλείται με τρεις τρόπους:

- Παρατεταμένη υγρασία στα χειρουργικά γάντια κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης (το βρεγμένο γάντι μετά από κάποια χρονική περίοδο μετατρέπεται από μονωτικό σε αγώγιμο υλικό)
- Λύση της συνέχειας του χειρουργικού γαντιού εντός του χειρουργικού πεδίου. Μια μικρή τρύπα αποτελεί την πύλη εισόδου του ηλεκτρικού ρεύματος στο δέρμα του χειρουργού
- Επαγωγική σύζευξη (Capacitated coupling): Ακούσια εγκαύματα στον χειρουργό σε σημεία απομακρυσμένα από το πεδίο εφαρμογής του ενεργού ηλεκτροδίου. Προκαλείται όταν ένα μη αγώγιμο υλικό βρίσκεται ανάμεσα σε δύο αγώγιμα υλικά που δεν έρχονται σε επαφή, και λειτουργεί ως πυκνωτής. Δημιουργείται ένα ηλεκτρικό πεδίο που μεταδίδει ρεύμα από το ένα αγώγιμο υλικό στο άλλο. Π.χ. η ακίδα του ενεργού ηλεκτροδίου (αγώγιμο υλικό) και το χέρι του χειρουργού (αγώγιμο υλικό) με ενδιάμεσο μη αγώγιμο υλικό το γάντι. Εάν θεωρήσουμε ότι υπάρχει στο γάντι μια μικρή τρύπα (μη ορατή υπό κανονική όραση) σε σημείο μακρινό από το χειρουργικό πεδίο, τότε η ενεργοποίηση του



Εικόνα 1. Εγκαύματα οσφυο-γλουτιαίας περιοχής (1α-β) και εγκαύματα άκρου ποδός (1γ-δ) από τη χρήση ηλεκτροχειρουργικής

ενεργού ηλεκτροδίου θα έχει ως αποτέλεσμα τη μεταφορά ηλεκτρικού ρεύματος από την ακίδα του ηλεκτροδίου στο δέρμα του χειρουργού διαμέσου αυτής της μικρής τρύπας. Αυτό το φυσικό φαινόμενο μπορεί να συμβεί ακόμη και εάν τα γάντια είναι απολύτως στεγνά και το ενεργό ηλεκτρόδιο δεν έρχεται σε επαφή με κάποιο άλλο αντικείμενο ή ιστό.

Το σύνολο των ατυχημάτων κατά τη χρήση ηλεκτροχειρουργικής συγκεντρώνονται στον πίνακα 2.

3. Συζήτηση

Τα ατυχήματα από τη διαθερμία περιλαμβάνουν μεγάλο εύρος κακώσεων τόσο στον χειρουργημένο ασθενή όσο και στον χειρουργό. Η παρουσία πηγής μεγάλης ενέργειας στη χειρουργική αί-

θουσα αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου για τραυματισμό των ατόμων που σχετίζονται με τη χρήση της. Παρόλο που είναι δύσκολο να εκτιμηθεί το ποσοστό των ατυχημάτων που οφείλονται στη χρήση ηλεκτροχειρουργικής, εκτιμάται ότι η συνολική συχνότητα είναι μικρή, στα επίπεδα του 1 ατύχημα ανά 100.000 επεμβάσεις.⁵ Ωστόσο στη λαπαροσκοπική χειρουργική τα ατυχήματα ηλεκτροχειρουργικής παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα με 2–5 ατυχήματα ανά 1000 επεμβάσεις.⁶ Αυτή η αύξηση οφείλεται στις αυξημένες απαιτήσεις των χειρουργικών δεξιοτήτων που απαιτούν οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις και του μειωμένου οπτικού πεδίου και χώρου συγκριτικά με τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Από τις χειρουργικές ειδικότητες οι γυναικολόγοι φέρουν τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης τέτοιου είδους ατυχημάτων, με ποσοστό

Πίνακας 2. Αίτια ατυχημάτων διαθερμίας

Έκρηξη	Φωτιά
– Εύφλεκτα αναισθητικά αέρια	– Σπόγγοι
– Υγρά παρασκευής που περιέχουν αλκοόλ	– Γάζες
– Εύφλεκτοι ατμοί	– Εμπλουτισμένη σε O ₂ ατμόσφαιρα
<i>Εγκαύματα σε ασθενή στο χειρουργικό πεδίο</i>	
<i>Εκούσια</i>	<i>Ακούσια</i>
– Απευθείας εφαρμογή του ενεργού ηλεκτροδίου στον ιστό στόχο.	– Απευθείας σύζευξη
	– Επαγωγική σύζευξη
	– Αστοχία μόνωσης
<i>Εγκαύματα εκτός του χειρουργικού πεδίου</i>	
<i>Σε ασθενή</i>	<i>Σε ιατρό</i>
Διαφυγή ηλεκτρικού ρεύματος από:	Κατάργηση της μόνωσης των χειρουργικών γαντιών:
– Ουδέτερο ηλεκτρόδιο	– Παρατεταμένη υγρασία
– Άλλα ηλεκτρόδια (ΗΚΓ)	– Επαγωγική σύζευξη
– Προσθετικά υλικά: Αγωγίμες προσθετικές αρθρώσεις	– Παύση συνέχειας γαντιού

33,3%.⁷ Η έρευνα του 1993 που διεκπεραίωσε το Αμερικανικό Κολέγιο των Χειρουργών αποκάλυψε ότι το 18% των χειρουργών έχουν προσωπικά συμμετάσχει σε επιπλοκή ασθενούς που οφείλεται σε ατύχημα ηλεκτροχειρουργικής, και το 54% γνωρίζει κάποιον χειρουργό που έχει προκαλέσει επιπλοκή ασθενούς από τέτοιο ατύχημα.⁷

Η συχνότητα εμφάνισης ατυχήματος ηλεκτροχειρουργικής στο έντερο κατά τη διάρκεια γυναικολογικής λαπαροσκοπικής επέμβασης είναι περίπου 4 ανά 1000 επεμβάσεις.⁸ Το 75% των κακώσεων εντοπίζονται στο λεπτό έντερο, και το 25% στο παχύ έντερο.⁹ Ηλεκτροχειρουργικοί τραυματισμοί όμως παρατηρούνται και σε άλλου είδους ενδοσκοπικές επεμβάσεις, με επιπλοκές που μπορεί να γίνουν αντιληπτές σε μεταγενέστερο χρόνο, π.χ. στένωση χολαγγείων, στένωση ουρητήρων με συνοδό υδρονέφρωση, και σχηματισμός ορθοκυστικών συριγγίων.⁶

Πολύ σημαντικό στοιχείο στους ηλεκτροχειρουργικούς τραυματισμούς –ιδιαίτερα του εντέρου– είναι ότι σε μεγάλο ποσοστό (75%) δεν γίνονται αντιληπτοί κατά τη διάρκεια της επέμβασης.¹⁰ Η εκδήλωση των συμπτωμάτων λαμβάνει χώρα συνήθως το τέταρτο με δέκατο μετεγχειρητικό εικοσιτετράωρο εάν πρόκειται για διάτρηση εντέρου που έχει προκληθεί από ηλεκτροθερμική βλάβη.⁶

Οι προϋποθέσεις για την ασφαλή χρήση της διαθερμίας είναι συγκεκριμένες, και οποιαδήποτε παρατυπία μετατρέπει την ηλεκτροχειρουργική συσκευή από απαραίτητο εργαλείο σε επικίνδυνο παράγοντα ατυχημάτων. Ένα δείγμα της ποικιλίας των ατυχημάτων που έχουν καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Χαρακτηριστικό των ηλεκτρικών/θερμικών εγκαυμάτων κατά την εφαρμογή της ηλεκτροχειρουργικής είναι η καταστροφή σε βάθος των ιστών και η αργή επούλωση (εικ. 1).

Μια συνοπτική λίστα με τις βασικές αρχές χρήσης της μονοπολικής διαθερμίας στη χειρουργική αίθουσα είναι η εξής:¹¹

1. Η σωστή λειτουργία του ουδέτερου ηλεκτροδίου εξαρτάται από ορισμένες παραμέτρους όπως:
 - Να είναι συμβατό με την ηλεκτροχειρουργική συσκευή και ακέραιο σε όλο το μήκος του, καθώς και να έχει ελεγχθεί η ημερομηνία λήξης του
 - Να εκτιμάται ο βαθμός τριχοφυΐας της περιοχής
 - Να εκτιμάται η ακεραιότητα του δέρματος (περιοχές με θλαστικά τραύματα, ιστική βλάβη, ουλές ή οποιαδήποτε άλλη διαταραχή

Πίνακας 3. Ατυχήματα ηλεκτροχειρουργικής κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων

Τύπος επέμβασης	Περιοχή τραυματισμού	Τύπος τραυματισμού/βαθμός εγκαύματος	Εργαλείο τραυματισμού	M/Δ	A/K	Βιβλ
Κρανιοχειρουργική επέμβαση	Δεξιό ημιθωράκιο	Έγκαυμα/2ου βαθμού	Ηλεκτρόδιο ΗΚΓ	M	A	1
Πολυτμηματική επέμβαση-τροχαιο άτύχημα	Πτέρνες άμφω	Έγκαυμα/3ου βαθμού	Επαφή με μεταλλικό τμήμα χειρ. τραπέζιου	M	A	1
Καρδιοχειρουργική επέμβαση	Αριστερός γλουτός	Έγκαυμα/2ου βαθμού	Άγνωστο	M	A	1
Καρδιοχειρουργική επέμβαση	Ολόκληρη η ιεροκοκκυγική περιοχή+γλουτοί	Έγκαυμα/3ου βαθμού	Άγνωστο	M	A	1
Λαπαροσκοπική αμφίπλευρη σαλπινγγο-ωοθηκεκτομή	Παχύ έντερο/δεξιά οσφυϊκή χώρα	Διάτρηση εντέρου/νέκρωση κοιλιακού τοιχώματος	Τροκάρ – απευθείας ή επαγωγική σύζευξη	M	A	1
Μηρο-μηριαία παράκαμψη	Αριστερός μηρός	Έγκαυμα/3ου βαθμού	Ουδέτερο ηλεκτρόδιο	M	A	1
Λαπαροτομία	Άκρα χείρα χειρουργού	Έγκαυμα/2ου βαθμού	Οπή χειρουργικού γαντιού	M	A	1
Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή	Αριστερός γλουτός και ραχιαία επιφάνεια	Εκτεταμένα επιφανειακά εγκαύματα	Διαφυγή από ουδέτερο ηλεκτρόδιο	M	A	15
Δεξιά ημικολεκτομή	Άκρα χείρα χειρουργού/ασθενής ανέπαφος	Επιφανειακά εγκαύματα	Ανάφλεξη ελεύθερων αερίων ενδοπεριτοναϊκά	M	K	16
Χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού	Οσφυοϊερή περιοχή	Χημικό και θερμικό έγκαυμα	Αντίδραση υπερχλωρικού διαλύματος υδραργύρου με την πλάκα αλουμινίου του ουδέτερου ηλεκτροδίου	M	A	17
Καρδιοχειρουργική επέμβαση	-	Ανάφλεξη γάζας	Ενεργό ηλεκτρόδιο διαθερμίας	M	A	18
Ηλεκτροχειρουργική πολυπεκτομή	Τοίχωμα εντέρου	Διατοιχωματικό έγκαυμα χωρίς διάτρηση	Άγνωστο	M	K	19

* M=Μονοπολική, Δ=Διπολική, A=Αιμόσταση, K=Κόψιμο, Βιβλ.=Βιβλιογραφία

του δέρματος, πρέπει να αποφεύγονται και να επιλέγεται μια άλλη περιοχή εφαρμογής)

- Να εφαρμόζεται σε στεγνή, καθαρή επιφάνεια δέρματος με σημαντική ποσότητα μυϊκών ομάδων, με αυξημένη αιμάτωση, στην ίδια πλευρά της επέμβασης και όσο πιο κοντά στο χειρουργικό πεδίο. Περιοχές με μειωμένη αιμάτωση να αποφεύγονται
- Να αποφεύγονται περιοχές με οστικές προσεκβολές, προσθέσεις, δερματικές αναδιπλώσεις ή περιοχές με αυξημένη τοπική πίεση, να εφαρμόζεται κεντρικά σε περιοχές με ίσχαιμη περιδίεση
- Δεν πρέπει να τοποθετείται πάνω ή κοντά σε μεταλλικές προσθέσεις ή σε περιοχές με τατουάζ
- Να χρησιμοποιείται το κατάλληλο μέγεθος ηλεκτροδίου για τον κάθε ασθενή και να μην

κόβεται ή να διπλώνεται, όπως και να μην περιβάλλει πλήρως ένα άκρο

- Να χρησιμοποιείται ουδέτερο ηλεκτρόδιο μιας χρήσης. Εάν αποκολληθεί να χρησιμοποιηθεί καινούργιο
 - Να αποφεύγεται οποιαδήποτε μετακίνηση του ασθενούς μετά την εφαρμογή του αυτοκόλλητου ηλεκτροδίου. Επί μετακίνησης, να τοποθετείται καινούργιο ακόμη και εάν η εφαρμογή φαίνεται οπτικά τέλεια, και
 - Να αφαιρείται αργά και με προσοχή μετά την επέμβαση.
2. Προκειμένου να χρησιμοποιηθεί σωστά το ενεργό ηλεκτρόδιο πρέπει να ισχύουν οι ακόλουθοι κανόνες:
- Εάν χρησιμοποιηθούν αλκοολούχα διαλύματα πρέπει πρώτα να στεγνώσουν πλήρως προτού χρησιμοποιηθεί το ενεργό ηλεκτρόδιο

- Γάζες ή σπόγγοι κοντά στο ενεργό ηλεκτρόδιο πρέπει να έχουν υγρανθεί (κίνδυνος φωτιάς)
 - Να μην ενεργοποιείται το ενεργό ηλεκτρόδιο παρουσία γαστρεντερικών αερίων (κίνδυνος έκρηξης)
 - Να τοποθετείται σε στεγνή, καθαρή και μη αγωγίμη θήκη όταν δεν χρησιμοποιείται
 - Να καθαρίζεται το μεταλλικό άκρο του ενεργού ηλεκτροδίου όταν σχηματίζεται εσχάρα προς αποφυγήν ανάφλεξης
 - Να επανελέγχονται οι ρυθμίσεις της συσκευής φωνητικά πριν από την πρώτη ενεργοποίηση
 - Να προτιμάται η σύντομη διακοπτόμενη ενεργοποίηση κατά τη χρήση του.
3. Γενικές οδηγίες σωστής χρήσης της μονοπολικής ηλεκτροχειρουργικής είναι:
- Σε επεμβάσεις που αφορούν στην αεροφόρο οδό θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη παροχή οξυγόνου προς τον ασθενή για να επιτευχθεί ο απαραίτητος κορεσμός
 - Να τοποθετείται ο ασθενής σε στεγνό, μονωτικό υλικό
 - Επί παρουσίας εμφυτευμένων ηλεκτρικών συσκευών –όπως βηματοδότες– θα πρέπει να ζητούνται οδηγίες από την αρμόδια αρχή
 - Η ισχύς της συσκευής ηλεκτροχειρουργικής θα πρέπει να τοποθετείται στην ελάχιστη δυνατή τιμή
 - Δεν θα πρέπει ο ασθενής να έρχεται σε επαφή με κάποιο αγωγίμο υλικό του χειρουργικού κρεβατιού
 - Τα ηλεκτρόδια του μόνιτορ παρακολούθησης του ασθενούς θα πρέπει να τοποθετούνται όσο πιο μακριά γίνεται από το χειρουργικό πεδίο και από το ουδέτερο ηλεκτρόδιο.

Η διαδικασία προετοιμασίας της ηλεκτροχειρουργικής συσκευής και του κυκλώματος αποτελεί διαδικασία που εκτελείται από ολόκληρη την ηλεκτροχειρουργική ομάδα προκειμένου να εξασφαλισθεί η ασφάλεια του ασθενούς. Η ομάδα αυτή αποτελείται από τον επιβλέποντα της χειρουργικής αίθουσας, τον χειρουργό, την εργαλειοδότρια, τη νοσηλεύτρια κίνησης, το νοσηλευτικό προσωπικό του αναισθησιολογικού τμήματος,

και το βοηθητικό προσωπικό της χειρουργικής αίθουσας.

Κατά την προετοιμασία του ασθενούς πολύ σημαντικό στάδιο είναι η τοποθέτηση του ουδέτερου ηλεκτροδίου στον ασθενή. Στις ΗΠΑ η τοποθέτηση του ηλεκτροδίου γίνεται από τον πιστοποιημένο τεχνολόγο του χειρουργείου (Certified Surgical Technologist). Στην Ελλάδα επειδή δεν υπάρχει στη χειρουργική αίθουσα αντίστοιχη ειδικότητα συνήθως τοποθετείται από τη νοσηλεύτρια κίνησης. Ωστόσο είναι πολύ σημαντικό το άτομο που αναλαμβάνει αυτή την αρμοδιότητα να έχει την απαραίτητη εκπαίδευση και να ενημερώνεται συνεχώς τόσο για τις εξελίξεις πάνω σε αυτόν τον τομέα όσο και για τις ιδιαιτερότητες που έχει κάθε είδος ηλεκτροχειρουργικής συσκευής και αυτοκόλλητου ουδέτερου ηλεκτροδίου.

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί επιπλέον μηχανισμοί αναγνώρισης εσφαλμένης τοποθέτησης και λειτουργίας της ηλεκτροχειρουργικής συσκευής που ελαττώνουν στο ελάχιστο την πιθανότητα τραυματισμού από διαφυγή ενέργειας κατά την εφαρμογή ηλεκτροχειρουργικής. Η χρήση συσκευών ηλεκτροχειρουργικής που περιέχουν σύστημα εκτίμησης της ποιότητας εφαρμογής του ουδέτερου ηλεκτροδίου (contact quality monitor) επιτρέπουν τη χρήση του ενεργού ηλεκτροδίου μόνο εάν η αγωγιμότητα στην επιφάνεια εφαρμογής του ουδέτερου ηλεκτροδίου επιτρέπει ασφαλή αποδρομή του ρεύματος.⁴ Επιπλέον η χρήση ουδέτερων ηλεκτροδίων με διαχωρισμένη πλακέτα (split patient plates) βελτιώνει ακόμη περισσότερο την ασφαλή χρήση. Ωστόσο, τα διάφορα συστήματα εκτίμησης της ποιότητας εφαρμογής του ουδέτερου ηλεκτροδίου αναγνωρίζουν μόνο την κατάσταση εφαρμογής και όχι εάν το ρεύμα που αποδρομεί διαμέσου του ουδέτερου ηλεκτροδίου ξεπερνά τη χωρητικότητα διασποράς του κυκλώματος.

Μια άλλη κατηγορία προστατευτικών μέτρων έναντι της διαφυγής ενέργειας αφορά στο ενεργό ηλεκτρόδιο. Η χρήση συσκευών που διαθέτουν σύστημα ελέγχου της λειτουργίας του ενεργού ηλεκτροδίου και επιπλέον προστατευτικά στρώματα που περιβάλλουν το ηλεκτρόδιο ώστε να επιστρέφουν το διαφυγόν ηλεκτρικό ρεύμα στην

ηλεκτροχειρουργική συσκευή, ελαχιστοποιούν τα ατυχήματα που οφείλονται σε αστοχία μόνωσης του ενεργού ηλεκτροδίου και στο φαινόμενο επαγωγικής σύζευξης.¹²

Διάφορες εναλλακτικές τεχνικές της ηλεκτροχειρουργικής έχουν χρησιμοποιηθεί στο χειρουργείο, με σημαντικότερες αυτές που βασίζονται στους υπερήχους και στο laser. Όλες αυτές οι τεχνικές έχουν περιορισμούς ως προς το εύρος των περιστάσεων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά και πλεονεκτήματα. Ακόμη και η χρήση της διπολικής ηλεκτροχειρουργικής πλεονεκτεί σε περιπτώσεις όπου απαιτείται αποξήρανση (desiccation) των ιστών, ενώ μειονεκτεί σε περιπτώσεις επιφανειακού καυτηριασμού (fulguration) ή ηλεκτροτομής ιστών, σε σχέση με τη μονοπολική.¹³

Η χρήση του laser ήταν πολύ ελπιδοφόρα τεχνική, ιδιαίτερα για τη λαπαροσκοπική χειρουργική, αλλά παρουσιάζει μειωμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένο κόστος συγκριτικά με την ηλεκτροχειρουργική.¹³ Η βιοφυσική αρχή με την οποία το laser κόβει ή αιμοστατεί είναι ίδια με αυτήν της ηλεκτροχειρουργικής. Ένα σημαντικό στοιχείο που περιορίζει τη χρήση του laser είναι η ποικιλία εξαρτημάτων που μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην ηλεκτροχειρουργική ως ενεργό ηλεκτρόδιο, καθώς το laser δρα μόνο διαμέσου της εκπνευόμενης ακτίνας. Γι' αυτόν τον λόγο διαφόρου τύπου επεμβάσεις όπως η αφαίρεση πολυπόδων ή η αφαίρεση εξεργασιών από την ουροδόχο κύστη βασίζονται κυρίως στη χρήση ηλεκτροχειρουργικής. Πολύ σημαντικός περιοριστικός παράγοντας στην καθιέρωση του laser είναι το πολλαπλάσιο κόστος σε σχέση με την κλασική ηλεκτροχειρουργική τεχνική. Μερικοί συνήθεις τύποι laser που χρησιμοποιούνται στη χειρουργική σήμερα είναι το CO₂ laser, το οποίο είναι ιδανικό για διατομή και εξάχνωση ιστών αλλά δεν έχει καθόλου καλή αιμοστατική ικανότητα. Χρησιμοποιείται κυρίως στην καταστροφή ενδομητριασικών εστιών ή κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων. Το Nd:YAG έχει μεγάλη διεισδυτικότητα, χρησιμοποιείται για αιμόσταση και διατομή ιστών, καθώς και για την καταστροφή αποφρακτικών εξεργασιών του γαστρεντερικού συστήματος και εξεργασίες της ουροδόχου

κύστης και των εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Το holmium: YAG laser χρησιμοποιείται για λιθοθρυψία στο πυελοκαλυκτικό σύστημα και για διατομή ιστών. Τα Argon και KTP-532 έχουν παρόμοιες κλινικές εφαρμογές με το Nd: YAG αλλά μικρότερη επίδραση στους ιστούς.

Χαμηλής ενέργειας υπέρηχοι χρησιμοποιούνται για απεικόνιση ιστών, ενώ υψηλής ενέργειας χρησιμοποιούνται για διατομή ιστών και αιμόσταση αγγείων. Η χρήση των υπερήχων εμφανίζει πλεονεκτήματα ως προς την αντιμετώπιση μεσαίου μεγέθους αρτηριδίων αλλά δεν υπάρχουν μοντέλα με πολλαπλές κατευθύνσεις, και το κόστος είναι υψηλότερο της ηλεκτροχειρουργικής.¹³ Ιδιαίτερα το χειρουργικό εργαλείο Harmonic scalpel (αρμονικό νυστέρι υπερήχων) βασίζεται στη χρήση υπερήχων για τομή ιστών και αιμόσταση αγγείων. Δεν παράγεται ηλεκτρικό ρεύμα αλλά ο συνδυασμός μηχανικής ενέργειας και θερμότητας προκαλεί τη δημιουργία πήγματος που σταματά την αιμορραγία σε αγγεία διαμέτρου 2 mm έως 5 mm.¹⁴ Τα μεγάλα πλεονεκτήματα του Harmonic scalpel είναι η παραγωγή λιγότερου καπνού από τη συμβατική διαθερμία, και η ικανότητα να χρησιμοποιηθεί ως λαβίδα σύλληψης, διαχωρισμού και διατομής.

Εξελιγμένες μορφές ηλεκτροχειρουργικής είναι η Argon Beam Diathermy, όπου χρησιμοποιείται το αέριο Argon στο σημείο εφαρμογής του ενεργού ηλεκτροδίου. Τα πλεονεκτήματα είναι η παραγωγή λιγότερου καπνού ή μη επαφή του ενεργού ηλεκτροδίου με τον ιστό, και η απομάκρυνση υγρών και αίματος από την περιοχή που υπόκειται σε ηλεκτροπηξία. Το σημαντικότερο μειονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης στη λαπαροσκοπική χειρουργική από την είσοδο του αερίου ενδοπεριτοναϊκά.

Παρά τη μεγάλη χρησιμότητα της ηλεκτροχειρουργικής στη σύγχρονη χειρουργική, δεν πρέπει να παραβλέπεται ο κίνδυνος για εγκαύματα και ηλεκτρικό σοκ στον οποίο εκτίθεται ο χειρουργός. Τα γάντια αποτελούν μονωτικό υλικό που προστατεύει τον χειρουργό, ωστόσο οι προδιαγραφές κατασκευής τους δεν επικεντρώνονται μόνο στη μονωτική τους ικανότητα αλλά και σε πολλές άλλες ιδιότητες. Επιπλέον, δεν εί-

ναι λίγες οι φορές που η αντίσταση του γαντιού αδυνατεί να περιορίσει το ηλεκτρικό ρεύμα της συσκευής και προκαλεί έγκαυμα στον χειρουργό δίχως την παρουσία τρύπας στο γάντι. Αν και δεν υπάρχουν εμπειριστατωμένες μελέτες για τους εν δυνάμει κινδύνους στους οποίους εκτίθεται ο χειρουργός κατά τη χρήση ηλεκτροχειρουργικής, τα ατυχήματα είναι συχνά, έστω κι αν πρόκειται για μικρού βαθμού κάκωση με συνήθη αντιμετώπιση την αλλαγή γαντιού και τη συνέχιση της επέμβασης. Βέβαια, η πιθανότητα ανάπτυξης φωτιάς ή έκρηξης με τη χρήση της ηλεκτροχειρουργικής, εφόσον υπάρχει για τον ασθενή, μπορεί να εκδηλωθεί και στον χειρουργό. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί η εκδήλωση επιφανειακών εγκαυμάτων στην άκρα

χείρα χειρουργού από ανάφλεξη ελεύθερων γαστρεντερικών αερίων, ενώ ο ασθενής παρέμεινε ανέπαφος.¹⁵⁻¹⁹

4. Συμπεράσματα

Η ηλεκτροχειρουργική αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της σύγχρονης χειρουργικής, ωστόσο η μη σωστή χρήση της μπορεί να προκαλέσει ατυχήματα με σημαντικούς τραυματισμούς που έχουν οδηγήσει ακόμη και σε απώλεια της ζωής ασθενών.¹ Ο έλεγχος της σωστής λειτουργίας της ηλεκτροχειρουργικής συσκευής και του κυκλώματός της αποτελεί βασική προϋπόθεση για την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης και ευθύνη κατά κύριο λόγο του χειρουργού.

Βιβλιογραφία

1. Dermatis Y, Ayhan S, Yavuzer R et al. Electrosurgery: Pitfalls and Recommendations. *Gazi Med J* 2006, 17:145-151
2. Νούτσος Β. Αρχές Ηλεκτροχειρουργικής. *Ελλην Δερματοχειρουργ* 2009, 6:20-26
3. Massarweh N, Cosgriff N, Slakey D. Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. *J Am Coll Surg* 2006, 202:520-530
4. Rey JF, Beilenhoff U, Neumann CS et al, European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electrosurgical units. *Endoscopy* 2010, 42:764-772
5. Pearce J. Current electrosurgical practice: hazards. *J Med Eng Technol* 1985, 9:107-111
6. Wu MP, Ou CS, Chen SL et al. Complications and recommended practices for electrosurgery in laparoscopy. *Am J Surg* 2000, 179:67-73
7. Tucker RD. Laparoscopic electrosurgical injuries: survey results and their implications. *Surg Laparosc Endosc* 1995 5:311-317
8. Meikle SF, Nugent EW, Orleans M. Complications and recovery from laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal and vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1997, 89:304-311
9. Krebs HB. Intestinal injury in gynecologic surgery: a ten-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 155:509-514
10. Tucker RD, Voyles CR. Laparoscopic electrosurgical complications and their prevention. *AORN J* 1995, 62:49-71
11. Association of Surgical Technologists (2012) Recommended Standards of Practice for Use of Electrosurgery. http://www.ast.org/pdf/Standards_of_Practice/RSOP_Electrosurgery.pdf
12. Newton D. Active electrode monitoring: Electrosurgical safety during monopolar minimally invasive surgery. *Perioperat Nurs Clin* 2007, 2:103-117
13. Voyles R, Tucker R. Safe use of monopolar electrosurgical devices during minimally invasive surgery. In: Kavic MS, Levinson CJ, Wetter PA (eds) *Prevention & Management of Laparoscopic Surgical Complications*. Society of Laparoscopic Surgeons, Miami, 1999:13-20
14. Alkatout I, Schollmeyer T, Hawaldar NA et al. Principles and safety measures of electrosurgery in laparoscopy. *JSLS* 2012, 16:130-139
15. Vijayaraghavan R, Chandrashekar R. Flame burns during laparoscopic cholecystectomy: A hidden danger of diathermy? *Int J Surg* 2006, 5:210-212
16. Mumith A, Thuraisingham J, Gurunathan-Mani S. Ignition of free gas in the peritoneal cavity: an explosive complication. *Case Rep Surg Article* 2013, ID 746430, 2 pages
17. Nash AG. Letter: Diathermy burn hazard. *Br Med J* 1973, 29:783
18. Moskowitz M. Fire in the operating room during heart surgery: a case report. *AANA J* 2009, 77:261-264
19. Benson BC, Myers JJ, Laczek JT. Postpolypectomy electrocoagulation syndrome: a mimicker of colonic perforation. *Case Rep Emerg Med Article* 2013, ID 687931, 3 pages

Ιατρική 2013, 102(5-6):355 – 362

Iatriki 2013, 102(5-6):355 – 362

Η ομάδα ως θεραπευτικό μέσο στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1

Δ. Σιούσιουρα

Ψυχιατρικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ Το παρόν άρθρο έχει σκοπό να παρουσιάσει το Συνδυαστικό Μοντέλο Ομαδικής Ψυχολογικής Παρέμβασης για ενήλικες ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Το Μοντέλο Ομαδικής Ψυχολογικής Παρέμβασης, διάρκειας 2 ετών, εφαρμόστηκε σε 32 ενήλικες ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 παράλληλα με την ιατρική αντιμετώπιση του διαβήτη. Τα δεδομένα της μελέτης συλλέχθηκαν με ποιοτική ανάλυση των επικρατέστερων τίτλων των συνεδριών της παρέμβασης, καθώς και με ποσοτικές μετρήσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πριν και μετά την παρέμβαση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Τα αποτελέσματα έδειξαν αφενός την ύπαρξη σημαντικών ποιοτικών διαφορών ανάμεσα στη θεματολογία του πρώτου και του δεύτερου χρόνου της παρέμβασης, και αφετέρου στην επίτευξη καλών επιπέδων ρύθμισης του σακχάρου. Τα συμπεράσματα της μελέτης είναι ότι οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 αρχικά εστιάζουν στην απορρύθμιση του σακχάρου και στις επιπτώσεις αυτού στη ζωή τους, ενώ στην πορεία της θεραπευτικής παρέμβασης εντοπίζουν τους ψυχολογικούς παράγοντες που επιδρούν στην απορρύθμισή του.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Το Συνδυαστικό Μοντέλο Ομαδικής Ψυχολογικής Παρέμβασης προτείνεται ως συμπληρωματικό στην αντιμετώπιση της νόσου, καθώς προσανατολίζεται στην ανθρωποκεντρική φροντίδα στην ιατρική πράξη και συνδυάζει όλες τις πτυχές της νόσου (βιολογικές, ψυχολογικές, ψυχοσωματικές).

Λέξεις ευρετηρίου ΣΔ1, ομαδική θεραπεία, συνδυαστικό μοντέλο ομαδικής παρέμβασης, ψυχολογική προσαρμογή, αυτοφροντίδα, άγχος, ποιότητα ζωής, κοινωνικό δίκτυο, επαναπροσδιορισμός του διαβήτη, γλυκαιμικός έλεγχος, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Αλληλογραφία: Δ. Σιούσιουρα, Υψηλάντου 43-45, 106 76 Αθήνα
e-mail: dsiousioura@yahoo.gr

The group as a therapeutic vehicle for Type 1 Diabetes Mellitus treatment

D. Siousioura

Psychiatric Department, "Evangelismos" General Hospital of Athens, Athens, Greece

AIM The present study aims at presenting Conjunctive Group Therapy for adult patients who suffer from Type 1 Diabetes Mellitus.

MATERIAL-METHODS The 2-year Conjunctive Group Intervention Model was applied to 32 adult Type 1 Diabetes Mellitus patients in parallel to medical treatment. Qualitative analysis of the prevailing session agendas was conducted and quantitative measures of glycosylated hemoglobin before and after the intervention were collected.

RESULTS The results showed significant qualitative differences among the agendas of the sessions during the first year of the intervention in comparison to the second year of the intervention. At the end of the intervention the results showed that the patients achieved good metabolic control. The conclusions of the study are that the patients initially focused on diabetes disregulation and its consequences in their everyday life, whereas in the course of the intervention, the patients managed to identify the psychological factors that contribute in diabetes disregulation.

CONCLUSIONS Conjunctive Group Therapy is being suggested as a supplementary treatment of Type 1 Diabetes Mellitus, as it is oriented towards person-centered care in medical practice and addresses the biological, psychological and psychosomatic aspects of the chronic condition.

Key words Type 1 Diabetes Mellitus, group therapy, conjunctive group therapy, psychological adjustment, self-care, stress, quality of life, social cycle, diabetes redefinition, metabolic control, glycosylated hemoglobin.

Corresponding author: D. Siousioura, 43-45 Ypsilandou street, GR-106 76 Athens, Greece
e-mail: dsiousioura@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί χρόνια νόσο και ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, καθώς οι επιπλοκές του ευθύνονται για υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και πρόωρης θνησιμότητας.¹⁻³ Εκτιμάται ότι στην Ελλάδα περίπου το 8% του πληθυσμού πάσχει από ΣΔ, από το οποίο το 10% πάσχει από ΣΔ τύπου 1.⁴

Ως χρόνια νόσος, ο ΣΔ1 φέρνει τους ασθενείς αντιμέτωπους με πολύπλοκες ψυχολογικές προκλήσεις, καθώς οι αλλαγές που επιφέρει η έναρξη του εντοπίζονται τόσο σε βιολογικό όσο και σε συναισθηματικό επίπεδο.⁵ Η πορεία του διαβήτη χαρακτηρίζει τη νόσο ως ψυχοσωματική, υπό την έννοια ότι η νόσος επηρεάζει αλλά και επηρεάζεται από την ψυχολογική λειτουργικότητα, τις κοινωνικές σχέσεις, την επαγγελματική ζωή και τις οικογενειακές σχέσεις του ασθενούς.⁶

Παρατηρείται συχνά στην Ελλάδα οι ασθενείς με ΣΔ1 να απευθύνονται αποκλειστικά σε ενδοκρινολόγους για τη νόσο, καθώς επίσης και να έχουν δυσκολία με τη συμμόρφωση στα θεραπευτικά σχήματα και, κατ' επέκταση, με τον γλυκαιμικό έλεγχο. Το παρόν άρθρο υποστηρίζει ότι η αντιμετώπιση του διαβήτη είναι αναγκαίο να εστιάζει όχι μόνο στη βιολογική/ιατρική πλευρά του διαβήτη, αλλά και στους ψυχολογικούς-ψυχοσωματικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην πορεία του (ολιστική-συνδυαστική προσέγγιση της νόσου). Η Ομαδική Ψυχολογική Παρέμβαση που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται στο Συνδυαστικό Μοντέλο Ομαδικής Θεραπείας.⁷⁻⁹ Γενικότερα, η ομαδική θεραπεία στις σωματικές νόσους χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική^{10,11} και βασίζεται στο βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο. Ο πίνακας 1 παρουσιάζει συνοπτικά μια ανασκόπηση ομαδικών παρεμβάσεων για τον ΣΔ (ΣΔ1, ΣΔ2) από το 1979 μέχρι το 2009.¹²⁻³⁵

Το Συνδυαστικό Μοντέλο Ομαδικής Ψυχολογικής Παρέμβασης αποτελεί έναν συγκερασμό ποικίλων ψυχοθεραπευτικών μοντέλων που συμπεριλαμβάνει τα εξής: τη Στρατηγική Σχολή Οικογενειακής Θεραπείας,^{36,37} την Εστιασμένη/

Επικεντρωμένη στη Στρατηγική Σχολή “FDST”,³⁸ το “Systems-centered Therapy for Groups” (Μοντέλο Ομαδικής Ψυχοθεραπείας, βασισμένο σε έννοιες της συστημικής θεωρίας³⁹) και την Υποστηρικτική Ψυχοθεραπεία σε άτομα με σωματική νόσο.^{40,1} Το Συνδυαστικό Μοντέλο παρεμβαίνει στις ψυχολογικές και βιολογικές πτυχές του ΣΔ1 και προσανατολίζεται στη φροντίδα του όλου προσώπου (Whole-person Care),⁴¹ την ψυχοσωματική ολότητα⁴² και τον «ενιαίο εαυτό».

2. Μοντέλο ομαδικής ψυχολογικής παρέμβασης

Στην Ομαδική Ψυχολογική Παρέμβαση έλαβαν μέρος 32 ενήλικοι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, οι οποίοι προσήλθαν για παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία της Διαβητολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» (Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού), καθώς και στο 3ο Νοσοκομείο Βραχείας Νοσηλείας του ΙΚΑ στην Αθήνα. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μελών περιγράφονται στον πίνακα 2.

2.1. Χαρακτηριστικά του μοντέλου

Πριν τη συμμετοχή στην ομάδα αλλά και μετά τη λήξη της οι ασθενείς πέρασαν από τη διαδικασία της Εστιασμένης Συνέντευξης.⁴³ Επίσης, στους ίδιους χρόνους έγιναν μετρήσεις της HbA1c(%) (Μέθοδος ανάλυσης: HPLC). Η προσέγγιση των συνεδριών ήταν ελεύθερης/μη-κατευθυνόμενης θεματολογίας και η ομάδα ήταν κλειστού τύπου με επιλογή των μελών βάσει καθορισμένων κριτηρίων, όπως: (α) απορρύθμιση του σακχάρου, (β) μετά από παραπομπή των ενδοκρινολόγων-διαβητολόγων των νοσοκομείων, και (γ) σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισης των ασθενών. Το κοινό αίτημα συμμετοχής των μελών ήταν η ρύθμιση του σακχάρου. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 2 έτη, κάθε συνεδρία ήταν 2ωρη, και οι συναντήσεις διεξάγονταν 2 φορές μηνιαίως. Για πρακτικούς λόγους συστάθηκαν 4 ομάδες αποτελούμενες από 7-8 ενήλικες ασθενείς (σύνολο μελών: 32). Η θεραπεύτρια των ομάδων ήταν Ψυχολόγος με εξειδίκευση στην Κλινική Ψυχολογία και Ψυχολογία της Υγείας, και λάμβανε εξωτερική εποπτεία από ειδικό ψυχικής υγείας εξειδικευμένο στον τομέα της Διασυνδετικής Ψυχιατρικής με τον οποίο

Συνοτομεύσεις: ΣΔ=Σακχαρώδης Διαβήτης, ΣΔ1=Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, HbA1c(%)=γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Πίνακας 1. Ανασκόπηση ομαδικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ1, ΣΔ2) από το 1979 μέχρι το 2009

Μελέτες	Νόσος	Ομαδική παρέμβαση
Pelser et al 1979 ¹²	ΣΔ1 και ΣΔ2	Ψυχοθεραπεία διάρκειας ενός χρόνου
Oehler-Giarratana & Fitzgerald 1980 ¹³	ΣΔ1 με επιπλοκές αμφιβληστροειδούς	7 δίωρες συνεδρίες βραχείας θεραπείας
Warren-Boulton et al 1981 ¹⁴	ΣΔ1	18μηνη θεραπεία, η agenda περιελάμβανε ιατρικά και ψυχολογικά θέματα
Aveline 1986 ¹⁵	ΣΔ1	Θεραπεία 11 συνεδριών
Rabin et al 1986 ¹⁶	ΣΔ	12 εβδομαδιαίες τρίωρες συνεδρίες Συμπεριφοριστικής Θεραπείας σε 9 νεαρές γυναίκες ασθενείς
Viinamäki & Niskanen 1991 ¹⁷	ΣΔ1	10 ημέρες εντατικής Ψυχοδυναμικής Θεραπείας εστιασμένης στη νόσο
Cigrang et al 1991 ¹⁸	ΣΔ1	3 διαφορετικές ομάδες: 1η Διαπροσωπική Θεραπεία, 2η Ψυχοεκπαίδευση, 3η Ομάδα Ελέγχου. Διάρκεια 8 εβδομάδες
Rubin et al 1993 ¹⁹	ΣΔ	2,5 ώρες Ψυχοεκπαίδευση
Spiess et al 1994 ²⁰	ΣΔ	Συμβουλευτική για τη μείωση των αρνητικών συναισθημάτων και την αύξηση της προσαρμογής στη νόσο
Zettler et al 1995 ²¹	ΣΔ1 και ΣΔ2	Συμπεριφοριστική Θεραπεία 7 συνεδριών με στόχο τη μείωση του στρες, την ενθάρρυνση της συμμόρφωσης, και την προετοιμασία για την αντιμετώπιση κρίσεων λόγω φόβου των επιπλοκών
Bernbaum et al 2000 ²²	ΣΔ	Εκπαίδευση πάνω σε επιπλοκές της όρασης και Θεραπεία Συναισθηματικής Στήριξης
Akimoto et al 2001 ²³	ΣΔ	Ψυχοεκπαίδευση 2 εβδομάδων
Alloway et al 2001 ²⁴	ΣΔ1 και διαταραχές πρόσληψης τροφής	Θεραπεία 6 συνεδριών για γυναίκες
Snoek et al 2001 ²⁵	ΣΔ1	Γνωσιακή Συμπεριφοριστική Θεραπεία 4 εβδομάδων
Olmsted et al 2002 ²⁶	ΣΔ1 και διαταραχές πρόσληψης τροφής	Βραχεία Θεραπεία για νεαρές γυναίκες
Didjurgeit et al 2002 ²⁷	ΣΔ1 με μικροαγγειακές επιπλοκές	6μηνη θεραπεία δομημένη, βραχύχρονη και εστιασμένη στην επίλυση προβλημάτων
Weigner et al 2002 ²⁸	ΣΔ1	Γνωσιακή Συμπεριφοριστική Θεραπεία 8 εβδομάδων
DAFNE Dose Adjustment for Normal Eating 2002 ²⁹	ΣΔ1	5ήμερη δομημένη Ψυχοεκπαίδευση για εξωτερικούς ασθενείς
Karlsen et al 2004 ³⁰	ΣΔ1 και ΣΔ2	6μηνη Συμβουλευτική
Holleman et al 2004 ³¹	Χρόνιες παθήσεις συμπεριλαμβανομένου ΣΔ	Υποστηρικτική Θεραπεία (Achieving Independence and Medical Empowerment, AIME)
Mannucci et al 2005 ³²	ΣΔ1	Ετήσιο ομαδικό πρόγραμμα Διαδραστικό, Εκπαιδευτικό και Υποστηρικτικό (IESG)
Van der Ven et al 2005 ³³	ΣΔ1	Γνωσιακή Συμπεριφοριστική Θεραπεία 6 εβδομάδων
Funnell et al 2005 ³⁴	ΣΔ	6 δίωρες εβδομαδιαίες συνεδρίες Ψυχοεκπαίδευσης με βάση την Ενδυνάμωση
Tsamparli & Siousioura 2009 ³⁵	ΣΔ1	2 χρόνια δίωρων συνεδριών (2 φορές τον μήνα) Ομαδική Ψυχολογική Παρέμβαση Συνδυαστικού Μοντέλου (Conjunctive Group Therapy) Το περιεχόμενο των συνεδριών διαμορφωνόταν ανάλογα με τις ανάγκες των μελών, τη φάση της παρέμβασης και τους θεραπευτικούς στόχους

συζητείτο η πορεία των συνεδριών. Παράλληλα υπήρχε συμμετοχική παρατήρηση ενδοκρινολόγου-διαβητολόγου του νοσοκομείου. Οι ασθενείς με τη συμμετοχή τους στην ομάδα έδωσαν τη συναίνεσή τους για τη διερεύνηση των ψυχολογικών πτυχών της νόσου. Σε περιπτώσεις όπου προ-

έκυπταν ιατρικά ή διατροφολογικά ερωτήματα, προγραμματιζόταν εμβόλιμη συνάντηση με ιατρό ή διαιτολόγο για εκπαιδευτικούς σκοπούς. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τους βασικούς κανόνες της Ομαδικής Ψυχολογικής Παρέμβασης όπως: σταθερή συμμετοχή, εχεμύθεια, εμπιστοσύνη,

Πίνακας 2. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μελών της Ομάδας

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μελών της ομάδας		
Μέσος όρος ηλικίας	31,47 χρόνια	
Φύλο	13 άνδρες και 19 γυναίκες	
Εθνικότητα	31 Έλληνες και 1 Αμερικανός	
Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμοι	65,6%	
Διαμονή με την πατρική οικογένεια	40,6%	
Επίπεδο εκπαίδευσης	3,1%	Βασική εκπαίδευση
	34,4%	Απόφοιτοι Λυκείου
	21,9%	Ανώτερη
	37,5%	Ανώτατη
	28,1%	Επαγγέλματα
Επάγγελμα	9,4%	Τεχνολογικά και διοικητικά επαγγέλματα
	3,1%	Χειρωνακτικά επαγγέλματα
	50%	Επαγγέλματα μερικής ειδίκευσης
Τύπος ιατρικής θεραπείας	78,1%	Ένεση
	21,9%	Αντλία
	15,6%	Απλή
	31,3%	Εντατικοποιημένη
Επιπλοκές ΣΔ1: ΝΑΙ	18,8%	
Ψυχιατρική παρακολούθηση: ΝΑΙ	21,9%	
ΜΟ ηλικίας τη στιγμή της διάγνωσης	16,39 χρόνια	
ΜΟ διάρκειας της νόσου	15,23 χρόνια	
Τιμή τελευταίας μέτρησης γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)	7,3%	

ανοιχτή και ελεύθερη έκφραση, μη-κατευθυντική θεματολογία ανά συνεδρία. Στον πίνακα 3 αναφέρονται οι επικρατέστερες θεματολογίες των συνεδριών ξεχωριστά για τον 1ο και τον 2ο χρόνο της πορείας της ομάδας.

2.2. Στόχοι του μοντέλου

Οι στόχοι του Συνδυαστικού Μοντέλου Ομαδικής Παρέμβασης σε ασθενείς με ΣΔ1 επικεντρώνονται στους ενδιάμεσους ψυχολογικούς και ψυχοσωματικούς παράγοντες που όχι μόνο μεσολαβούν, αλλά και βελτιστοποιούν το θεραπευτικό αποτέλεσμα, τη ρύθμιση του σακχάρου. Ειδικότερα οι βασικοί στόχοι είναι:

α. Η Ψυχοεκπαίδευση, η οποία συνίσταται στην ανάληψη ατομικής ευθύνης της νόσου και στην τροποποίηση προγενέστερων δυσλειτουργικών συμπεριφορών του ασθενούς, και διακρίνεται στα παρακάτω επιμέρους στοιχεία:

- Στην προαγωγή και βελτίωση των προδιαβητικών συμπεριφορών
- Στην εκμάθηση δεξιοτήτων επικοινωνίας
- Στη διαχείριση του στρες
- Στην κάλυψη εκπαιδευτικών-ιατρικών ερωτημάτων των μελών
- Στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.

β. Η Ψυχολογική υποστήριξη, η οποία στοχεύει στην αποδοχή της νόσου και ταυτόχρονα επηρεάζεται από ενδιάμεσες παραμέτρους. Αυτές οι παράμετροι αναλύονται ως εξής:

- Η αυτοφροντίδα της νόσου
- Η επίδραση αρνητικών συναισθημάτων στον γλυκαιμικό έλεγχο
- Η αντιμετώπιση της κατάθλιψης
- Η ενίσχυση της ποιότητας ζωής
- Η αύξηση της ανοχής στις απρόβλεπτες εκδηλώσεις της νόσου

Πίνακας 3. Επικρατέστεροι τίτλοι συνεδριών κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου χρόνου ομαδικής ψυχολογικής παρέμβασης

<i>Επικρατέστεροι τίτλοι συνεδριών</i>	
<i>1ος χρόνος παρέμβασης</i>	<i>2ος χρόνος παρέμβασης</i>
Η επίδραση της οικογένειας καταγωγής στη ζωή του ατόμου με διαβήτη	Το υποστηρικτικό πλαίσιο της ομάδας και τα καθρεφτίσματα των μελών της, ως θεραπευτικοί παράγοντες
Συναισθηματική εξάρτηση (κυρίως από οικογένεια) και διαβήτη	Υποστηρικτικό πλαίσιο της ομάδας και συναισθηματική έκφραση
Προσωπικότητα, σχέσεις και διαβήτη	Συναισθηματική αυτονομία (ισορροπία) και διαβήτη
Έντονο άγχος/stress και άνοδος του σακχάρου	Επαναφορά της σημασιότητας της λήξης της ομάδας
Κοινοποίηση του διαβήτη	Επιπλοκές του διαβήτη και οι προβολές τους στο μέλλον
Ο διαβήτη, η επιλογή συντρόφου και η υπόθεση της μειονεξίας	Εύθραυστος-αρρυθμιστος διαβήτη
Προδοκίες από την ομάδα	Κατάθλιψη και διαβήτη
Τραυματικά γεγονότα ζωής και εκδήλωση του διαβήτη	Λήξη της ομάδας: Σκέψεις και συναισθήματα
Ο διαβήτη, ως βάρος/στίγμα	Προσωπικότητα και διαβήτη
Το άτομο με διαβήτη σε ρόλο δυνατού- διαμεσολαβητή στους σημαντικούς άλλους	Εξατομικευμένο ιατρικό μοντέλο
Μειωμένη αυτοεκτίμηση και διαβήτη	Αναπλαισίωση του διαβήτη: Η εκπαίδευση στο μέτρο
Η σταθερή σχέση διαβητολόγου-ασθενούς, ως παράγοντας ρύθμισης του σακχάρου	Αποδοχή του διαβήτη, ως εξελισσόμενη διαδικασία
Διαβήτη και συναισθηματική αυτονομία	Διαβήτη και εγκυμοσύνη
Ατομική ευθύνη στην αυτοφροντίδα του διαβήτη, ως παράγοντας ρύθμισης του σακχάρου (αυτοέλεγχος του σακχάρου)	Διαβήτη και σύντροφος
Δυναμική της ομάδας και αυτοέλεγχος του σακχάρου	Η ομαδική παρέμβαση, ως διαδικασία αυτογνωσίας και ως συναισθηματική διορθωτική εμπειρία
Σχέση νόσου, εαυτού και σημαντικών άλλων	Ποιότητα ζωής (παράγοντας ρύθμισης του σακχάρου)

- Η δυναμική του οικογενειακού και κοινωνικού πλαισίου
- Ο επαναπροσδιορισμός της νόσου.

2.3. Θεραπευτικές τεχνικές του μοντέλου

Εφαρμόζονται τεχνικές που στοχεύουν σε διορθωτικές αλλαγές σε νοητικό, συναισθηματικό, συμπεριφοριστικό και, ως εκ του τούτου, και σε οργανικό επίπεδο (ρύθμιση σακχάρου), κατ' αντιστοιχία με την πολύπλευρη φύση της νόσου του ΣΔ1.^{44,45} Πιο συγκεκριμένα:

- Η τεχνική της συνειρμικά ελεύθερης έκφρασης⁴⁶
- Η τεχνική της αποσαφήνισης των αναγκών των μελών ανά συνεδρία⁴⁷
- Η τεχνική της ενθάρρυνσης ενός ενεργητικού ρόλου του μέλους στη διαχείριση της νόσου και της ζωής⁴⁸
- Η τεχνική της ενθάρρυνσης της έκφρασης των αρνητικών συναισθημάτων⁴⁹ και των τραυματικών εμπειριών⁵⁰
- Η τεχνική της επικέντρωσης^{51,52,11}

- Η τεχνική της ενδυνάμωσης του εγώ
- Η τεχνική του Role-playing (παίξιμο ρόλων)⁵³
- Η τεχνική της αναπλαισίωσης και των λογικών εξηγήσεων⁵⁴
- Η τεχνική της αυτουπέμβασης¹¹
- Η τεχνική του αγωνιζόμενου πνεύματος.⁵⁵

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του θεραπευτή της Ομαδικής Ψυχολογικής Παρέμβασης, και στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των θεραπευόμενων μελών της ομάδας, όπως εμφανίζονταν στην αρχή της ομαδικής παρέμβασης και όπως διαμορφώθηκαν μετά τη λήξη της διαδικασίας.

3. Αποτελεσματικότητα του μοντέλου

Η μέτρηση της αποτελεσματικότητας του Συνδυαστικού Μοντέλου Ομαδικής Παρέμβασης πραγματοποιήθηκε βάσει δύο κριτηρίων: (α) των απαντήσεων των ασθενών στην Εστιασμένη Συνέντευξη που έλαβε χώρα πριν και μετά την

Πίνακας 4. Τα χαρακτηριστικά του θεραπευτή της Ομαδικής Ψυχολογικής Παρέμβασης

Θεραπευτής
– Ο ασθενής αντιμετωπίζεται, εξατομικευμένα, ως μοναδικό άτομο με ψυχωματικές ανάγκες
– Ενισχύεται θεραπευτική σχέση υποστήριξης, αντί ερμηνείας
– Ενεργητική ακρόαση των αναγκών και επιθυμιών του ασθενούς, σχετιζόμενων, όχι μόνο με τη νόσο, αλλά και με τη ζωή του
– Γίνονται θεραπευτικές συνδέσεις μεταξύ συναισθημάτων, γεγονότων ζωής, βιωμάτων και συμπτωμάτων της νόσου (υπο/υπεργλυκαιμίες και επιπλοκές)
– Ενισχύεται η έκφραση των βιωμάτων της νόσου, καθώς και η λεκτικοποίηση των αρνητικών του συναισθημάτων, στα οποία αντιστέκεται
– Ενισχύεται, αρχικά, η κατανόηση αυτών των αντιστάσεων ώστε ο ασθενής μόνος του να κάνει τις συνδέσεις νόσου και εαυτού
– Η σε βάθος κατανόηση της νόσου και του εαυτού συμβάλλει στον έλεγχο της πραγματικότητας, αντί της εξιδανίκευσής της (brittle diabetes)
– Εξατομικευμένη διερεύνηση του εύθραυστου-ασταθούς ΣΔ1 για κάθε αρρυθμιστό ασθενή
– Διερεύνηση της συσχέτισης του στρες της νόσου με την ελλιπή ή ανεπαρκή αυτοφροντίδα της νόσου
– Ενισχύεται η ατομική ευθύνη, όχι μόνο στη νόσο, αλλά και στην καθημερινότητα του ασθενούς
– Διερεύνηση της «φοβίας υπογλυκαιμίας» σε όποιον/α ασθενή τη βιώνει, καθώς και των ιατρικών και κοινωνικών της επιπτώσεων στη ζωή του/της
– Διερεύνηση της επίδρασης της οικογενειακής δυσλειτουργίας και του κοινωνικού στίγματος στην απορρύθμιση του σακχάρου του ασθενούς
– Ενισχύεται η κοινοποίηση της νόσου ως διεργασία αυτογνωσίας και αποδοχής της νόσου
– Ενισχύεται η αναζήτηση υποστηρικτικών συστημάτων
– Συνδέεται, εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή, η ρύθμιση του σακχάρου με την προσαρμογή και τελικά την αποδοχή της νόσου του ΣΔ1

Πίνακας 5. Τα χαρακτηριστικά των θεραπευομένων μελών όπως παρουσιάζονται πριν τη συμμετοχή στην Ομαδική Ψυχολογική Παρέμβαση και μετά τη λήξη της

Χαρακτηριστικά των θεραπευομένων μελών	
<i>Πριν τη συμμετοχή στην ομάδα</i>	<i>Μετά την λήξη της ομάδας</i>
– Αίτημα για ρύθμιση του σακχάρου και έλεγχο της νόσου	– Αναγνώριση των διαγενεακών επιδράσεων στην «εδώ και τώρα» πραγματικότητα της νόσου
– Αγωνία για την ισορροπία/εναρμόνιση των προσωπικών επιθυμιών και αναγκών με τις απαιτήσεις της νόσου (ρεαλιστική στάση)	– Διαφοροποίηση του εγώ από επιβαλλόμενους «ρόλους»
– Ισχυρές αντιστάσεις στην αποδοχή της νόσου, μετά τη διάγνωσή της, που μπορεί να διαρκούν μακροχρόνια με αρνητικές επιπτώσεις στη ρύθμιση του σακχάρου (δυσπροσαρμοστικότητα–μη συμμόρφωση–άρνηση της νόσου-απορρύθμιση)	– Συναισθηματική έκφραση ως κάθαρση και σε ορισμένες περιπτώσεις ως αυτοθεραπεία
– Χαμηλή ανοχή στα απρόβλεπτα της νόσου (low frustration tolerance), όπως υπό/υπεργλυκαιμίες, επιπλοκές, απροσδόκητες νοσηλείες	– Ανάλυση ατομικής ευθύνης στην αυτοφροντίδα της νόσου
– Αίσθημα ανημπόριας/αδυναμίας και «εξάρτησης» από τους σημαντικούς άλλους	– Επιλογή διαβητολόγου με κριτήριο τις προσωπικές ανάγκες
– Μη συσχέτιση της επίδρασης του στρες με τη διακύμανση του σακχάρου	– Προτεραιότητα στις εξατομικευμένες επιθυμίες και ανάγκες, ακόμη και στην ιατρική σχέση (αναζήτηση σχέσης συνεργασίας με τον ιατρό, αντί της άκαμπτης σχέσης που επιβάλλει μόνο κανόνες)
– Δυσκολία διάκρισης των πρόδρομων συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας από τα αντίστοιχα του στρες	– Ιατρική παρακολούθηση, ταυτόχρονα με την αναζήτηση της ποιότητας στη ζωή τους
– Φόβος έναρξης επιπλοκών	– Αναζήτηση του μέσου όρου στη ζωή και στη νόσο
– Φόβος θανάτου	– Κοινοποίηση της νόσου
– Αγωνία για το μέλλον και για την ενδεχόμενη εκδήλωση ΣΔ1 στα παιδιά τους	– Αναζήτηση βοήθειας από τους γύρω (σύντροφο, φίλους, συναδέλφους, ομάδες)
	– Αποδοχή της νόσου ως ένα με τον εαυτό (ενιαίος εαυτός)
	– Η άνευ όρων αποδοχή του εαυτού

παρέμβαση, και (β) των μετρήσεων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c %) πριν και μετά την παρέμβαση (πίν. 6).⁵⁶

4. Συζήτηση-Συμπεράσματα

Το αρχικό αίτημα όλων των συμμετεχόντων στην ομάδα είναι η ρύθμιση του σακχάρου τους, ένα καθάρα ιατρικό ζητούμενο. Εντούτοις, από τους τίτλους των συνεδριών παρατηρείται ότι επιλέγουν θέματα ψυχολογικής φύσεως. Η θεματολογία αυτή παραπέμπει άμεσα ή έμμεσα στους παράγοντες ρύθμισης ή απορρύθμισης του σακχάρου τους, υποδεικνύοντας εκ των έσω την πολυπαραγοντική αιτιολογία της γλυκαιμικής ρύθμισης. Επομένως, ενώ στον πρώτο χρόνο της παρέμβασης αναφέρονται σε γενικής φύσεως θέματα της καθημερινής ζωής τους σχετιζόμενα με τον διαβήτη, στο δεύτερο χρόνο εστιάζουν/εξειδικεύουν στις ψυχολογικές και συναισθηματικές πτυχές της νόσου, σαν να δηλώνουν, έμμεσα ασυνείδητα, τους παράγοντες που ενοχοποιούνται για την απορρύθμισή τους. Αξιοσημείωτη δε είναι η αντικατάσταση θεμάτων της επίδρασης της οικογένειας καταγωγής τον πρώτο χρόνο παρέμβασης με θέματα που άπτονται του εαυτού τον δεύτερο χρόνο.

Επιπροσθέτως, ενώ τον πρώτο χρόνο παρέμβασης το κυρίαρχο συναίσθημα είναι αρνητικό, όπως άρνηση της νόσου, άρνηση της κοινοποι-

Πίνακας 6. Οι τιμές της μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των μελών πριν τη συμμετοχή στην Ομάδα και μετά τη λήξη της Ομάδας

	Πριν τη συμμετοχή στην Ομάδα	Μετά τη λήξη της Ομάδας
Τιμή HbA1c	56 mmol/mol (7,26%)	46 mmol/mol (6,39%)

ησής της, αποφυγή συντροφικής σχέσης, κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου των ομάδων το συναίσθημα μετασχηματίζεται σε θετικό, όπως συναισθηματική έκφραση και αυτονομία, αναπλαισίωση και αποδοχή της νόσου, προσδοκία τεκνοποίησης και ποιότητας ζωής.

Σε ό,τι αφορά στη σχέση με τον διαβητολόγο τους, ενώ τον πρώτο χρόνο οι ασθενείς αναφέρονται στη σταθερή ιατρική σχέση ως παράγοντα ρύθμισης του σακχάρου τους, εντούτοις δεν έχουν επιτύχει καλή ρύθμιση. Πρόκειται για μια γενική θεώρηση της καλής ιατρικής σχέσης, αλλά θεραπευτικά μη αποτελεσματικής. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου, οι θεραπευόμενοι εξειδικεύουν/προτείνουν εξατομικευμένο ιατρικό μοντέλο ως παράγοντα ρύθμισης του σακχάρου, έχοντας ήδη επιτύχει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Έτσι, η ανάληψη της ατομικής ευθύνης της ζωής και της νόσου τους ως αποτέλεσμα της συ-

ναισθηματικής αυτονόμησής τους φαίνεται ότι επιδρά και στην ιατρική σχέση, καθώς και στον γλυκαιμικό έλεγχο. Ένα ακόμη σημαντικό ζήτημα αποτελεί η υπόθεση της μειονεξίας και το «στίγμα» της νόσου του διαβήτη, που σχετίζονται με την αποφυγή της κοινοποίησής της, και που επικρατούν τον πρώτο χρόνο της παρέμβασης. Δηλαδή οι ασθενείς αξιολογούν τη νόσο ως κάτι «ξένο ή ακόμη και εχθρικό» από τον «ενιαίο εαυτό». Τα θέματα του δεύτερου χρόνου φανερώνουν ότι το «στίγμα» της νόσου μετατρέπεται σε: επαναπροσδιορισμό/αναπλαισίωση της νόσου, εξελισσόμενη διαδικασία αποδοχής της νόσου, αυτογνωσία και ποιότητα ζωής.

Βάσει των αποτελεσμάτων την παρέμβασης προτείνεται το Συνδυαστικό Μοντέλο Ομαδικής Ψυχολογικής Παρέμβασης (Conjunctive Group Therapy)^{35,57} διάρκειας 2 ετών στη νόσο του ΣΔ1, παράλληλα με την ιατρική αντιμετώπιση, ως αναγκαιότητα του συνδυασμού των ψυχολογικών και σωματικών πτυχών της νόσου με επίκεντρο τον άνθρωπο που νοσεί αντί του ασθενούς. Η θεραπεία (cure) αντικαθίσταται από τη φροντίδα (care), η οποία προσανατολίζεται στον άνθρωπο ως ενιαίο εαυτό-“unified self” και μοναδική προσωπικότητα.⁴⁵

Βιβλιογραφία

- Jörgens V, Grüber M, Berger M. Το βιβλίο μου για το Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (1η Ελληνική έκδ.). Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών και Διαβητολογικού Κέντρου ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» και υπό την αιγίδα του ΕΚΕΔΙ. Roche (Hellas) ΑΕ, Τμήμα Διαγνωστικών, για άτομα με διαβήτη τύπου 1, Αθήνα, 2002:1-10
- Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1994, 331: 1428-1436
- Μυγδάλης ΙΝ. Ο ρόλος της γενετικής στην αιτιοπαθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1. Στο: *Στρατηγικές στη διερεύνηση και αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη*. Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2000:19-29
- <http://www.hndc.gr>
- Cox DJ, Gonder FL. Major Developments in behavioral diabetes research. *J Consult Clin Psych* 1992, 60:628-638
- Clay MA. *Group therapy as a means of enhancing patient compliance with treatment regimens and improving self esteem among insulin dependent adult diabetics*. University of Manitoba, 1992
- Grotjahn M, Klein FM, Freidman CTH (eds) *Group Psychotherapy with Psychosomatic Patients*. In: *Handbook of Group Therapy*. Van Norstrand Reinhold Company, New York, 1983
- Stone WN, Rodenhauer P, Market RJ. Combining group psychotherapy and pharmacotherapy: a survey. *Int J Group Psychoth* 1991, 41:449
- Γιαννίτση Σ. *Ψυχοσωματική και ομαδική ψυχοθεραπεία*. Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα, 1997
- Scheidlinger S. An overview of nine decades of group psychotherapy. *Hosp Commun Psych* 1994, 45:217-225
- Yalom I. *Θεωρία και πράξη της ομαδικής ψυχοθεραπείας*. Εκδόσεις Άγρα, Αθήνα, 2006
- Pelser HE, Groen JJ, Stuyling de Lange MJ et al. Experiences in group discussions with diabetic patients. *Psychother Psychosom* 1979, 32:257-269
- Oehler-Giarratana J, Fitzgerald RG. Group therapy with blind diabetics. *Arch Gen Psychiat* 1980, 37:463-467
- Warren-Boulton E, Anderson BJ, Schwartz NL et al. A group approach to the management of diabetes in adolescents and young adults. *Diabetes Care* 1981, 4:620-623
- Aveline M. Psychotherapy and Diabetes. *Balance* 1986, 94: 10-11
- Rabin C, Amir S, Nardi R et al. Compliance and control: Issues in group training for diabetics. *Hlth Soc Work* 1986, 11:141-151
- Viinamäki H, Niskanen L. Psychotherapy in patients with poorly controlled type I (Insulin-dependent) Diabetes. *Psychother Psychosom* 1991, 56:24-29

18. Cigrang JA, Shuster ML, Hanson CL et al. Psychosocial intervention for youths with IDDM: A controlled study of the metabolic effects of group therapy. *Diabetes* 1991, 40:536
19. Rubin RR, Peyrot M, Saudek CS. The effect of a diabetes education program incorporating coping skills training on emotional well-being and diabetes self-efficacy. *Diabet Educ* 1993, 19: 210–214
20. Spiess K, Sachs G, Moser G et al. Psychological moderator variables and metabolic control in recent onset type 1 diabetic patients: A two year longitudinal Study. *J Psychosom Res* 1994, 38:249–258
21. Zettler A, Duran G, Waadt S et al. Coping with fear of long-term complications in Diabetes mellitus: A Model Clinical Program. *Psychother Psychosom* 1995, 64:178–184
22. Bernbaum M, Wittry S, Stich T et al. Effectiveness of a diabetes education program adapted for people with vision impairment. *Diabet Care* 2000, 23:1430–1432
23. Akimoto M, Fukunishi I, Shinoe Y et al. Content analysis of group work sessions in the context of an educational program for inpatient diabetes patients. *Psychol Rep* 2001, 89:641–649
24. Alloway SC, Toth EL, McCargar LJ. Effectiveness of a group psychoeducation program for the treatment of subclinical disordered eating in women with type 1 diabetes. *Can J Diet Pract Res* 2001, 62:188–192
25. Snoek FJ, Van Der Ven NCW, Lubach CHC et al. Effects of cognitive behavioural group training (CBGT) in adult patients with poorly controlled insulin-dependent (type 1) diabetes: a pilot study. *Patient Educ Couns* 2001, 45:143–148
26. Olmsted MP, Daneman D, Rydall AC et al. The effects of psychoeducation on disturbed eating attitudes and behavior in young women with type 1 diabetes mellitus. *Int J Eat Disord* 2002, 32:230–239
27. Didjurgeit U, Kruse J, Schmitz N et al. A time-limited problem-orientated psychotherapeutic intervention in Type 1 diabetic patients with complications: a randomized controlled trial. *Diabetic Med* 2002, 19:814–882
28. Weigner K, Schwartz E, Davis A et al. Cognitive behavioral treatment in type 1 diabetes: a randomized control trial (Abstract). *Diabetes* 2002, 51:A439
29. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *Br Med J* 2002, 325:746–749
30. Karlsen B, Idsoe T, Hanestad BR et al. Perceptions of support, diabetes-related coping and psychological well-being in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Psychol Health Med* 2004, 9:53–70
31. Holleman WL, Bray JH, Davis L et al. Innovative ways to address the mental health and medical needs of marginalized patients: Collaborations between family physicians, family therapists and family psychologists. *Am J Orthopsychiat* 2004, 74:242–252
32. Mannucci E, Pala L, Rotella CM. Long-term interactive group education for type 1 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2005, 42:1–6
33. Van der Ven N, Lubach CHC, Hogenelst MHE et al. Cognitive Behavioural Group Training (CBGT) for patients with type 1 diabetes in persistent poor glycaemic control: Who do we reach? *Patient Educ Couns* 2005, 56:313–322
34. Funnell MM, Nwankwo R, Gillard ML et al. Implementing an empowerment-based diabetes self-management education program. *Diabet Educ* 2005, 31:53–61
35. Tsamparli A, Siousioura D. Primary application of Conjunctive group therapy in adult type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetol Croat* 2009, 38:51–62
36. Minuchin S. *Families and family therapy*. Harvard University Press, Cambridge, MA, 1974
37. Minuchin S. *Οικογένειες και οικογενειακή θεραπεία. Εργαστήριο διερεύνησης ανθρωπίνων σχέσεων*. Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα, 2000
38. Mc Lendon D, Mc Lendon T, Petr CG. Family-directed structural therapy. *J Marit Fam Ther* 2005, 31:327–339
39. Agazarian YM. *Systems-centered therapy for groups*. The Guilford Press, New York, 1997
40. Sifneos PE. *Criteria for psychotherapeutic outcome*. *Psychother Psychosom* 1975, 26:49–58
41. Shillitoe RW. *Psychology and diabetes. Psychological factors in management and control*. Chapman and Hall, London, 1988
42. Karush A, Daniels G, O'Connor J et al. The response to psychotherapy in chronic ulcerative colitis II. Factors arising from the therapeutic situation. *Psychosom Med* 1969, 31:201–226
43. Cohen M, Manion L. *Μεθοδολογία Εκπαιδευτικής Έρευνας*. Μεταίχμιο, Αθήνα, 1994
44. Trisjburg JW, van Knippenberg FCE, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: A critical review. *Psychosom Med* 1992, 54: 489–517
45. Σιούσιουρα Δ. *Ομαδική ψυχολογική παρέμβαση σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1*. Κλινικές Εφαρμογές. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2012
46. Klein RH, Hunter DE, Brown SL. Long-term inpatient group psychotherapy: the ward group. *Int J Psychoth* 1986, 36:361–380
47. Govaerts K. Starting a support group. *Diabet Forecast* 1991, 44:54–60
48. Betcher W, Zinberg N. Supervision and privacy in psychotherapy training. *Am J Psychiat* 1988, 145:796–803
49. Johnson H, Grand IJ. *The Body in Psychotherapy*. Series: IO Journals. North Atlantic Books, 1998
50. Schwartz RC. Proceedings from 24th Psychotherapy Networker Symposium 2001: No Contest; how a therapist learned to listen, 2001
51. Anderson RM, Funnell MM, Butler PM et al. Patient empowerment: Results of a randomized controlled trial. *Diabet Care* 1995, 18:943–949
52. Miller D, Shewchuk R, Elliot T et al. Nominal Group Technique: A process for identifying diabetes self-care issues among patients and caregivers. *Diabet Educ* 2000, 26: 305–314
53. Hoyt CL, Murphy SE, Haverson SK et al. Group leadership: Efficacy and effectiveness. *Group Dyn-Theor Res* 2003, 7:259–274
54. White M, Epston D. *Narrative Means to Therapeutic Ends*. WW Norton & Company, New York, 1990
55. Greer S, Moorey S. Adjuvant psychological therapy for cancer patients. *Palliat Med* 1997, 11:240–244
56. Σιούσιουρα Δ. *Εθνικό κέντρο τεκμηρίωσης. Εθνικό αρχείο Διδακτορικών Διατριβών*. Πανεπιστήμιο Αιγαίου, 2010
57. Τσαμπαρλή Α, Σιούσιουρα Δ. *Επικρατέστερες θεματολογίες συνεδρίων ομαδικής ψυχο-εκπαιδευτικής παρέμβασης σε ενήλικες ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1: Ποιοτική ανάλυση*. *Τετρ Ψυχιατρ* 2009, 108:67–74

Ιατρική 2013, 102(5-6):363 – 370

Iatriki 2013, 102(5-6):363 – 370

Αμφοτερόπλευρη αναστρέψιμη απορρόφηση κεφαλής μηριαίου σε γυναίκα με οστεομαλάκυνση από έλλειψη βιταμίνης D και θυρεοτοξίκωση

Π.Ν. Συγκελλάκης, Αικ.Ι. Ψαρρού

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Περιγράφεται, για πρώτη φορά, περίπτωση λευκής παχύσαρκης, μεσήλικης γυναίκας με οστεομαλάκυνση από έλλειψη βιταμίνης D και –απόσπευμα– αμφοτερόπλευρη «εξαφάνιση» (απασβέσωση ή απομετάλλωση) της κεφαλής του μηριαίου, με συνύπαρξη αυτοάνοσης και μακροχρονίως ενεργού θυρεοροξικώσεως η οποία –σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα– επιδεινώνει την ανεπάρκεια της βιταμίνης D λόγω επιτάχυνσης του μεταβολισμού της. Πλήρης σχεδόν αποκατάσταση των βλαβών στις κεφαλές παρατηρήθηκε με συντηρητική αγωγή εντός 6μήνου. Σοβαρότερες βλάβες στις κεφαλές των μηριαίων, που χαρακτηρίζονται ως οστεονέκρωση ή ανάγγειος νέκρωση από άλλα γνωστά ή άγνωστα αίτια χωρίς έλλειψη βιταμίνης D, είναι μη αναστρέψιμες ή μερικώς αναστρέψιμες. Συνεπώς, οι βλάβες στην ασθενή μας μπορεί να αποτελούν διαφορετική οντότητα και να ονομαστούν «αναστρέψιμη αφαλάτωση ή απομετάλλωση» ή να συνιστούν το αρχικό στάδιο της οστεονέκρωσεως. Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η αποκλειστική σχεδόν εντόπιση των βλαβών στις κεφαλές των μηριαίων προφανώς σχετίζεται με πρόσθετους τοπικούς επιβαρυντικούς παράγοντες (μειωμένη –φυσιολογικά– αιμάτωση, μικροκατάγματα από μηχανική επιβάρυνση).

Λέξεις ευρετηρίου Οστεομαλάκυνση, έλλειψη βιταμίνης D, θυρεοτοξίκωση, μεταβολισμός της βιταμίνης D, κεφαλή μηριαίου, αφαλάτωση, απομετάλλωση, οστεονέκρωση, ανάγγειος νέκρωση, μικροκατάγματα, αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια (Hashitoxicosis).

Αλληλογραφία: Π.Ν. Συγκελλάκης, Γράμμου 2, 172 34 Δάφνη, Αθήνα
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

Reversible absorption of the femoral heads in an adult woman with osteomalacia due to vitamin D deficiency and thyrotoxicosis

P.N. Singhellakis, C.J. Psarrou

Medical School, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT A case of 66 years obese woman with osteomalacia due to severe vitamin D deficiency, unexpected absorption (demineralization) of the femoral heads and autoimmune thyroiditis complicated with long standing thyrotoxicosis (Hashitoxicosis) is presented. According to recent data, thyrotoxicosis explains at least part of the vitamin D deficiency. The femoral head lesions were restored almost to normal within 6 months after the initiation of treatment (vitamin D, calcium, thiamazole). These lesions were mild compared to the serious damages –usually irreversible– of osteonecrosis or avascular necrosis described in various conditions without vitamin D deficiency. Therefore, the femoral head lesions observed in our patient may represent a new entity or an initial stage of osteonecrosis. Irrespective of the etiology, the localization of these lesions almost exclusively to the femoral heads could be the result of contributing factors such as diminished vascularization and microfractures from continued mechanical loading.

Key words Osteomalacia, vitamin D deficiency, thyrotoxicosis, vitamin D metabolism, femoral head, demineralization, decalcification, osteonecrosis, avascular necrosis, microfractures, autoimmune thyroidopathy (Hashitoxicosis).

Corresponding author: P.N. Singhellakis, 2 Grammou street, GR-172 34 Dafni, Athens, Greece
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

Παρόλο που η ανεπάρκεια βιταμίνης D* είναι πολύ μεγάλη, όχι μόνο παγκοσμίως αλλά και στη νότια Ευρώπη και στη χώρα μας,^{1,2,5-7} συνήθως αυτή αφορά σε μικρού βαθμού ανεπάρκεια (ένδειξη). Μεγάλη ανεπάρκεια (έλλειψη, 25(OH) D < 10 ng/mL) είναι σπάνια σε περιπατητικά άτομα.^{1,7} Η έλλειψη D στους ενήλικες, η οποία προκαλεί οστεομαλάκυνση, εκδηλώνεται κλινικά με ευαισθησία και πόνους (αυτόματους ή προκλητούς) στο περίοστεο (πίεση από το διογκωμένο οστεοειδές) ή και κατάγματα, καθώς και ποικίλα άλλα άτυπα συμπτώματα που κλινικά χαρακτηρίζονται συνήθως ως ινομυαλγία, σύνδρομο χρόνιας κοπώσεως, ακόμα και κατάθλιψη.^{1,2} Επιπλέον, η οστεομαλάκυνση, εκτός από τα χαρακτηριστικά βιοχημικά ευρήματα, δεν εμφανίζει ακτινολογικά ορατές αλλοιώσεις εκτός από τα κατάγματα και –σπάνια– τις γραμμές Looser που παριστούν εντυπώματα των αρτηριών στη μαλακή οστική επιφάνεια σε ορισμένες περιοχές του σκελετού.⁸ Ως εκ τούτου, η παρουσιαζόμενη περίπτωση μεσήλικης γυναίκας με οστεομαλάκυνση από μεγάλου βαθμού έλλειψη D, καθώς και μακροχρόνια θυρεοτοξίκωση και –απρόσμενα– εξαφάνιση (αφαλάτωση) των κεφαλών των μηριαίων, αναστρέψιμη μετά τη θεραπεία, αποκτά ιδιαίτερο θεωρητικό και κλινικό ενδιαφέρον.

Περιγραφή περιπτώσεως

Ασθενής, ηλικίας 66 ετών, προσέρχεται τον μήνα Μάρτιο για προοδευτικά επιδεινούμενα από 6μήνου συμπτώματα εύκολης κόπωσης και δύσπνοιας, μυϊκής αδυναμίας ιδιαίτερα έκδηλης κατά την άνοδο κλίμακας, δυσχέρειας βαδίσσεως με κλίση του κορμού προς τα πλάγια (σαν «χήνιο» βάδισμα), καθώς και για αίσθημα παλμών-ταχυκαρδίας με συχνές εφιδρώσεις μετά από μικρή μυϊκή προσπάθεια.

Προ 12ετίας παρουσίασε αρχικά υποθυρεοειδισμό (τότε, TSH 82 mIU/mL), ως αποτέλεσμα αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας, και έλαβε επί 3ετία θυροξίνη. Κατόπιν, η αγωγή διεκόπη λόγω μεταπτώσεως σε θυρεοτοξίκωση. Χορηγήθηκε τότε αγωγή με αντιθυρεο-

ειδικό, την οποία όμως η ασθενής έπαιρνε άτακτα και διέκοψε με δική της πρωτοβουλία προ 4ετίας, χωρίς έκτοτε να υποβληθεί σε έλεγχο. Αντίθετα, λόγω υπερτάσεως εμφανισθείσης προ 10ετίας, λαμβάνει ανελλιπώς αντιυπερτασική αγωγή (Lobivon+Teveten).

Η ασθενής απέκτησε 2 υγιή θήλεα τέκνα (φυσιολογικοί τοκετοί) τα οποία, όπως αναφέρεται, δεν εμφανίζουν θυρεοειδοπάθεια. Σε ηλικία των 48 ετών υποβλήθηκε σε ολική υστερεκτομή και αφαίρεση των εξαρτημάτων λόγω ινομυωμάτωσης της μήτρας. Ήταν ανέκαθεν υπέρβαρη με μέγιστο βάρος 120 kg, προ 25ετίας. Την τελευταία 20ετία, μετά από διαιτητικές προσπάθειες, το βάρος της παραμένει στα 90 kg.

Η μητέρα της παρουσίασε καρκίνο της μήτρας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, λεύκη και οστεοπόρωση. Δεν υποβλήθηκε ποτέ σε έλεγχο θυρεοειδούς. Επίσης δεν είναι γνωστή η ύπαρξη θυρεοειδοπάθειας στους συγγενείς της ασθενούς.

Αντικειμενικά επρόκειτο για λευκή, μεσήλικη, παχύσαρκη γυναίκα (ύψος: 162 cm, βάρος: 92 kg, BMI: 35). Διαπιστώθηκαν κλινικά ευρήματα συμβατά με θυρεοτοξίκωση (λεπτός συνεχής τρόμος των άκρων χεριών, ταχεία αντανάκλαστικά, δέρμα έφυγρο και λείο στους αγκώνες) καθώς και μικρή μικροζώδης βρογχοκήλη (12 g) χωρίς ροίζο ή φύσημα. Δεν παρατηρήθηκαν σημεία ή συμπτώματα θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας ή προκνημιαίο μυξοίδημα. Τόνοι καρδιάς κφ, σφύξεις (κεντρικές) 90/min χωρίς αρρυθμία. Μυϊκή ισχύς ελαφρώς ελαττωμένη, βάδιση σχετικά δυσχερής με συνεχείς διαδοχικές κλίσεις του κορμού προς τα πλάγια. Έντονη ευαισθησία-πόνος με την πίεση του αντίχειρα στο στέρνο και το άνω τρίτημorio της κνήμης άμφω.

Κατά τον γενόμενο εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν μηδενική πρακτικά τιμή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TSH (0,01 mIU/dL), αύξηση της ελεύθερης T₃-FT₃ – (8,6 pg/mL, ΦΤ 1,5–5,0) και ελεύθερης T₄-FT₄ – (2,7 ng/dL, ΦΤ 0,7–2,0), καθώς και αύξηση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων έναντι της υπεροξειδάσης – ΑΘΑ αντί ΤΡΟ (197 IU/mL, ΦΤ < 60), δηλαδή ευρήματα συμβατά με θυρεοτοξίκωση αυτοάνοσης αιτιολογίας. Ο έλεγχος των δεικτών του οστικού μεταβολισμού έδειξε (πίν. 1) μεγάλου βαθμού έλλειψη της 25-Υδροξυ-D [25(OH)D], αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (SAP), της οστεοκαλσίνης (OC) και της παραθορμόνης (PTH), φυσιολογικό ασβέστιο (Ca) και φωσφόρο (P) αίματος, και ελάττωση της απεκκρίσεως Ca στα ούρα 24ώρου. Ο λοιπός συνήθης βιοχημικός έλεγχος δεν έδωσε παθολογικά ευρήματα εκτός ελα-

*Επειδή η βιταμίνη D είναι ορμόνη και μάλιστα στεροειδική με πλειοτρόπες δράσεις (το «ενδοκρινικό σύστημα της D»),¹⁻⁴ θα αποφυύγουμε εφεξής στο κείμενο τον όρο βιταμίνη D και θα την αναφέρουμε απλώς ως D.

Πίνακας 1. Μεταβολές βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού (ευθυρεοειδισμός –υπό συνεχή αγωγή με θειαμαζόλη– από τον 3ο μήνα) προ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (per os ημερησίως) με χοληκαλσιφερόλη (D₃) και ανθρακικό ασβέστιο (Ca) και προσθήκης (μετά από 16 μήνες) αλενδρονάτης+D₃ (Tabl. Fosavance 5600=70 mg αλενδρονάτη+5600 IU D₃ 1 δισκίο εβδομαδιαίως)

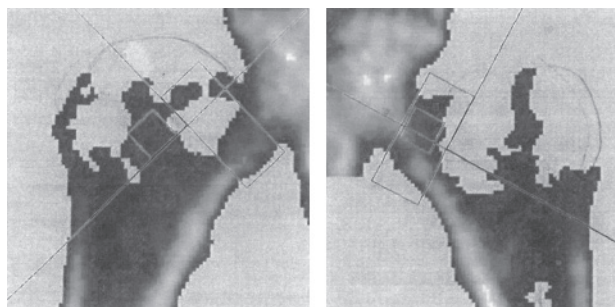
Χρόνος (μήνες)	Αίματος						Ούρων 24ώρου	
	25(OH)D	PTH	SAP	OC	Ca	P	Ca	Creat
0	5,4	76	343	73,4	9,2	3,9	37	547
<i>D₃ 1000 IU 1x3</i>								
3	25,0	76	108	63,0	9,5	3,1	43	851
<i>D₃ 1000 IU 1x2+Ca 500 mg 1x2</i>								
6	31,0	49	–	–	9,5	3,1	76	681
<i>D₃ 1000 IU 1x1+Ca 1000 mg 1x2</i>								
11	–	–	107	–	8,9	3,4	–	–
16	22,0	70	–	–	–	–	78	798
<i>D₃ 1000 IU 1x1+Fosavance 5600 (1 εβδομαδιαίως)+Ca 500 mg 1x2</i>								
20	26	75	89	–	8,8	3,6	–	–
<i>D₃ 1000 IU 1x1+Fosavance 5600 (1 εβδομαδιαίως)+Ca 500 mg 1x1</i>								
24	–	48	84	–	–	4,4	148	1103
27	31	31	–	–	8,9	3,5	–	–

Αίματος: 25(OH)D ng/mL (ΦΤ 30–100), PTH pg/mL (ΦΤ 15–65), SAP (ολική αλκ. φωσφατάση) U/L (ΦΤ 98–270), OC (οστεοκαλσίνη) ng/mL (ΦΤ 11–43), Ca (ασβέστιο) mg/dL (ΦΤ 9,0–10,5), P (φωσφόρος) mg/dL (ΦΤ 2,7–4,5)

Ούρων 24ώρου (συνήθης δίαιτα): Ca (ασβέστιο): mg (ΦΤ 100–300, Μεγίστη <4 mg/kg), Creat (κρεατινίνη): mg (ΦΤ 600–1600)

φριάς υπερλιπιδαιμίας. Μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DXA έδειξε βαρεία οστεοπόρωση (BMD και t-score: Αυχένια δεξιού μηριαίου: 0,418 g/cm² και –4,96, αριστερού: 0,430 g/cm² και –4,86). Το πιο εντυπωσιακό και μη αναμενόμενο εύρημα ήταν η αμφοτερόπλευρη πλήρης σχεδόν εξαφάνιση της κεφαλής του μηριαίου (εικ. 1). Για το εύρημα αυτό συστήθηκε αρθροπλαστική και των δύο ισχίων από τους συμβούλους ορθοπαιδικούς. Όμως, επειδή η ασθενής δεν παρουσίαζε ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα βαδίσσεως ούτε αξιολογούς πόνους στα ισχία και είχε μεγάλο βαθμού έλλειψη D και θυρεοτοξίκωση, αποφασίστηκε αρχικά συντηρητική αντιμετώπιση και των δύο αυτών καταστάσεων. Σημειώνεται ακόμη πως ο ακτινολογικός έλεγχος του σκελετού έδειξε αρχόμενη αμφίκοιλη διαμόρφωση των σπονδυλικών σωμάτων με εικόνα οστεοπενίας αλλά απουσία γραμμών Looser.

Στην ασθενή χορηγήθηκαν από του στόματος δισκία θειαμαζόλης (unimazol 10 mg 1x3 ημερησίως) και D₃ (1000 IUx3 ημερησίως). Μετά από 3 μήνες οι θυρεοειδικές ορμόνες ελαττώθηκαν στα φυσιολογικά όρια (FT₃ 1,6 pg/mL και FT₄ 1,5 ng/dL και η 25(OH)D αυξήθηκε στα 25 ng/mL. Προστέθηκαν τότε και δισκία ανθρακικού ασβεστίου (500 mg 1x2 ημερησίως)



Εικόνα 1. Πλήρης σχεδόν εξαφάνιση (απασβέστωση ή απομετάλλωση) της κεφαλής του Δεξιού (αριστερά) και του Αριστερού (δεξιά) μηριαίου προ θεραπείας (ακριβής ανατύπωση των εικόνων από την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας με DXA της ασθενούς)

– (πίν. 1). Έξι μήνες μετά την έναρξη της αγωγής οι θυρεοειδικές ορμόνες παρέμειναν σταθερές στα ίδια φυσιολογικά επίπεδα (FT₃ 1,6 pg/mL και FT₄ 1,5 ng/dL) και η TSH εξακολουθούσε να είναι κατεσταλμένη (<0,01 μg/dL). Επίσης η 25(OH)D αυξήθηκε στα φυσιολογικά επίπεδα (31 ng/mL) και αποκαταστάθηκαν στο φυσιολογικό όλοι οι δείκτες του οστικού μεταβολισμού (πίν. 1). Νέα μέτρηση της οστικής πυκνότητας έδειξε βελτίωση στον αυχένα του μηριαίου (BMD, t-score)

τόσο δεξιά (0,54, -3,95) όσο και αριστερά (0,57, -3,62). Αλλά το πιο σημαντικό ήταν η πλήρης σχεδόν επαναμετάλλωση των κεφαλών του μηριαίου (εικ. 2). Παρέμειναν μόνο μερικές ακανόνιστες εστίες αραιότερης πυκνότητας καθώς και γραμμοειδείς σκιάσεις αυξημένης πυκνότητας, περισσότερες δεξιά (επουλωθέντα ατελή μικροκατάγματα;).

Η ασθενής κατά το πρώτο 2μηνο της αγωγής παρουσίασε ταχεία και πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων της θυρεοειδοτοξίκωσης. Επίσης, προοδευτικά εμφάνισε υποχώρηση της δυσχέρειας και αστάθειας βαδίσσεως καθώς και σημαντική ελάττωση της μυϊκής αδυναμίας, ώστε αυτά να μην είναι πλέον αντιληπτά 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Έκτοτε, και κατά τα 2 ½ χρόνια που ακολούθησαν, εξαφανίστηκαν όλα τα ενοχλήματα και η μυϊκή αδυναμία, και παρέμεινε μόνο μια μικρή αστάθεια βάδισης. Οι βιοχημικοί δείκτες του οστικού μεταβολισμού παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων, όπως και η θυρεοειδική λειτουργία, με ελάχιστη δόση θειαμαζόλης (tabl. 50 mg, ½x2 ημερησίως). Τον 16ο μήνα προστέθηκε αλενδρονάτη με επιπλέον βιταμίνη D₃, άπαξ εβδομαδιαίως, για να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα της 25(OH)D πάνω από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια των 30 ng/mL (πίν. 1) και να βοηθηθεί περισσότερο η οστική ανακατασκευή. Μέτρηση της οστικής πυκνότητας κατά τον 29ο μήνα έδειξε περαιτέρω σημαντική αύξηση, με τιμές πλέον στα όρια της οστεοπενίας (BMD, t-score αυχένος μηριαίου: Δεξιά 0,72, -2,2, αριστερά: 0,71, -2,2). Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο του σκελετού παρατηρήθηκε αποκατάσταση της μορφολογίας των σπονδυλικών σωμάτων (εξαφάνιση της αμφίκιλης διαμόρφωσης) και φυσιολογική -ακτινολογικά- πυκνότητα οστού.



Εικόνα 2. Ακτινογραφία λεκάνης και ισχίων 6 μήνες μετά την έναρξη της συντηρητικής αγωγής. Πλήρης αποκατάσταση (επιμετάλλωση) των βλαβών των κεφαλών των μηριαίων

Συζήτηση

Το ασύνθητες, παράδοξο και ενδιαφέρον της παρούσας περιπτώσεως ήταν η εξαφάνιση (αφαλάτωση) των κεφαλών των μηριαίων σε ασθενή με οστεομαλάκυνση από έλλειψη D και θυρεοτοξίκωση. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι εξαφάνιση των κεφαλών των μηριαίων ως εκδήλωση αμιγούς οστεομαλάκυνσης δεν έχει -απ' όσο γνωρίζουμε- περιγραφεί προηγουμένως. Οστεομαλάκυνση από έλλειψη D σε συνδυασμό με άλλα νοσήματα και κοινή εκδήλωση σοβαρότερες αλλοιώσεις απ' ό,τι στην ασθενή μας, που χαρακτηρίζονται ως ανάγγειος νέκρωση (οστεονέκρωση) των κεφαλών των μηριαίων, έχει περιγραφεί σε δύο μόνο νέους ασθενείς (20 και 27 ετών) με σύνδρομο Fanconi⁹ και όγκο του μηρού αντίστοιχα.¹⁰ Οι περιπτώσεις αυτές συνηγορούν για το ότι -εκτός από την έλλειψη της D- απαιτείται και κάποια άλλη κατάσταση που επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό προκαλώντας έκδηλη υποφωσφοραιμία (σύνδρομο Fanconi ή υπερπαραγωγή από τον όγκο της νεοανακαλυφθείσας ορμόνης FGF23 -αυξητικός παράγων των ινοβλαστών- όπως στοιχειοθετείται από πρόσφατες σχετικές μελέτες¹¹), ώστε να εκδηλωθεί η βλάβη στις κεφαλές των μηριαίων. Φαίνεται λοιπόν ότι στην ασθενή μας η οστεομαλάκυνση από έλλειψη D και η μακροχρόνια θυρεοτοξίκωση αποτέλεσαν τις αιτίες που οδήγησαν στην εξαφάνιση των κεφαλών των μηριαίων, συνδυασμός που δεν έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα. Η άποψη αυτή επιβεβαιώνεται και από το αποτέλεσμα της θεραπευτικής αγωγής, δηλαδή την πλήρη σχεδόν αποκατάσταση 6 μήνες μετά.

Η ασυνήθιστα μεγάλη έλλειψη της D επί απουσίας καταστάσεων που μπορούν να την προκαλέσουν (σύνδρομο δυσαπορροφήσεως, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, λήψη αντιεπιληπτικών κ.λπ.)^{1,8} ήταν μη αναμενόμενη για την ασθενή μας. Βέβαια, η επίπτωση της ανεπάρκειας D είναι πολύ μεγάλη στην Ευρώπη, και ανέλπιστα μεγαλύτερη στις νότιες απ' ό,τι στις βόρειες χώρες.^{1,2,5-7} Ως προς τη χώρα μας, πρόσφατη μελέτη μας⁷ έδειξε πως ανεπάρκεια της 25(OH)D (<22 ng/mL) παρουσιάζει το 58% των υγιών ενηλίκων κατά τη διάρκεια του έτους, και ακόμα μεγαλύτερη (77%) κατά την περίοδο Μαρτίου-Μαΐου· αποδίδεται δε στη συστηματική αποφυγή της ηλιακής ακτι-

νοβολίας και την άμετρη χρήση αντιηλιακών κατά το θέρος. Όμως, συνήθως πρόκειται για μικρού-μέτριου βαθμού ανεπάρκεια (ένδεια)· μεγάλου βαθμού ανεπάρκεια ($25(\text{OH})\text{D} < 5 \text{ ng/mL}$) βρέθηκε να είναι εξαιρετικά σπάνια (0,3%).⁷

Στην ασθενή μας ως πρόσθετοι συμμετέχοντες παράγοντες έλλειψης της D θα πρέπει να θεωρηθούν η συστηματικότερη αποφυγή της ηλιοθεραπείας^{1,2,5-7} (λόγω κυρίως της παχυσαρκίας), καθώς και ο συνδυασμός αυξημένου BMI και μειωμένης σωματικής δραστηριότητας (που σχετίζονται με ελάττωση των τιμών της $25(\text{OH})\text{D}$).¹² Όμως, ακόμα και όταν ληφθούν υπόψη οι παράγοντες αυτοί, καθώς επίσης το ότι ο αρχικός προσδιορισμός της $25(\text{OH})\text{D}$ αφορούσε στον μήνα Μάρτιο (περίοδος των χαμηλότερων τιμών) είναι και πάλι δύσκολο να δικαιολογηθεί η μεγάλη έλλειψη της D.

Βέβαια, απομένει το ερώτημα αν η μακροχρόνια θυρεοτοξίκωση μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά τον μεταβολισμό της D. Επειδή μέχρι πρόσφατα υπήρχε μεγάλη αβεβαιότητα ως προς το θέμα αυτό, που όμως φαίνεται να διευκρινίστηκε μόλις πρόσφατα, σκόπιμη κρίνεται η συνοπτική παρουσίαση των σχετικών δεδομένων.

Θυρεοτοξίκωση και μεταβολισμός της D

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν πως στη θυρεοτοξίκωση υπάρχει αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου.¹³ Εν συνεχεία δική μας μελέτη¹⁴ με διπλή ραδιοϊσοτοπική τεχνική επιβεβαίωσε ότι η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου είναι ελαττωμένη στη νόσο αυτή, και εκφράστηκε τότε η άποψη ότι πρέπει να οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού της D. Κατόπιν, μελέτες σε θυρεοτοξικούς ασθενείς (χωρίς να ληφθούν υπόψη η διάρκεια και η βαρύτητα της νόσου) έδειξαν πως η $25(\text{OH})\text{D}$ ήταν ελαττωμένη, φυσιολογική ή και αυξημένη,¹⁵⁻¹⁸ ενώ η $1-25(\text{OH})_2\text{D}$ –όποτε μετρήθηκε– βρέθηκε κατά κανόνα ελαττωμένη.^{15,17-19} Όπως ήταν επόμενο, τα ποικίλα αυτά αποτελέσματα δημιούργησαν αβεβαιότητα ως προς το τι ακριβώς συμβαίνει με τον μεταβολισμό της D στη θυρεοτοξίκωση. Απάντηση στο ερώτημα αυτό έδωσε πρόσφατη μελέτη στην οποία ερευνήθηκε το μέγεθος και η ταχύτητα μετατροπής της χοληκαλσιφερόλης (D_3) σε $25(\text{OH})\text{D}_3$ σε θυρεοτοξικά και ευθυρεοειδι-

κά άτομα.¹⁸ Συγκεκριμένα, μετά ενδοφλέβια χορήγηση D_3 (1 mg ή 50.000 IU), η $25(\text{OH})\text{D}$ αυξήθηκε στο αίμα στους μεν θυρεοτοξικούς ασθενείς γρήγορα (εντός 6ώρου) και πάρα πολύ (έως >8πλάσιου από τις βασικές τιμές, σε 36 ώρες), στα δε ευθυρεοειδικά άτομα, μέχρι στο 2πλάσιο μόνο και καθυστερημένα (σε 48 ώρες). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών στον οργανισμό (όπως εν προκειμένω από τη θυρεοτοξίκωση) επάγει (αυξάνει) τη δραστηριότητα του ενζύμου της 25-υδροξυλάσης ($\text{CYP}2\text{R}1$) στο ήπαρ, με αποτέλεσμα μεγάλη και ταχεία μετατροπή της D_3 σε $25(\text{OH})\text{D}$.¹⁸

Επιπλέον, τα δεδομένα αυτά δικαιολογούν την ποικιλία των αποτελεσμάτων που δημοσιεύθηκαν ως προς τα επίπεδα της $25(\text{OH})\text{D}$ στη θυρεοτοξίκωση.^{15,17-19} Συγκεκριμένα, όταν υπάρχει επαρκεία D_3 (υποστρώματος) στη θυρεοτοξίκωση, η $25(\text{OH})\text{D}$ είναι αυξημένη στο αίμα λόγω της αυξημένης δραστηριότητας της 25-υδροξυλάσης. Όμως, η ταχεία μετατροπή της D_3 σε $25(\text{OH})\text{D}$ οδηγεί αναπόφευκτα σε μείωση του υποστρώματος (D_3), και κατά συνέπεια σε ελάττωση της παραγωγής $25(\text{OH})\text{D}$, παρά την αυξημένη δράση της 25-υδροξυλάσης. Αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών είναι τα επίπεδα της $25(\text{OH})\text{D}$ στο αίμα να μειώνονται προοδευτικά αρχικά στα φυσιολογικά επίπεδα και κατόπιν σε χαμηλά. Ο χρόνος εμφάνισης των διαδοχικών αυτών μεταβολών εξαρτάται από τα προϋπάρχοντα αποθέματα σε D_3 , καθώς και από τη διάρκεια και τη βαρύτητα της θυρεοτοξίκωσης.

Μπορούμε επομένως να συμπεράνουμε ότι στην ασθενή μας η μεγάλη διάρκεια της θυρεοτοξίκωσης, και κατά συνέπεια η ταχεία κατανώθηση του υποστρώματος (D_3), σε συνδυασμό με την προϋπάρχουσα (όπως εκτιμάται) ένδεια D, δικαιολογούν τη μεγάλη έλλειψη της D. Παρόλο που στην ασθενή δεν κατέστη δυνατόν να εκτελεσθεί οστική βιοψία, τα πολύ χαμηλά επίπεδα στο αίμα της $25(\text{OH})\text{D}$, σε συνδυασμό με την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (αλλά και την οστεοκαλσίνη), αποτελούν ευρήματα που χαρακτηρίζουν την οστεομαλάκυνση και μάλιστα με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (αυξημένη PTH αίματος με αναλογικά ελαττωμένο ασβέστιο αίματος –παρά τη θυρεοτοξίκωση– που έμμεσα επιβεβαιώνεται και από την ελαττωμένη απέκ-

κριση ασβεστίου στα ούρα υπό φυσιολογική νεφρική λειτουργία).⁸ Επιπλέον, η μορφολογική αποκατάσταση των κεφαλών των μηριαίων καθώς και των σχετικών βιοχημικών δεικτών με τη χορήγηση D, ασβεστίου και θειαμαζόλης, επιβεβαιώνουν τα ανωτέρω και από το αποτέλεσμα.

Βέβαια, μόνη η οστεομαλάκυνση δεν μπορεί να δικαιολογήσει την εξαφάνιση των κεφαλών των μηριαίων αφού στην οστεομαλάκυνση από έλλειψη D δεν παρατηρούνται συνήθως –εκτός των καταγμάτων– σοβαρές σκελετικές αλλοιώσεις, αλλά μόνο, σπάνια, ψευδοκατάγματα (ζώνες του Looser), που παριστούν εντυπώματα από πίεση των αρτηριών στις μαλακές οστικές επιφάνειες (συνήθως σε γληνοειδές βοθρίο, ωμοπλάτη, ηβικά οστά, πλευρές).⁸ Εξ όσων γνωρίζουμε, εξαφάνιση (οστεονέκρωση όπως χαρακτηρίστηκε) των κεφαλών των μηριαίων επί ελλείψεως D έχει περιγραφεί σε δύο μόνο περιπτώσεις αλλά σε συνδυασμό με σύνδρομο Fanconi ή ογκογενή οστεομαλάκυνση αντίστοιχα,⁹⁻¹⁰ όχι όμως και με θυρεοτοξίκωση, πιθανότατα γιατί –κατά κανόνα– η τελευταία αναγνωρίζεται και αντιμετωπίζεται άμεσα και δεν είναι μακροχρόνια όπως στην ασθενή μας.

Ως προς τη θυρεοειδική νόσο της ασθενούς μας, η εναλλαγή υποθυρεοειδισμού και θυρεοτοξικώσεως στα πλαίσια αυτοανοσίας του θυρεοειδούς (αυξημένα αντί-TPO αντισώματα αλλά και κληρονομικό υπόβαθρο από τη μητέρα της που παρουσίασε λεύκη και σακχαρώδη διαβήτη) αποτελεί γνωστή οντότητα που διεθνώς χαρακτηρίζεται ως Hashitoxicosis και εκδηλώνεται αρχικά με θυρεοτοξίκωση και αργότερα με υποθυρεοειδισμό.²⁰⁻²² Το ασύνηθες στην ασθενή μας είναι ότι παρουσίασε το αντίθετο, δηλαδή πρώτα υποθυρεοειδισμό και αργότερα θυρεοτοξίκωση, και μάλιστα μεγάλης διάρκειας (άνω των 10 ετών) χωρίς ακόμα να παρουσιάσει αυτόματη ύφεση. Η ανάστροφη αυτή σειρά εκδήλωσης των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας που σπάνια περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία, μπορεί να ερμηνευθεί από το ότι στα πλαίσια των πολύπλοκων μηχανισμών της αυτοανοσίας (κυτταρική και χυμική) υπερίσχυσαν αρχικά οι διεργασίες που προκαλούν ελάττωση και κατόπι

εκείνες που προκαλούν διέγερση της θυρεοειδικής λειτουργίας.²⁰⁻²²

Τούτο θα μπορούσε και εργαστηριακά να επιβεβαιωθεί αν ήταν δυνατόν να μετρηθούν τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH (θυρεοκατασταλτικά και θυρεοδιεγερτικά). Όμως, ο προσδιορισμός των ειδικών αυτών αντισωμάτων δεν είναι εφικτός στην καθημερινή πράξη γιατί απαιτεί ειδικές βιολογικές τεχνικές και εξειδικευμένα ερευνητικά εργαστήρια.²⁰⁻²² Σημειώνεται εν προκειμένω ότι οι συνήθεις μετρήσεις των αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης (αντί-TG) και, κυρίως, της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (αντι-TPO) με τις τεχνικές Elisa και RIA, επιβεβαιώνουν απλώς επί αυξημένων τιμών (όπως στην ασθενή μας), την ύπαρξη θυρεοειδικής αυτοανοσίας.²⁰⁻²²

Περαιτέρω, προκειμένου να προσεγγίσουμε τους πιθανούς μηχανισμούς που οδήγησαν στην αφαλάτωση των κεφαλών των μηριαίων της ασθενούς μας, και επειδή δεν υπάρχει ιστομορφολογική μελέτη του σκελετού σε άτομα με ταυτόχρονη οστεομαλάκυνση από έλλειψη D και θυρεοτοξίκωση, θα γίνει αναφορά στα γνωστά ιστολογικά ευρήματα του σκελετού χωριστά για την οστεομαλάκυνση και χωριστά για τη θυρεοτοξίκωση.

Στην οστεομαλάκυνση παρατηρείται αύξηση του οστεοειδούς, μείωση των οστεοβλαστών, καθώς και ελάττωση του ρυθμού μεταλλώσεως.⁸ Στη θυρεοτοξίκωση, παρά τα ελάχιστα υπάρχοντα στοιχεία (κυρίως από μεταθανάτιες εξετάσεις σκελετών) φαίνεται πως κυριαρχεί η οστεοκλαστική λειτουργία (οστεοκλάστωση) που οδηγεί σε απώλεια σπογγώδους οστού και πόρωση του φλοιού (αύξηση της διαμέτρου των αβερσειών σωλήνων από την οστεοκλαστική απορρόφηση), αύξηση του οστεοειδούς (χωρίς ευρήματα ινώδους οστεΐτιδος) και αφαλάτωση.^{8,18,23} Επομένως, κοινά ιστολογικά χαρακτηριστικά τόσο της οστεομαλάκυνσης όσο και της θυρεοτοξικώσεως στον σκελετό είναι αύξηση του οστεοειδούς και απομετάλλωση των οστών. Αυτά ακριβώς τα χαρακτηριστικά παρουσίασαν οι κεφαλές των μηριαίων στην ασθενή μας, δηλαδή αφαλάτωση (ώστε να μη φαίνονται) αλλά και άφθονο οστεοειδές, ώστε μετά διόρθωση της ελλείψεως D και αντιμετώπι

ση της θυρεοτοξικώσεως να αποκατασταθούν σχεδόν στο φυσιολογικό. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι η αποκατάσταση αυτή επιτεύχθηκε χωρίς τη χορήγηση φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως το πρώτο έτος της θεραπείας, και αυτό για την αποφυγή παρατεταμένης υπασβεστιαϊμίας.

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι τόσο η οστεομαλάκυνση όσο και η θυρεοτοξίκωση δρουν στον σκελετό συνεργικά αφού προκαλούν ορισμένες κοινές ιστολογικές μεταβολές (αύξηση οστεοειδούς και απομετάλλωση). Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι, ενώ οι ιστολογικές διαταραχές στις καταστάσεις αυτές αφορούν σε ολόκληρο τον σκελετό, στην ασθενή μας πλήρης αφαλάτωση (απομετάλλωση) εμφανίστηκε μόνο στις κεφαλές των μηριαίων.

Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί πως σοβαρότερες αλλοιώσεις που χαρακτηρίζονται ως οστεονέκρωση ή ανάγγειος νέκρωση και εντοπίζονται σχεδόν αποκλειστικά στις κεφαλές των μηριαίων, έχουν παρατηρηθεί σε άλλες καταστάσεις χωρίς να υπάρχει οστεομαλάκυνση από έλλειψη D.²⁴⁻²⁷ Στις περιπτώσεις αυτές το αίτιο μπορεί να είναι γνωστό, όπως νοσήματα του αιμοποιητικού (δρεπανοκυτταρική αναιμία, αιμορροφιλία, αληθής πολυκυτταραιμία), v. Gaucher, σακχαρώδης διαβήτης (πολύ σπάνια), χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, χημειο- και ακτινοθεραπεία, αλκοολισμός, ή άγνωστο, όπως στην ιδιοπαθή οστεονέκρωση της κεφαλής των μηριαίων στα παιδιά (v. Legg-Calvé-Perthes).²⁴⁻²⁷ Θεωρούμε ότι για τις καταστάσεις αυτές ο χρησιμοποιούμενος όρος οστεονέκρωση ή ανάγγειος νέκρωση είναι ο αρμόζων, επειδή οι βλάβες αυτές είναι συνήθως μη αναστρέψιμες, με καταστροφή του οστεοειδούς και έλλειψη αιματώσεως (ανάγγειος), και γι' αυτό τις περισσότερες φορές η αρθροπλαστική του ισχίου αποτελεί την τελική θεραπεία.²⁴⁻²⁷

Ως προς την ασθενή μας πιστεύουμε ότι ο όρος αναστρέψιμη απορρόφηση ή αφαλάτωση ή απομετάλλωση είναι πιο κατάλληλος γιατί η βλάβη: (α) αφορούσε κυρίως στον ανόργανο σκελετό (αφαλάτωση ή απομετάλλωση) και όχι στον οργανικό (οστεοειδές) στον οποίο φαίνεται ότι υπήρξαν μόνο μικροκατάγματα (γραμμοειδείς σκιάσεις αυξημένης οστικής πυκνότητας μετά την αποκατάσταση) και (β) ήταν ουσιαστικά πλήρως

αναστρέψιμη. Βέβαια δεν μπορεί ν' αποκλειστεί το ενδεχόμενο να αποτελούν οι βλάβες στην ασθενή μας το αρχικό στάδιο της οστεονεκρώσεως που δεν εξελίχθηκε περαιτέρω λόγω της σχετικά έγκαιρης και αποτελεσματικής αντιμετώπισεως των αιτίων που την προκάλεσαν (οστεομαλάκυνση από έλλειψη D, θυρεοτοξίκωση). Τέλος, η ανεξάρτητος αιτιολογίας εντόπιση των βλαβών στις κεφαλές των μηριαίων θα πρέπει ν' αποδοθεί σε υποβοηθητικούς-επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως είναι η ελαττωμένη (ανατομικά) αιμάτωση των κεφαλών που επιδεινώνεται από την εμφάνιση μικροκαταγμάτων λόγω αυξημένης τοπικά μηχανικής φόρτισης, συνεχούς (υπέρβαρα άτομα) ή διαλείπουσας (αθλοπαίδιες, αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα-κινητικότητα).²⁴⁻²⁷

Συμπεράσματα

Η περιγραφείσα περίπτωση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, κλινικό και θεωρητικό, επειδή για πρώτη φορά διαπιστώνεται αμφοτερόπλευρος αναστρέψιμη εξαφάνιση (απομετάλλωση) των κεφαλών των μηριαίων ως αποτέλεσμα οστεομαλάκυνσης από έλλειψη D και συνύπαρξης μακροχρόνιας θυρεοτοξικώσεως. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η θυρεοτοξίκωση –εκτός από τις ήδη γνωστές αλλοιώσεις στον σκελετό– επιταχύνει τον μεταβολισμό της D και συμβάλλει ταχύτερα σε ακόμα μεγαλύτερη έλλειψη D.

Εξαφάνιση των κεφαλών των μηριαίων με βαρύτερες αλλοιώσεις (εκτός από αφαλάτωση και με καταστροφή του οστεοειδούς και της αιματώσεως), συνήθως μη αναστρέψιμες ή σπανίως μερικώς αναστρέψιμες, που παρατηρούνται σε άλλες καταστάσεις, χαρακτηρίζονται ως οστεονέκρωση ή ανάγγειος νέκρωση. Είναι άγνωστο αν η αναστρέψιμη αφαλάτωση των κεφαλών των μηριαίων στην ασθενή μας αποτελεί διαφορετική οντότητα ή το αρχικό στάδιο της οστεονέκρωσης ή αναγγείου νεκρώσεως. Ανεξάρτητα από τα βασικά αίτια, η εντόπιση των βλαβών στις κεφαλές των μηριαίων φαίνεται ότι υποβοηθείται από την ελαττωμένη ανατομικά αιμάτωση και την παρουσία μικροκαταγμάτων των κεφαλών από μηχανική επιβάρυνση.

Βιβλιογραφία

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357:266–281
 2. Συγκελλάκης ΠΝ. Βιταμίνη D και καρκίνος. *Ιατρική* 2010, 96:335–353
 3. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011, 25:531–541
 4. Συγκελλάκης ΠΝ. Ρύθμιση ασβεστίου και φωσφόρου από τις τρεις ορμόνες (PTH, Βιταμίνη D, FGF₂₃) – Παθήσεις από μεταλλάξεις εμπλεκόμενων γονιδίων. *Ιατρική* 2012, 101:250–262
 5. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J P et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009, 20:1807–1820
 6. Papapetrou PD, Triandaphyllopoulou M, Karga H et al. Vitamin D deficiency in the elderly in Athens, Greece. *J Bone Miner Metab* 2007, 25:198–203
 7. Singhellakis PN, Malandrinou FCh, Psarrou CJ et al. Vitamin D deficiency in white, apparently healthy, free-living adults in a temperate region. *Hormones* 2011, 10:131–143
 8. Mundy GR. Osteomalacia and rickets. In: Dunitz M (ed) *Bone remodeling and its disorders*. San Antonio, Texas, USA, 1999:200–207
 9. Gaucher A, Thomas JL, Netter P et al. Osteomalacia, pseudo-sarcoillitis and necrosis of the femoral heads in Fanconi syndrome in an adult. *J Rheumatol* 1981, 8:512–515
 10. Sharkis DH, Devereux JP, Chako AC et al. Reversible avascular necrosis of the femoral head in tumor-induced osteomalacia. *Endocr Pract* 1997, 3:137–139
 11. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC et al. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Rel Cancer* 2011, 18:R53–R77
 12. Jacobs ET, Martinez ME, Jurutka PW. Vitamin D: Marker or Mechanism of action? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011, 20:585–590
 13. Kimberg DV. Gastrointestinal tract. In: Werner SC, Ingbar SH (eds) *The Thyroid, a Fundamental and Clinical Text*. Harper and Row, New York, 1971:562–568
 14. Singhellakis P, Alevizaki CC, Ikkos DG. Intestinal calcium absorption in hyperthyroidism. *Metabolism* 1974, 23:311–321
 15. Bouillon R, Muls E, DeMoor P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1.25 Dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51:793–797
 16. Keck E, Peerenboom HJ, Graf HJ et al. Vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1980, 96:36
 17. MacFarlane EB, Mawer JB, Hann J. Vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1982, 17:51–59
 18. Velentzas CG. The hydroxylation of vitamin D on C₂₅ in thyrotoxicosis. The role of the activity of microsomal liver enzymes. *Int J Clin Med* 2012, 3:295–299
 19. Jastrup B, Mosekilde L, Melsen F et al. Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodeling in hyperthyroidism. *Metabolism* 1982, 31:126–138
 20. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New Engl J Med* 2003, 348:2646–2655
 21. Ντάλλες Κ, Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Χρονία αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2003, 20:30–41
 22. Συγκελλάκης ΠΝ, Μαλανδρινού Φ, Δανέλλη Α. Θυρεοειδίτιδες. *Ελλην Ογκολ* 2006, 42:233–249
 23. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormone on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1990, 19:35–63
 24. Strewler GJ. Osteonecrosis, Osteosclerosis and other disorders of bone. In: Wyngaarden JB, Smith JB (eds) *Cecil textbook of medicine*. Saunders, Philadelphia, 1988:1517–1520
 25. Kuo KN, Wu KW, Smith PA et al. Classification of Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediat Orthop* 2011, 31:5168–5173
 26. Goff LW. Legg-Calvé-Perthes syndrome (LCPS): An up-to-date critical review. *Clin Orthop Relat Res* 2012, 470:2628–2635
 27. Perry DC, Machin DMG, Pope D et al. Racial and geographic factors in the incidence of Legg-Calvé-Perthes' disease: A systematic review. *Am J Epidemiol* 2012, 175:159–166
-

Η Χειρουργική της Σπονδυλικής Στήλης στην Ελλάδα έως τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο

Κ. Μαρκάτος,¹ Γ. Τσουκαλάς,² Δ. Κορρές,¹
Γ. Ανδρούτσος,² Ν. Ευσταθόπουλος,¹ Β. Νικολάου¹

¹Β' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας, Νέα Ιωνία, ²Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η Χειρουργική της Σπονδυλικής Στήλης αρχίζει την ραγδαία εξέλιξή της από τις αρχές του 19ου αιώνα, για να φτάσει σήμερα να θεωρείται ένας σημαντικός αυτόνομος κλάδος της Νευροχειρουργικής και της Ορθοπαιδικής. Σκοπός αυτής της ιστορικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση και η αποτίμηση των εξελίξεων όσον αφορά στη χειρουργική της Σπονδυλικής Στήλης (ΣΣ) έως και την περίοδο του Β' Παγκοσμίου Πολέμου. Η ανασκόπηση αφορά στη δημιουργία και εξέλιξη του κλάδου στην Ελλάδα. Ιδιαίτερη έμφαση ακόμα δίνεται στις πρώτες κατακτήσεις του συγκεκριμένου κλάδου καθώς και στους πρωτοπόρους ιατρούς και χειρουργούς (χειρουργούς, ορθοπαιδικούς και νευροχειρουργούς) που στην ουσία εγκαινίασαν τη συγκεκριμένη υποειδικότητα καθώς και στο κλινικό και επιστημονικό έργο της εποχής. Τελικά καταδεικνύεται η σημασία της προόδου της Ιατρικής και της τεχνολογίας που οδήγησαν στις πρώτες επιτυχίες και κατακτήσεις της συγκεκριμένης υποειδικότητας καθώς οι αντίξοες συνθήκες (κοινωνικές και επιστημονικές) που αντιμετώπισαν οι πρωτοπόροι του συγκεκριμένου κλάδου στην Ελλάδα ήταν πολλές. Με λίγες σποραδικές εξαιρέσεις οι νέες τεχνικές εμφανίζονται στην Ελλάδα με καθυστέρηση.

Λέξεις ευρετηρίου Χειρουργική, Σπονδυλική Στήλη, ανασκόπηση, Μακκας, Ελλάδα.

Αλληλογραφία: Κ. Μαρκάτος, MD, Bsc, MSc, Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Παναγή Βεργωτή 2, 281 00 Αργοστόλι, Κεφαλονιά
e-mail: gerkremer@yahoo.gr

Spine Surgery in Greece until the 2nd World War

K. Markatos,¹ G. Tsoucalas,² D. Korres,¹
G. Androutsos,² N. Efstathopoulos,¹ V. Nikolaou¹

¹2nd Orthopaedics Department, University of Athens, Konstantopouleio Hospital of Nea Ionia, Nea Ionia, ²History of Medicine Department, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Spine Surgery began its evolution in the beginning of the 19th century in order to reach nowadays the point of being considered an important subspecialty of Neurosurgery and Orthopaedics. The purpose of this historical review is the search and evaluation of the progress in spine surgery until the 2nd World War. This review concerns the inauguration and evolution of this field in Greece. Special references are made to the first achievements of this field, to the pioneers physicians and surgeons (general surgeons, orthopaedic surgeons and neurosurgeons) who inaugurated this subspecialty and to clinical and scientific work of that era. Eventually, the progress of medicine and technology who led to the first achievements of this subspecialty are shown and also the difficulties (both social and scientific) that the pioneers of this field faced are demonstrated. In Greece, with small exceptions, the new techniques emerged with a certain delay.

Key words Surgery, spine, review, Makkas, Greece.

Corresponding author: K. Markatos, MD, Bsc, MSc, Orthopaedic Surgeon, 2 Panagi Vergoti street, GR-281 00 Argostoli, Kefalonia, Greece
e-mail: gerkremer@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Σκοπός αυτής της ιστορικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση και η αποτίμηση των εξελίξεων όσον αφορά στη χειρουργική της Σπονδυλικής Στήλης (ΣΣ) από τις αρχές του 19ου αιώνα έως και την περίοδο του Β' Παγκοσμίου Πολέμου. Η ανασκόπηση αφορά στις χαρακτηριστικές εξελίξεις στον διεθνή χώρο με ιδιαίτερη έμφαση στη δημιουργία και εξέλιξη του κλάδου στην Ελλάδα. Αυτό που καταδεικνύεται είναι ότι οι βασικές ιατρικές και τεχνολογικές εξελίξεις της εποχής δημιούργησαν το έδαφος πάνω στο οποίο οικοδομήθηκε η απαρχή του κλάδου της χειρουργικής της ΣΣ. Τελικά καταδεικνύεται η σημασία της προόδου της Ιατρικής και της τεχνολογίας που οδήγησαν στις πρώτες επιτυχίες και κατακτήσεις της συγκεκριμένης υποειδικότητας κάτω από αντίξοες συνθήκες, κοινωνικές και επιστημονικές, που αντιμετώπισαν οι πρωτοπόροι του συγκεκριμένου κλάδου.¹

2. Διεθνείς εξελίξεις στην Ιατρική και Χειρουργική που οδήγησαν στη δημιουργία του κλάδου της Χειρουργικής της Σπονδυλικής Στήλης

Στην ιστορική διερεύνηση της Χειρουργικής της Σπονδυλικής Στήλης βασική παράμετρος είναι η εύρεση των εξελίξεων στη Χειρουργική του 19ου και 20ού αιώνα, που δημιούργησαν τις προϋποθέσεις για να πραγματοποιηθούν χειρουργικές επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη. Αυτές οι ανακαλύψεις ήταν: (α) η ανακάλυψη των μικροβίων και της μολυσματικής τους φύσης από τον Louis Pasteur (1822–1895) καθώς και του βακτηριδίου της φυματίωσης από τον Robert Koch (1843–1910),^{1,2} (β) η εισαγωγή της αρχής της αντισηψίας και της ασηψίας στο χειρουργικό πεδίο από τον Joseph Lister (1827–1912) καθώς και η χρήση του βάμματος ιωδίου από τον Antonio Grossich (1849–1926),³ (γ) η εισαγωγή της αναισθησίας στη χειρουργική, από τους William Thomas Green Morton (1819–1868), Robert Liston (1794–1847), Sir James Young Simpson (1811–1870) και Albert Friedrich Emil Niemann (1834–1861). (δ) Ο προσδιορισμός από τον Christian Georg Schmorl (1861–1932) το 1926, της «σπονδυλικής μονάδος»

γεγονός που έδωσε ώθηση στις εμβιομηχανικές μελέτες της σπονδυλικής στήλης,² (ε) η παρατήρηση του Loyal Davis (1896–1982) το 1929 για τον χαρακτηρισμό ενός κατάγματος ως σταθερού ή ασταθούς,² (στ) η ανακάλυψη των ακτίνων Χ από τον Conrad Roentgen (1845–1923) το 1895 και η παραγωγή τους από τον σωλήνα που είχε επινοήσει ο William Crookes (1832–1919) το 1874 έδωσε τη δυνατότητα απεικόνισης και διάγνωσης των παθήσεων της σπονδυλικής στήλης και ειδικά των καταγμάτων αυτής.¹

3. Οι διεθνείς εξελίξεις της Χειρουργικής της Σπονδυλικής Στήλης

Τον 5ο αιώνα π.Χ., ο Ιπποκράτης αναφέρεται πρώτος στα κατάγματα και εξαρθρώματα της ΣΣ υποδεικνύει τρόπους αντιμετώπισής τους, συγκλίνοντας υπέρ της συντηρητικής αγωγής, καθώς η χειρουργική ήταν καταστροφική επέμβαση. Ακολούθησαν ο Αβικέννας τον Μεσαίωνα,⁴ ο Ambroise Parre την Αναγέννηση⁵ και ο Malaigne το 1847.⁶ Οι Lorenz Bohler (1885–173), William Steele Haughton (1869–1951)⁷ και Sir Geoffrey Jefferson (1886–1961)⁸ προτείνουν την υπερέκταση της ΣΣ. Ο B.F. Wilkins εισαγάγει τη σπονδυλοδεσία με σύρμα.⁹ Ο Hubert von Luschka (1820–1875)¹⁰ περιγράφει με αξιόλογη ακρίβεια τον πηκτοειδή πυρήνα. Ο Charles Elsberg (1871–1948)¹¹ στη Νέα Υόρκη ονόμασε τους εξωσκληρίδιους όγκους χορδώματα και ήταν ο πρώτος που επιχείρησε τη διάνοιξη του σπονδυλικού σωλήνα. Οι Alfred W. Adson (1887–1951) και W. Ott ανακοίνωσαν τα πρώτα επιτυχή αποτελέσματα αφαίρεσης όγκων και υποστήριξαν ότι οι όγκοι αυτοί στην πλειοψηφία τους δεν ήταν τίποτε άλλο από τον ίδιο τον μεσοσπονδύλιο δίσκο.¹² Ο W. Scott χρησιμοποίησε την έγχυση σκιαγραφικού στον σπονδυλικό σωλήνα και σταδιακά καθιέρωσε τη μυελογραφία.¹³ Χειρουργικές προσπάθειες αποκατάστασης πραγματοποιήθηκαν από τους Jules Guerin (1801–1885), Joseph-François Malgaigne (1806–1865), Richard von Volkmann (1830–1889), Sir William Arbuthnot Lane (1856–1943), Hermann Julius Von Lackum (1802–1884) και P. Harmon. Η χρήση μοσχευμάτων εισήχθη για πρώτη φορά από τον Russell Hibbs (1869–1932).¹⁴

4. Οι εξελίξεις της Χειρουργικής της Σπονδυλικής Στήλης στην Ελλάδα έως τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο

Στην εξέλιξη της χειρουργικής της ΣΣ αυτήν την περίοδο σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραμάτισαν οι χειρουργικές κλινικές στις οποίες εκπαιδεύονταν οι ορθοπαιδικοί με σημαντικότερη αυτή του Αρεταίειου Νοσοκομείου. Επιπλέον σημαντική παρουσία και δραστηριότητα παρατηρήθηκε στη χειρουργική κλινική του θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός» καθώς και στο νεοϊδρυθέν νοσοκομείο του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού, «Ασκληπιείο» Βούλας (1920).²

Φαίνεται ότι η σύγχρονη εποχή της χειρουργικής της ΣΣ στην Ελλάδα ακολούθησε με μια μικρή καθυστέρηση τη διεθνή. Αν και το ενδιαφέρον παρουσιάζεται στην Ελλάδα από το 1900 με τον Κροκκιά Σπυριδώνα να παρουσιάζει εργασία για τον ραχίτισμό¹⁵ και τον Νικόλαο Αλιβιζάτο να εκπονεί διατριβή επί υφηγεσία με τίτλο «Περί θεραπείας του Πόττειου κακού και ιδία της αποτόμου ευθειάσεως της κυφώσεως υπό χλωροφορμίου δι' ενός νέου μηχανήματος»¹⁶ καθώς και τον Ιωάννη Χρυσόσπαθη που εκπόνησε διδακτορική διατριβή και διατριβή επί υφηγεσία¹⁷⁻¹⁸ οι πρώτες προσπάθειες χειρουργικής θεραπείας είναι αρκετά μεταγενέστερες. Συγκεκριμένα, οι πρώτες χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν κατά τη δεκαετία του 1920 αρχικά στο «Ασκληπιείο» Βούλας. Οι πρώτες προσπάθειες σπονδυλοδεσίας κατά Albee από τον Θ. Γαροφαλίδη χρονολογούνται από το 1926 (διατριβή επί διδακτορία Θ. Γαροφαλίδη)¹⁹ και από τον Β. Κούρια από το 1928.²⁰ Στο δελτίο της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας του 1929, ο Α. Κονταργύρης επίσης δημοσιεύει μια περίπτωση ασθενούς χειρουργηθείσας το 1928 για οσφυϊκή σπονδυλίτιδα με τη μέθοδο σπονδυλοδεσίας κατά Albee-Φωκά, τροποποίηση της κλασικής Albee από τον τότε καθηγητή Χειρουργικής, στο «Αρεταίειο» Νοσοκομείο, Γεράσιμο Φωκά.²¹

Ο Β. Κούριας αποδίδει στον Ματθαίο Μακκά, το 1934, την πρώτη δισκεκτομή-εκπυρήνιση μεσοσπονδυλίου δίσκου στην Ελλάδα (δελτίο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας) και αναφέρει και δική του περίπτωση.²⁰ Ο Μακκάς είχε εργαστεί στον «Ευαγγελισμό» έως το 1930 και μετά συ-

νέχισε στο «Ασκληπιείο» Βούλας που τότε ήταν νοσοκομείο του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού. Πραγματοποίησε την πρώτη αυτή δισκεκτομή τον ίδιο χρόνο με τον W. Dandy πράγμα που δείχνει ότι μεμονωμένες προσπάθειες Ελλήνων χειρουργών βρέθηκαν περιστασιακά στην παγκόσμια πρωτοπορία της Χειρουργικής της ΣΣ. Επιπλέον, ο Αρ. Ξανθοπουλίδης, το 1935, αναφέρει παροχέτευση αποστήματος επί οξείας οστεομυελίτιδας της σπονδυλικής στήλης.²² Στο ίδιο δελτίο παρόμοιες περιπτώσεις αναφέρουν ο Θ. Γαροφαλίδης και ο Χ. Τουλ.²³ Ταυτόχρονα περίπου, στη δεκαετία του 1930, αναφέρονται και οι πρώτες προσπάθειες χειρουργικής διόρθωσης της σκολίωσης με τη σπονδυλοδεσία κατά Albee από τον Α. Χατζηγεωργίου και τον Θ. Γαροφαλίδη.²⁴

Σημαντική ώθηση στη χειρουργική της σπονδυλικής στήλης αυτήν την περίοδο έδωσε ο Ιωάννης Χρυσόσπαθης με τη ίδρυση της έδρας Ορθοπαιδικής στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών και τη διατριβή επί υφηγεσία «Περί της χρόνιας αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας» καθώς και το έργο του Α. Κονταργύρη, που τον διαδέχθηκε.² Επίσης, σημαντικό ρόλο έπαιξαν εκείνη την εποχή η προαναφερθείσα ίδρυση του «Ασκληπιείου» Βούλας, η ίδρυση της πρώτης Ορθοπαιδικής Κλινικής στο Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Αθηνών, το 1939, υπό τον Μιχάλη Χρυσάφη και η ίδρυση της Ορθοπαιδικής Κλινικής του «Ευαγγελισμού» με πρωτοβουλία του Α. Κονταργύρη, το 1944, που έγινε και ο πρώτος διευθυντής της.²

5. Ελληνική Βιβλιογραφία και επιστημονικό έργο της εποχής

Σε αυτήν την πρώιμη περίοδο της εξέλιξης της Χειρουργικής της ΣΣ η διερεύνηση της βιβλιογραφίας καταδεικνύει το πρώιμο συγγραφικό έργο στον ελληνικό χώρο. Σε αυτήν την περίοδο στην Ελλάδα υπήρχε μόνο μία Ιατρική Σχολή, αυτή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στην οποία εκπονήθηκαν οι πρώτες διδακτορικές διατριβές και διατριβές επί υφηγεσία. Οι σημαντικότερες από αυτές ήταν: (1) Παλαμίδης Α (1942) «Νόσος Kummell-Verneil

ή μετατραυματική σπονδυλίτις». Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα 1942.²⁵ (2) Χρυσοσπάθης Ι (1907) «Αγκυλωτική σπονδυλίτις». Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα 1907.²⁶ (3) Αλιβιζάτος Ν (1900) «Περί θεραπείας του Πόττειου κακού και ιδία της αποτόμου ευθειάσεως της κυφώσεως υπό χλωροφορμίου δι' ενός νέου μηχανήματος». Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα 1907.²⁷ (4) Χρυσοσπάθης Ι (1908) «Περί χρονίας αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδος». Διατριβή επί υφηγεσία, Αθήνα 1908.²⁸ (5) Γαροφαλίδης ΘΓ (1928) «Συμβολή εις την μελέτην της θεραπείας των φυματιωδών σπονδυλιτίδων διά της χειρουργικής μεθόδου Albee». Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα 1928.²⁹

Ταυτόχρονα γίνονται και οι πρώτες δημοσιεύσεις τέτοιων εργασιών στον ελληνικό και διεθνή ιατρικό τύπο αλλά και γενικότερα άρθρα και αναφορές σε συγγράμματα. Οι σημαντικότερες από όλες αυτές απαριθμούνται οι μεν σε ελληνικά περιοδικά στον πίνακα 1, οι δε ξενόγλωσσες από Έλληνες συγγραφείς στον πίνακα 2.

Η συγκεκριμένη παράθεση επιστημονικού έργου αποδεικνύει το ενδιαφέρον των χειρουργών της εποχής για το αναδυόμενο πεδίο της χειρουργικής της ΣΣ. Καταδεικνύει δε την προσπάθειά τους να ακολουθήσουν τις διεθνείς τάσεις αντιμετώπισης των παθήσεων της ΣΣ. Η προσπάθεια αυτή μειώνεται απότομα με την έναρξη του Β' Παγκοσμίου Πολέμου και του Εμφυλίου που τον ακολούθησε.

Παρατηρεί κανείς ότι οι περισσότερες ανακοινώσεις-δημοσιεύσεις του επιστημονικού έργου της εποχής, όσον αφορά στη Σπονδυλική Στήλη, γίνονται στο επίσημο περιοδικό της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας. Αυτό είναι αναμενόμενο καθότι εκείνη την εποχή η Ορθοπαιδική και η Νευροχειρουργική δεν είχαν γίνει ακόμη αυτόνομες ιατρικές ειδικότητες.

Όσον αφορά στα ιατρικά συγγράμματα της περιόδου ξεχωρίζει η ανατομική περιγραφή της ΣΣ. για πρώτη φορά με σύγχρονο και συστηματικό τρόπο από τον Γεώργιο Σκλαβούνο το 1915,³³ η παθολογική ανατομική του Μελησινού³⁸ και τα κεφάλαια τα σχετικά με τη χειρουργική της Σπονδυλικής Στήλης στα βιβλία Χειρουργικής αυτής της περιόδου καθώς και το πρώτο σύγγραμμα Ορθοπαιδικής από Έλληνα, η «Ορθοπεδική» του Ι. Χρυσοσπάθη του 1932.^{2,49} Αξιολογότερες

είναι οι δημοσιεύσεις του Νικολάου Χρηστέα, ελληνικές και διεθνείς,^{67,78-80} αφού αντικατοπτρίζουν την ευρωπαϊκή και διεθνή τάση για στροφή στην πειραματική χειρουργική και αυτός ήταν από τους πρωτοπόρους της στην Ελλάδα.

Ιδιαίτερη είναι η σημασία της εργασίας του Παπαϊωάννου Λουκά³⁰⁻³¹ το 1889. Είναι η παλαιότερη δημοσίευση στην Ελλάδα που αφορά στη ΣΣ και αφορά στις ιστορικές καταβολές της ονοματολογίας (ανατομικής και φυσιολογικής) και των παραμορφώσεων και λοιπών παθήσεών της. Επιπλέον πρέπει να γίνει μια ειδική αναφορά της δημοσίευσης του Πέτρου το 1897 στο περιοδικό *Revue d' Orthopedie*. Αυτή αφορά στην περιγραφή της φυματιώδους σπονδυλίτιδας (νόσος του Pott) σε διεθνές περιοδικό και είναι η παλαιότερη διεθνής δημοσίευση για τη χειρουργική της ΣΣ από Έλληνα ιατρό.⁷⁶

Διευκρινίζεται ότι οι περισσότερες δημοσιεύσεις τις περιόδου αυτής αφορούν σε συντηρητικές θεραπείες για τις παθήσεις της ΣΣ με τη χρήση κηδεμόνων. Αξιοσημείωτη είναι η θεραπεία που προτείνουν οι Θ. Γαροφαλίδης και Ν. Αλιβιζάτος για τα κατάγματα των σπονδύλων με κλινοστατισμό και κηδεμόνα σε έλξη.⁵⁵ Αυτή η νοοτροπία αντανάκλα τον δισταγμό των χειρουργών της εποχής να παρέμβουν χειρουργικά στη ΣΣ λόγω και έλλειψης εμπειρίας αλλά και λόγω της συχνής αναφοράς καταστροφικών επιπλοκών, προκυπτουσών αναπηριών και πτωχών μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων.

Στην προτελευταία από τις αναφορές, του καθηγητή Νικολάου Γιαννέστρα, αντανάκλαται η προτίμηση στις συντηρητικές θεραπείες και διεθνώς.⁸¹ Η συγκεκριμένη δημοσίευση έχει και μια ιδιαίτερη σημασία καθότι αποτελεί τη σημαντικότερη από τις δημοσιεύσεις Ελλήνων ιατρών κατά τα προπολεμικά έτη από έναν καταξιωμένο Ελληνοαμερικανό καθηγητή Ορθοπαιδικής στην *Pensylvania* των ΗΠΑ. Ο ίδιος διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στη χειρουργική της ΣΣ διεθνώς στο 2ο μισό του 20ού αιώνα, στο δε ελληνικό χώρο καθόρισε την ιστορία της υποειδικότητας εισάγοντας τις σπονδυλοδεσίες με ορθοπαιδικά μεταλλικά εμφυτεύματα.²

Πίνακας 1. Δημοσιεύσεις, στην ελληνική γλώσσα, με θέμα τη χειρουργική της σπονδυλικής στήλης, έως τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο

Συγγραφέας	Θεματολογία
Παπαϊωάννου Λουκάς (1889) ³⁰⁻³¹	Περί των ονομασιών της σπονδυλικής στήλης. Αθήνα 1889, 1:629
Αλιβιζάτος Ν (1900) ²⁷	Περί θεραπείας του Πόττειου κακού και ιδία της αποτόμου ευθείασεως της κυφώσεως υπό χλωροφορμίου δι' ενός νέου μηχανήματος. Διδακτορική Διατριβή, Αθήναι, 1907
Χρυσοσπάθης Ι (1907) ²⁶	Αγκυλωτική σπονδυλίτις. Διδακτορική Διατριβή, Αθήναι, 1907
Χρυσοσπάθης Ι (1908) ²⁸	Περί χρονίας αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδος. Διατριβή επί υφηγεσίας, Αθήναι, 1908
Τσέτσικας Ι (1915) ³²	Περί σκολιώσεων. Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας, 1915
Σκλαβούνος Γ (1915) ³³	Η Ανατομική του Ανθρώπου. Εκδόσεις Σακελλαρίου, Αθήναι, 1915:143-198
Χρυσοσπάθης Ι (1923) ³⁴	Περί σκολιώσεως και κυφώσεως ορθωτικός ευθυντήρ. Ιατρική, 1923:72
Μέρμηγκας Κ (1923) ³⁵	Χειρουργική Παθολογία. Αθήναι, 1923
Παπαδόπουλος Α (1924) ³⁶	Η ανεπάρκεια της σπονδυλικής στήλης. Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας, 1924:234
Κονταργύρης Α (1924) ³⁷	Περίπτωσης φυματιώσεως της σπονδυλικής στήλης και της αριστεράς κατ' ισχίον αρθρώσεως. Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας, 1924
Μελησινός Κ (1927) ³⁸	Παθολογική Ανατομική. Αθήναι, 1927
Κονταργύρης Α (1927) ³⁹	Περίπτωσης φυματιώδους σπονδυλίτιδος συνοδευομένης υπό οστεογενών εξοστώσεων των σπονδύλων. Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας, 1927
Γαροφαλίδης ΘΓ (1928) ²⁹	Συμβολή εις την μελέτην της θεραπείας των φυματιωδών σπονδυλίτιδων διά της χειρουργικής μεθόδου Albee. Διδακτορική Διατριβή, Αθήναι, 1928
Φωκάς Γ, Κονταργύρης Α (1928) ⁴⁰	Περί της εγχειρήσεως του Albee επί φυματιώδους σπονδυλίτιδος των ενηλίκων. Πρακτικά Ακαδημίας Αθηνών, 1928:117
Κονταργύρης Α (1928) ⁴¹	Περίπτωσης φυματιώδους σπονδυλίτιδος μετά φαινομένων πιέσεως, ιαθείσα διά της οστεοπλαστικής του Albee. Πρακτικά Ιατροχειρουργικής Εταιρείας, 1928:29
Πανατζής Χ (1928) ⁴²	Περίπτωσης μετά κατάγματος αυχενικής πλευράς. Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας, 1928:436
Κονταργύρης Α (1926) ⁴³	Περίπτωσης σκολιώσεως ιαθείσα διά της μεθόδου του Abbot. Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας, 1926:721
Κονταργύρης Α (1928) ⁴⁴	Σκολίωσις. Ελλ Χειρ Ετ 1928, 1:87
Μιχαλακάς ΝΠ (1929) ⁴⁵	Ανατομική του Ανθρώπου. Πυρσός, Αθήναι, 1929
Χρυσοσπάθης Ι (1930) ⁴⁶	Η φυματίωσις των οστών εν Ελλάδι. Πρακτικά Α' Συνεδρίου της Υγιεινής. Αθήναι, 1930
Κονταργύρης Α (1930) ⁴⁷	Επίδειξις αρρώστου χειρουργηθείσης κατά Albee διά σπονδυλίτιδα οσφυϊκήν. Ελλ Χειρ Ετ 1930, 3:3-5
Καραγιώργης Β (1931) ⁴⁸	Συμβολή εις την μελέτην της σπονδυλικής εχίνοκοκκιάσεως. Ασκληπιός, 1931
Χρυσοσπάθης Ι (1932) ⁴⁹	Ορθοπεδική. Τύποις Νικ. και Εμμ. Α. Δαμιανού & Σία, Αθήναι, 1932
Σιγάλας Μ (1933) ⁵⁰	Κάταγμα οσφυϊκών σπονδύλων και εγκαρσίων αποφύσεων. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 1933:15
Ξανθοπουλίδης Α (1933) ⁵¹	Αυχενική εντόπισις εχίνοκόκκου. Ελλ Χειρ Ετ 1933, 6:28
Σιγάλας Μ (1933) ⁵²	Επί εξ περιπτώσεων καταγμάτων των εγκαρσίων αποφύσεων των οσφυϊκών σπονδύλων. Ελλ Χειρ Ετ 1933, 6:15-20
Προπατοριδής Ι και συν (1934) ⁵³	Επίδειξις ασθενούς χειρουργηθέντος διά χονδροσαρκώματος της ιεροκοκκυγικής χώρας. Ελλ Χειρ Ετ 1934, 7:280
Γαροφαλίδης Θ (1935) ⁵⁴	Περίπτωσης οξείας οστεομυελίτιδος σπονδυλικής στήλης. Ελλ Χειρ Ετ 1935, 8:282
Γαροφαλίδης Θ, Αλιβιζάτος Κ (1935) ⁵⁵	Περί της θεραπείας των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης διά της ήπιας υπερλорδώσεως. Ελλ Χειρ Ετ 1935, 8:282-295
Ξανθοπουλίδης Α (1935) ⁵⁶	Οξεία οστεομυελίτις της σπονδυλικής στήλης. Ελλ Χειρ Ετ 1935, 8:182-189
Κόκκαλης Π (1936) ⁵⁷	Εχίνοκοκκος κατά την εγκαρσίαν απόφυσιν 7ου θωρακικού σπονδύλου. Ελλ Χειρ Ετ 1936, 9:102
Χρυσάφης Μ (1937) ⁵⁸	Δισχιδής ράχις κυστικού τύπου μετά σπονδυλοπλάσεως του 5ου οσφυϊκού σπονδύλου και πλάγιας εκτοπίσεως του κόκκυγος. Ελλ Χειρ Ετ 1937, 10:39-40
Καραγιαννόπουλος Γ (1937) ⁵⁹	Εξ περιπτώσεις δισχιδούς ράχεως. Εγχειρήσις. Ελλ Χειρ Ετ 1937, 10: 113-117
Κονταργύρης Α (1938) ⁶⁰	Περίπτωσης σπονδυλικής αναπλάσεως επί φυματιώδους σπονδυλίτιδας. Ελλ Χειρ Ετ 1938, 11: 206-207
Ξανθοπουλίδης Α (1938) ⁶¹	Εχίνοκοκκος των οστών και της σπονδυλικής στήλης. Ελλ Χειρ Ετ 1938, 11:184
Καραμπαρμπούνης Λ (1939) ⁶²	Περί των γυψίνων στηθοδέσμων μετ' επικλινούς στηρήματος εν τη θεραπεία των σκολιώσεων. Ιατροχειρουργική Εταιρεία, 1939
Λαμπαδαρίου Ε (1939) ⁶³	Ευθύνεται το Σχολείον διά την καθ' ἑξιν σκολίωσιν των μαθητῶν; Τιμητικός τόμος διά τον Μαρίνον Γερούλανον. Αθήναι, 1939:77-79
Λοβέρδου Σ (1939) ⁶⁴	Συμπεράσματα επί δύο περιπτώσεων φυματιώδους σπονδυλίτιδος. Τιμητικός τόμος διά τον Μαρίνον Γερούλανον. Αθήναι, 1939:346-351

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφέας	Θεματολογία
Κάλη Π (1939) ⁶⁵	<i>Χόνδρωμα της ιεροκοκκυγικής χώρας</i> . Τιμητικός τόμος διά τον Μαρίνον Γερουλάνον. Αθήναι, 1939:534-543
Κατράκης Κ (1939) ⁶⁶	Περίπτωσης εχινοκοκκιάσεως της σπονδυλικής στήλης εμφανιζόμενη δίκην ψυχρού αποστήματος κατά το αριστερό ημιθωράκιον. <i>Ελλ Χειρ Ετ</i> 1939, 12:109-111
Χρηστέας Ν, Διαμαντής Β (1940) ⁶⁷	Συμβολή εις την μελέτην των μηχανικών πειραματικών πιέσεων του νωτιαίου μυελού. <i>Ιατρική Εταιρεία</i> , 1940
Γαροφαλίδης ΘΓ, Δήμητρας Μ (1941) ⁶⁸	Σπονδυλοβρογχικόν συρίγγιον εκ σπονδυλίτιδος. <i>Ελλ Χειρ Ετ</i> 1941, 14:23-26
Κατράκης Κ (1941) ⁶⁹	Περίπτωσης συγγενούς σκολιάσεως της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, μετά πλήρως ανεπτυγμένης υπεράρθρου θωρακικής πλευράς. <i>Ελλ Χειρ Ετ</i> 1941, 14:99-100
Παλαμίδης Α (1942) ²⁵	<i>Νόσος Kummell-Verneil ή μετατραυματική σπονδυλίτις</i> . Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα, 1942
Κονταργύρης Α (1942) ⁷⁰	Περιπτώσεις φυματιώδους ιερολαγονίτιδος χειρουργηθείσαι. <i>Ελλ Χειρ Ετ</i> 1942, 15:23-26
Κούριας Β (1943) ²⁰	Περίπτωσης χειρουργηθείσας κήλης του πηκτοειδούς πυρήνος του 5ου οσφυϊκού μεσοσπονδύλιου συνδέσμου. <i>Ελλ Χειρ Ετ</i> 1943, 16:31-32
Κρεμμύδας Β (1944) ⁷¹	Αυχενική πλευρά προκαλούσα βαρέα συμπτώματα από του βραχιονίου πλέγματος και της υποκλειδίου αρτηρίας. <i>Ελλ Χειρ Ετ</i> 1944, 17:15
Γαροφαλίδης ΘΓ (1945) ⁷²	Φυματίσεις οστών και αρθρώσεων. Αθήναι, 1945
Καραγιαντόπουλος Γ, Γαροφαλίδης Θ (1945) ⁷³	Δύο περιπτώσεις ερυθρόφαιου όγκου της σπονδυλικής στήλης. <i>Ελλ Χειρ Ετ</i> 1945, 18:66
Καραμπαρμπούνης Λ (1945) ⁷⁴	Αγκυλωτική σπονδυλίτις. Η σημασία της παραθυρεοειδεκτομής. <i>Ελλ Χειρ Ετ</i> 1945, 18:97-99
Καραμπαρμπούνης Λ (1945) ⁷⁵	Επί του τρόπου θεραπείας δύο περιπτώσεων σπασμωδικών παραπληγιών συνεπεία φυματιώδους σπονδυλίτιδος. <i>Ελλ Χειρ Ετ</i> 1945, 18:84-86

Πίνακας 2. Ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις, από Έλληνες ιατρούς, με θέμα τη Χειρουργική της Σπονδυλικής Στήλης, έως τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο

Συγγραφέας	Θεματολογία
Petrou E (1897) ⁷⁶	SPL suite de Mal de Pott. <i>Rev d' Orthop</i> 1897:125-129
Phocas G, Barozzi J (1912) ⁷⁷	Therapeutique Chirurgical et Chirurgie Journaliere. <i>Vigot Freres</i> . 2nd ed, Paris, 1912
Christeas N (1938) ⁷⁸	Topographie medulo-radicaire lumbosacree du chien en technique experimentale. <i>Ann d' Anat Path et d' Anat Normale medico-chirurgicale de Paris</i> , Paris, 1938:434
Christeas N (1938) ⁷⁹	Paraplegie avec anesthesias completes et passageres par compression elastique de la moelle. <i>Rev de Pathol compare et d' Hygiene General</i> , Paris, 1938
Christeas N, Palmer R (1938) ⁸⁰	Etude des pessions au cours de la compression elastique rapide de la moelle sur le chien. <i>Comptes-rendus de la Societe de Biologie de Paris</i> . Paris, 1938
Giannestras NJ (1938) ⁸¹	A turnbuckle lug for wedging jackets for scoliosis. <i>J Bone Joint Surg Am</i> 1938, 20:1050-1052
Asteriades N (1942) ⁸²	<i>Sur le traitement chirurgical des paraplegies Pottique</i> . <i>Lyon Chirurgal</i> , 1942:319

6. Συμπέρασμα

Από τα παραπάνω καθίσταται σαφής η παραγωγικότητα, χειρουργική και επιστημονική, των πρωτοπόρων της χειρουργικής της ΣΣ στην Ελλάδα το πρώτο μισό του 20ού αιώνα που με πολύ προσπάθεια ακολούθησε τις διεθνείς εξελίξεις και σε κάποιες περιπτώσεις, όπως στην πρώτη δισκεκτομή το 1934 του Μ. Μακκά, βρέθηκε στη διεθνή πρωτοπορία. Η δραστηριότητα αυτή κρατά αμείωτη αρχικά, αλλά στη συνέχεια μειώνεται

δραματικά λόγω των δυσχερών συνθηκών που εμφανίζονται με την έναρξη του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου και στη συνέχεια του Εμφυλίου. Σε αυτά τα πρώτα χρόνια ο ρόλος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας είναι καθοριστικός στην εξέλιξη του κλάδου καθότι η Ορθοπαιδική και η Νευροχειρουργική δεν ήταν ανεξάρτητες ειδικότητες, αλλά ασκούσαν στα πλαίσια της ενιαίας, τότε, χειρουργικής ειδικότητας.

Βιβλιογραφία

1. Margotta R. *History of Medicine*. Greek translation. Parissianos Publications Ltd, Athens 1996, 40–65
2. Varvarousis A. *History of Orthopaedics*. Parissianos Publications Ltd, Athens, 2001, 209–358
3. Ackerknecht EH. *A Short History of Medicine*. The John Hopkins University Press, Baltimore, Maryland, 1982:340–372
4. Avicenna. *Avicennae Operum de Rex Medicis*. Venice, 1564:483–547
5. Paré A. *Oeuvres*. Paris, 1598:632–749
6. Malaigne JF. *Traité des fractures et des luxations*. Paris, 1847: 47–68
7. Hughton S. On Hanging, considered from a mechanical and physiological point of view. *Phil Mag J Sci* 1866, 32:23–34
8. Jefferson J. Fractures of the atlas vertebrae. Report of 4 cases and review of those previously recorded. *Br J Surg* 1920, 7:407–422
9. Hadra BE. Wiring of the vertebrae as a means of immobilization in fractures and Pott's disease. *Med Times Reg* 1891, 22:423–432
10. Luschka HV. *Die halgelenke des menschlichen korpers*. George Reimer, Berlin, 1858:132–156
11. Elsber CA. *Diagnosis and treatment of surgical disease of the spinal cord and its membranes*. W.B. Saunders, New York, 1916:237–311
12. Adson AW, Ott WO. Results of the removal of tumors of the spinal cord. *Arch Neur Physiat* 1922, 8:522
13. Scott WG, Furlow LT. Myelography, with pantopaque and new technique for its removal. *Radiology* 1944, 43:241–249
14. Walker AE. *A history of Neurological Surgery*. Martino Publishing, Eastford, 2004:163–178
15. Χρυσοσπάθης Ι. Η ίδρυσις και η εξέλιξις της ορθοπαιδικής γενικώς και από απόψεως ιστορικής εν Ελλάδι. Εκατονταετηρίς 1837–1937, Εκδόσεις Πυρσός, Αθήναι, 1937:125–186
16. Αλιβιζάτος Ν. Περί θεραπείας του Πόττειου κακού και ιδία της αποτόμου ευθειάσεως της κυφώσεως υπό χλωροφορμίου δι' ενός νέου μηχανήματος. Διδακτορική Διατριβή, Αθήναι, 1907, 83–109
17. Χρυσοσπάθης Ι. Αγκυλωτική σπονδυλίτις. Διδακτορική Διατριβή, Αθήναι 1907, 22–89
18. Χρυσοσπάθης Ι. Περί χρονίας αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδος. Διατριβή επί υφηγεσία, Αθήναι, 1908:28–49
19. Γαροφαλίδης ΘΓ. Συμβολή εις την μελέτην της θεραπείας των φυματιωδών σπονδυλιτιδων δια της χειρουργικής μεθόδου Albee. Διδακτορική Διατριβή, Αθήναι, 1928:15–87
20. Κούριας Β. Περίπτωσης χειρουργηθείσας κήλης του πηκτοειδούς πυρήνους του 5ου οσφυϊκού μεσοσπονδύλιου συνδέσμου. *Δελτίο Ελλ Χειρ Ετ* 1943, 15:31–32
21. Κονταργύρης Α. Σκολίωσις. *Δελτίο Ελλ Χειρ Ετ* 1928, 1:87–98
22. Ξανθοπουλίδης Α. Οξεία οστεομυελίτις της σπονδυλικής στήλης. *Δελτίο Ελλ Χειρ Ετ* 1935, 8:182–189
23. Γαροφαλίδης Θ. Περίπτωσης οξείας οστεομυελίτιδος σπονδυλικής στήλης. *Δελτίο Ελλ Χειρ Εταιρ* 1935, 8:282–284
24. Μιχαλάτος Γ, Αναγνωστόπουλος Ν, Παπαδόπουλος Χ και συν. Η εξέλιξις της φυματιώδους σπονδυλίτιδος τα τελευταία 60 χρόνια. *Ορθοπαιδ Χρον Ασκληπιείου Βούλας ΕΕΣ* 1979, 13:73–78
25. Παλαμίδης Α. Νόσος Kummell-Verneil ή μετατραυματική σπονδυλίτις. Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα 1942
26. Χρυσοσπάθης Ι. Αγκυλωτική Σπονδυλίτις. Διδακτορική Διατριβή, Αθήναι 1907
27. Αλιβιζάτος Ν. Περί θεραπείας του Πόττειου κακού και ιδία της αποτόμου ευθειάσεως της κυφώσεως υπό χλωροφορμίου δι' ενός νέου μηχανήματος. Διδακτορική Διατριβή, Αθήναι 1907
28. Χρυσοσπάθης Ι. Περί χρονίας αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδος. Διατριβή επί υφηγεσία, Αθήναι 1908
29. Γαροφαλίδης ΘΓ. Συμβολή εις την μελέτην της θεραπείας των φυματιωδών σπονδυλιτιδων δια της χειρουργικής μεθόδου Albee. Διδακτορική Διατριβή, Αθήναι 1928
30. Παπαϊωάννου Λουκάς. Περί των ονομασιών της σπονδυλικής στήλης. *Αθηνά* 1889, 5:629–643
31. Καραμπερόπουλος ΔΑ. *Ιστορία της Ιατρικής. Ελληνική βιβλιογραφία 1750–2000*. Εκδόσεις Αθ. Σταμούλης. Αθήνα, 2009:342
32. Τσέτσικας Ι. *Περί Σκολιώσεων*. Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας, 1915
33. Σκλαβούνος Γ. *Η Ανατομική του Ανθρώπου*. Εκδόσεις Σακελαρίου, Αθήναι, 1915, 143–198
34. Χρυσοσπάθης Ι. Περί σκολιώσεως και κυφώσεως ορθωτικής ευθυντήρ. *Ιατρική* 1923, 72
35. Μέρμηγκας Κ. *Χειρουργική Παθολογία*. Αθήναι, 1923
36. Παπαδόπουλος Α. Η Ανεπάρκεια της Σπονδυλικής Στήλης. *Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας* 1924, 234
37. Κονταργύρης Α. Περίπτωσης φυματιώσεως της σπονδυλικής στήλης και της αριστεράς κατ' ισχίον αρθρώσεως. *Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας*, 1924
38. Μελησσινός Κ. *Παθολογική Ανατομική*. Αθήναι, 1927
39. Κονταργύρης Α. Περίπτωσης φυματιώδους σπονδυλίτιδος συνοδευομένης υπό οστεογενών εξοστώσεων των σπονδύλων. *Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας*, 1927
40. Φωκάς Γ, Κονταργύρης Α. Περί της εγχειρήσεως του Albee επί φυματιώδους σπονδυλίτιδος των ενηλίκων. Πρακτικά Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα, 1928:117
41. Κονταργύρης Α. Περίπτωσης φυματιώδους σπονδυλίτιδος μετά φαινομένων πιέσεως, ιαθείσα διά της οστεοπλαστικής του Albee. Πρακτικά Ιατροχειρουργικής Εταιρείας, 1928:29
42. Πανταζής Χ. Περίπτωσης μετά κατάγματος αυχενικής πλευράς. *Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας*, 1928:436
43. Κονταργύρης Α. Περίπτωσης σκολιώσεως ιαθείσα διά της μεθόδου του Abbot. *Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας* 1926:721
44. Κονταργύρης Α. Σκολίωσις. *Ελλ Χειρ Ετ* 1928, 1:87
45. Μιχαλακέας ΝΠ. *Ανατομική του Ανθρώπου*. Πυρσός, Αθήναι, 1929
46. Χρυσοσπάθης Ι. Η φυματίωσις των οστών εν Ελλάδι. Πρακτικά Α' Συνεδρίου της Υγιεινής, 1930
47. Κονταργύρης Α. Επιδείξις αρρώστου χειρουργηθείσης κατὰ Albee διά σπονδυλίτιδα οσφυϊκήν. *Ελλ Χειρ Ετ* 1930, 3:3–5
48. Καραγεώργης Β. Συμβολή εις την μελέτην της σπονδυλικής εχινokokκιάσεως. Ασκληπιός, 1931
49. Χρυσοσπάθης Ι. *Ορθοπεδική. Τύποις Νικ. και Εμμ. Α. Δαμιανού & Σία*, Αθήναι, 1932
50. Σιγάλας Μ. *Κάταγμα οσφυϊκών σπονδύλων και εγκαρσίων αποφύσεων*. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 1933:15
51. Ξανθοπουλίδης Α. Αυχενική εντόπισις εχινokokκίου. *Ελλ Χειρ Ετ* 1933, 6:28

52. Σιγάλας Μ. Επί εξ περιπτώσεων καταγμάτων των εγκαρσίων αποφύσεων των οσφυϊκών σπονδύλων. *Ελλ Χειρ Ετ* 1933, 6:15–20
53. Προπατορίδης Ι και συν. Επίδειξις ασθενούς χειρουργηθέντος διά χονδροσαρκώματος της ιεροκοκκυγικής χώρας. *Ελλ Χειρ Ετ* 1934, 7:280
54. Γαροφαλίδης Θ. Περίπτωσης οξείας οστεομυελίτιδος σπονδυλικής στήλης. *Ελλ Χειρ Ετ* 1935, 8:282
55. Γαροφαλίδης Θ, Αλιβιζάτος Κ. Περί της θεραπείας των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης διά της ήπιας υπερλορδώσεως. *Ελλ Χειρ Ετ* 1935, 8:282–295
56. Ξανθοπουλίδης Α. Οξεία οστεομυελίτις της σπονδυλικής στήλης. *Ελλ Χειρ Ετ* 1935, 8:182–189
57. Κόκκαλης Π. Εχινόκοκκος κατά την εγκαρσίαν απόφυσιν 7ου θωρακικού σπονδύλου. *Ελλ Χειρ Ετ* 1936, 9:102
58. Χρυσάφης Μ. Δισχιδής ραχίς κυστικού τύπου μετά σπονδυλοπλάσεως του 5ου οσφυϊκού σπονδύλου και πλάγιας εκτοπίσεως του κόκκυγος. *Ελλ Χειρ Ετ* 1937, 10:39–40
59. Καραγιαννόπουλος Γ. Εξ περιπτώσεις δισχιδούς ράχews. Εγχειρήσις. *Ελλ Χειρ Ετ* 1937, 10:113–117
60. Κονταργύρης Α. Περίπτωσης σπονδυλικής αναπλάσεως επί φυματιώδους σπονδυλίτιδος. *Ελλ Χειρ Ετ* 1938, 11:206–207
61. Ξανθοπουλίδης Α. Εχινόκοκκος των οστών και της σπονδυλικής στήλης. *Ελλ Χειρ Ετ* 1938, 11:184
62. Καραμπαρμπούνης Λ. *Περί των γυψίνων στηθοδέσμων μετ επικλινούς στηρίγματος εν τη θεραπεία των σκολιώσεων*. Ιατροχειρουργική Εταιρεία, 1939
63. Λαμπαδαρίου Ε. *Ευθύνεται το Σχολείον διά την καθ' ἑξιν σκολίωσιν των μαθητάν*; Τιμητικός τόμος διά τον Μαρίνον Γερουλάνον. Αθήναι, 1939, 77–79
64. Λοβέρδου Σ. *Συμπεράσματα επί δύο περιπτώσεων φυματιώδους σπονδυλίτιδος*. Τιμητικός τόμος διά Μαρίνον Γερουλάνον. Αθήναι, 1939:346–351
65. Κάλη Π. *Χόνδρωμα της ιεροκοκκυγικής χώρας*. Τιμητικός τόμος διά τον Μαρίνον Γερουλάνον. Αθήναι, 1939:534–543
66. Κατράκης Κ. Περίπτωσης εχινόκοκκιάσεως της σπονδυλικής στήλης εμφανιζόμενη δίκην ψυχρού αποστήματος κατά το αριστερό ημιθώρακιον. *Ελλ Χειρ Ετ* 1939, 12:109–111
67. Χρηστέας Ν, Διαμαντής Β. Συμβολή εις την μελέτην των μηχανικών πειραματικών πιέσεων του νωτιαίου μυελού. *Δελτ Ιατρ Εταιρ Αθηνών* 1940, 42:169–192
68. Γαροφαλίδης Θ, Δήμητσας Μ. Σπονδυλοβρογχικόν συρίγγιον εκ σπονδυλίτιδος. *Ελλ Χειρ Ετ* 1941, 14:23–26
69. Κατράκης Κ. Περίπτωσης συγγενούς σκολιώσεως της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, μετά πλήρως ανεπτυγμένης υπεράρθρου θωρακικής πλευράς. *Ελλ Χειρ Ετ* 1941, 14:99–100
70. Κονταργύρης Α. Περιπτώσεις φυματιώδους ιερολαγονίτιδος χειρουργηθείσαι. *Ελλ Χειρ Ετ* 1942, 15:23–26
71. Κρεμμύδας Β. Αυχενική πλευρά προκαλούσα βαρέα συμπτώματα από του βραχιονίου πλέγματος και της υποκλειδίου αρτηρίας. *Ελλ Χειρ Ετ* 1944, 17:15
72. Γαροφαλίδης Θ. *Φυματιάσεις οστών και αρθρώσεων*. Αθήναι, 1945
73. Καραγιαννόπουλος Γ, Γαροφαλίδης ΘΓ. Δύο περιπτώσεις ερυθρόφαιου όγκου της σπονδυλικής στήλης. *Ελλ Χειρ Ετ* 1945, 18:66
74. Καραμπαρμπούνης Λ. Αγκυλωτική σπονδυλίτις. Η σημασία της παραθυρεοειδεκτομής. *Ελλ Χειρ* 1945, 18:97
75. Καραμπαρμπούνης Λ. Επί του τρόπου θεραπείας δύο περιπτώσεων σπασμωδικών παραπληγιών συνεπεία φυματιώδους σπονδυλίτιδος. *Ελλ Χειρ Ετ* 1945, 18:84–86
76. Petrou E. SPL suite de Mal de Pott. *Rev d' Orthop* 1897, 9:125–129
77. Phocas G, Barozzi J. *Therapeutique Chirurgicale et Chirurgie Journaliere*. 2nd ed. Vigot Freres, Paris, 1912
78. Christeas N. *Topographie medulo-radiculaire lumbosacree du chien en technique experimentale*. Annales d' Anat Path et d' Anat normale medico-chirurgicale de Paris. Paris, 1938:434
79. Christeas N. Paraplegie avec anesthesie completes et passages par compression elastique de la moelle. *Rev de Pathol compare et d' Hygiene General* 1938
80. Christeas N. Palmer R. *Etude des Pensions au Cours de la Compression Elastique Rapide de la Moelle Sur le Chien*. Comptes-rendus de la Societe de Biologie de Paris, Paris 1938:184–198
81. Giannestras NJ. A Turnbuckle Lug for Wedging Jackets for Scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1938, 20:1050–1052
82. Asteriades N. *Sur le Traitement Chirurgical des Paraplegies Potique*. Lyon Chirurgical, 1942:319