

ΙΟΥΛΙΟΣ 2010 ΤΟΜΟΣ 98 ΤΕΥΧΟΣ Ι

# ιατρική

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Αιτιοπαθογένεια αλκοολικής ηπατικής νόσου  
 Θεραπευτική υποθερμία  
 Λεγιονέλλα  
 Αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας  
 Σωματική άσκηση και λιπίδια ορού  
 Εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα προστάτη  
 Οι ιατροί του Μπετόβεν

Pathogenesis of alcoholic liver disease  
 Therapeutic hypothermia  
 Legionella  
 Risk factors for morbidity and mortality  
 Physical activity and serum lipids  
 Prostate embryonal rhabdomyosarcoma  
 Beethoven's physicians



## iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

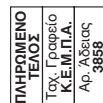
JULY 2010 VOLUME 98 No I

ΕΛΤΑ  
Hellenic Post

Κωδικός 4142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Κατεχάκη &amp; Αθριανείου 3 - 115 25 ΑΘΗΝΑ



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠΑ

# ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



# iatriki

PUBLISHED MONTHLY 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

## ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

## ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

### Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:

**ΒΗΤΑ**  
medical arts

**ΒΗΤΑ 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 2010

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 5,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Όργανισμοί-Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

### Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

### Αντιπρόεδρος

Κ. Τσαμακίδης

### Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

### Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Μαυραντώνης

### Ταμίας

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου

### Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Π. Κληρίδης

Ε. Μαραγκουδάκης

Χ. Πανόπουλος

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

### Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

### Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

### Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλίδης

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

## EDITED BY THE

### SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,

GR-115 26 Athens, Greece

Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: +30210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

## PUBLISHER-DIRECTOR

Ι. Καραϊτιανός

## EDITING

### Subscription and

### Advertising Enquiries:

**ΒΗΤΑ**  
medical arts

**BETA Medical Publishers Ltd**

3, ADRIANIΟΥ 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. Βασιλάκου

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. +30210-67 14 340

## Papers' submission

## Scientific correspondence

## Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

## 2010 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 5,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

## ADVISORY BOARD

### President

Ι. Καραϊτιανός

### Vice President

Κ. Τσαμακίδης

### Secretary General

Δ. Dimitropoulos

### Dep. Secretary General

Κ. Mavrandonis

### Treasurer

Ι. Kostoglou-Athanassiou

### Members

Chr. Kalantzis

P. Kliridis

E. Maragoudakis

Ch. Panopoulos

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

Α. Pefanis

### Dep. Editor in Chief

Δ. Tiniakos

### Members

Α. Adamopoulos

Α. Alexopoulou

Γ. Androutsos

Π. Athanassiou

Π. Kalocheritis

Α. Karaitianou-Velonaki

Ι. Karaitianos

Α. Karafoulidou

Α. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

Η. Migdalis

Ν. Papantoniou

Th. Peppas

Λ. Rallidis

Γ. Sakorafas

Κ. Syrigos

Π. Tzardis

## Περιοχόμενα

### Ανασκοπήσεις

- Η αιτιοπαθογένεια της αλκοολικής ηπατικής νόσου.** Σουλτάτη Α, Ντουράκης ΣΠ 15
- Θεραπευτική υποθερμία. Ενδείξεις και εφαρμογές.** Κουκουλίτσιος Γ, Καραμπίνης Α 24
- Λεγιονέλλα: Ένα αναδύμενο υδατογενές παθογόνο;** Φράγκου Α, Αλαμάνος Ι, Βανταράκης Α 40
- Οι κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες και στην Ελλάδα. «Βιομηχανικός πολιτισμός» ή «αλλαγές τρόπου ζωής»;** Βαλαβανίδης Α, Βλαχογιάννη Θ 53
- Η επίδραση της σωματικής άσκησης στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού.** Τεσσερομάτη Χρ, Κώτσιου Α 65

### Ενδιαφέρουσα περίπτωση

- Εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα προστάτη σε νεαρό ενήλικα ασθενή. Παρουσίαση ενδιαφέρουσας περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.** Απέργης Σ, Φιλιππιάδης ΔΚ, Γκέλη ΜΓ 72

### Ιστορία της Ιατρικής

- Ο Μπετόβεν και οι θεράποντες ιατροί του.** Πέππας ΘΑ, Στεφανίδης ΑΣ 76

- Οδηγίες για τους συγγραφείς** 79

## Contents

### Reviews

- Pathogenesis of alcoholic liver disease.** *Soultati A, Dourakis SP* 15
- Therapeutic hypothermia. Evidence and clinical application.** *Koukoulitsios G, Karabinis A* 24
- Legionella: An emerging aquatic?** *Fragkou A, Alamanos I, Vantarakis A* 40
- Major risk factor for morbidity and mortality in developed countries and in Greece. "Products of industrial civilization" or "lifestyle changes"?** *Valavanidis A, Vlachogianni Th* 53
- Effect of physical activity on serum lipids.** *Tesseromatis Chr, Kotsiou A* 65

### Case report

- Prostate embryonal rhabdomyosarcoma in a young adult. Case report and review of the literature.** *Apergis S, Filipiadis DK, Gkeli MG* 72

### History of medicine

- Beethoven and his attending physicians.** *Peppas ThA, Stefanidis AS* 76

- Instructions to authors** 79

Iatriki 2010, 98(1):15–23

Iatriki 2010, 98(1):15–23

## Η αιτιοπαθογένεια της αλκοολικής ηπατικής νόσου

**A. Σουλτάτη, Σ.Π. Ντουράκης***B' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα*

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Σύμφωνα με τη σύγχρονη θεώρηση η ανάπτυξη της αλκοολικής ηπατικής νόσου υπόκειται σε πολύπλοκους ρυθμιστικούς-προδιαθεσικούς παράγοντες οι οποίοι αλληλεπιδρούν αθροιστικά. Ως βασικός παράγων αναγνωρίζεται η συγκέντρωση της αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα, όπως καθορίζεται από περιβαλλοντικούς (ποσότητα και είδος καταναλωμένου αλκοόλ, συχνότητα κατανάλωσης, παρουσία φαγητού στο στομάχι) και γενετικούς παράγοντες [παραλλαγές στην κυτταροπλασματική αλκοολική δεϋδρογενάση, στη μιτοχονδριακή δεϋδρογενάση της αλδεϋδης και στην ισομορφή P450 2E1 (CYP2E1) του κυτοχρώματος P450]. Άλλες συνιστώσες είναι το φύλο με ιδιαίτερη επιβάρυνση για τις γυναίκες, η εθνικότητα και τέλος η συνύπαρξη χρόνιας ηπατοπάθειας. Εκτός των προδιαθεσικών παραγόντων γίνεται προσπάθεια να αποσαφηνιστεί η παθογένεια του συνδρόμου με απώτερο σκοπό στην ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Το ενδιαφέρον συγκεντρώνουν μηχανισμοί όπως το οξειδωτικό stress, η βλάβη που προκαλεί η ακεταλδεϋδη και οι μεταβολίτες της, οι δομικές και λειτουργικές διαταραχές των μιτοχονδρίων, το stress του ενδοπλασματικού δικτύου, οι διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων, η διαταραχή της ισορροπίας των κυτταροκινών, με κυριότερο τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου, η συμμετοχή του λιπώδους ιστού και του ανοσολογικού συστήματος και η ηπατική ίνωση.

**Λέξεις ευρετηρίου** Αλκοολική ηπατική νόσος, περιβαλλοντικός προδιαθεσικός παράγων, γενετικός προδιαθεσικός παράγων, αλκοολική δεϋδρογενάση, παθογένεια, οξειδωτικό stress, ακεταλδεϋδη, κυτταροκίνες.

*Αλληλογραφία:* Σ.Π. Ντουράκης, Αχαΐας 28, 115 23 Αθήνα  
e-mail: spdour@med.uoa.gr

## Pathogenesis of alcoholic liver disease

**A. Soultati, S.P. Dourakis***2nd Department of Medicine, Medical School, University of Athens, "Hippokration" University General Hospital of Athens, Athens, Greece*

**ABSTRACT** A number of risk factors, both environmental and genetic, have been identified that synergistically predispose individuals to the development and progression of alcoholic liver disease (ALD). Although the amount of alcohol ingested is the most important recognized component, other co-factors have been recognised including gender, coexisting chronic viral hepatitis, the type of alcohol ingested and the pattern of drinking. To date, only the genes encoding the principal alcohol metabolizing enzymes, alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) have been linked to vulnerability to alcoholism. Recent concern in the literature has also been aimed at the host cellular and molecular responses to alcohol consumption that interact with environmental risk factors in the pathogenesis of ALD. Publications have attempted to enlight aspects of ALD pathogenesis including oxidative stress, damage from acetaldehyde and its adducts, structural and functional disorganization of mitochondria and of other organelles, aberrant lipid metabolism, perturbation of intracellular signaling and imbalance of cytokines (especially tumor necrosis factor-TNF- $\alpha$ ), involvement of adipose tissue, the immune system and hepatic fibrogenesis.

**Key words** Alcoholic liver disease, environmental risk factor, genetic risk factor, alcohol dehydrogenase, pathogenesis, oxidative stress, acetaldehyde, cytokines.

*Corresponding author:* S.P. Dourakis, 28 Achaias street, GR-115 23 Athens, Greece, e-mail: spdour@med.uoa.gr

## 1. Εισαγωγή

Υπό τον όρο αλκοολική νόσος του ήπατος (ΑΝΗ) περικλείονται μια σειρά παθολογοανατομικών διαταραχών του οργάνου σε έδαφος κατάχρησης της αιθυλικής αλκοόλης που εκτείνονται από την απλή στεάτωση μέχρι την κίρρωση του ήπατος. Η μέση ηλικία εκδήλωσης της αλκοολικής ηπατικής νόσου είναι τα 40–60 έτη.<sup>1,2</sup> Στις μέρες μας, η κατάχρηση της αιθυλικής αλκοόλης αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόκλησης ηπατικής νόσου παγκοσμίως, ενώ γίνεται λόγος και για τη θεώρηση του φαινομένου της αλκοολικής ηπατοπάθειας ως νόσου του σύγχρονου τρόπου διαβίωσης όπως ο διαβήτης ή το μεταβολικό σύνδρομο, καθώς αναγνωρίζονται αλληλεπιδράσεις γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου. Εξάλλου, η μέχρι πρότινος αδυναμία για την ανεύρεση αποτελεσματικής θεραπείας οδήγησε σε ενδελεχείς προσπάθειες για την αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη αλλά και την εξέλιξη του συνδρόμου.

## 2. Οι παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση αλκοολικής ηπατικής νόσου

Η συσχέτιση της ανάπτυξης αλκοολικής ηπατικής νόσου με την ποσότητα της αιθυλικής αλκοόλης που καταναλώνεται, αν και έχει τεκμηριωθεί, δεν είναι γραμμική, δεν υπόκειται δηλαδή στο δοσοεξαρτώμενο μοντέλο των φαρμακευτικών ηπατοπαθειών. Γι' αυτό σήμερα πιστεύεται πως η εμφάνιση αλκοολικής ηπατοπάθειας υπόκειται σε πολυπλοκότερους ρυθμιστικούς–προδιαθεσικούς παράγοντες οι οποίοι αλληλεπιδρούν αθροιστικά. Ως βασικός αναγνωρίζεται η συγκέντρωση της αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα, όπως καθορίζεται από περιβαλλοντικούς (ποσότητα καταναλωμένου αλκοόλ, συχνότητα κατανάλωσης, παρουσία φαγητού στο στομάχι) αλλά και γενετικούς παράγοντες (παραλλαγές στην κυτταροπλασματική αλκοολική δεϋδρογενάση (alcoholic dehydrogenase, ADH), στη μιτοχονδριακή δεϋδρογενάση της αλδεϋδης και στην ισομορφή P450 2E1 (CYP2E1) του κυτοχρώματος P450. Η αιθυλική αλκοόλη απορροφάται κατά 50–80% στο 12δάκτυλο και στο άνω τμήμα της νήστιδας. Είναι προφανής

η σημασία της επιτάχυνσης ή καθυστέρησης της γαστρικής κένωσης. Η απορρόφηση ελαττώνεται με τα γεύματα, ενώ είναι αυξημένη στα ποτά με υψηλή συγκέντρωση (απορρόφηση με απλή διάχυση).<sup>3</sup>

### 2.1. Η ποσότητα της αιθυλικής αλκοόλης που καταναλώνεται

Η συνολική ποσότητα της αιθυλικής αλκοόλης που καταναλώνεται, δηλαδή το γινόμενο ποσότητας ανά έτος επί έτη κατανάλωσης, αποτελεί τον πιο σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αλκοολικής ηπατικής νόσου. Για τον υπολογισμό της ποσότητας αιθυλικής αλκοόλης πολλαπλασιάζουμε τον καταναλωμένο όγκο με την % περιεκτικότητα σε αιθυλική αλκοόλη.<sup>4</sup>

Η συσχέτιση αυτή δεν είναι ευθέως αναλογική αλλά έχει αποδειχθεί πως ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης αυξάνει μετά το κρίσιμο όριο κατανάλωσης των >60–80 g/ημέρα για ≥10 έτη στους άντρες, και >20 g/ημέρα για τις γυναίκες.<sup>5–8</sup> Ωστόσο, ακόμα και με κατανάλωση που υπερβαίνει τα παραπάνω όρια κίρρωση θα αναπτυχθεί μόνο στο 6–41% των ατόμων,<sup>9</sup> ενώ σε μία μελέτη που περιέλαβε 7000 άτομα που κατανάλωναν >120 g/ημέρα, αλκοολική ηπατική νόσος αναπτύχθηκε μόνο στο 13,5%.<sup>8</sup> Μέχρι πρότινος, μελέτες ανέφεραν πως οι ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια κατανάλωναν καθημερινά, παρά περιστασιακά, πολύ μεγάλες ποσότητες αλκοόλ (>5 ποτά/ημέρα) σε σχέση με τους αλκοολικούς μη ηπατοπαθείς.<sup>10,6</sup> Μια ενδιαφέρουσα ωστόσο παρατήρηση από μελέτες στη βιβλιογραφία κατέριψε την εσφαλμένη εντύπωση πως οι ασθενείς με αλκοολική ηπατική νόσο είναι στην πλειονότητά τους αλκοολικοί. Στην πραγματικότητα η βαρύτητα της εξάρτησης από το αλκοόλ σε αυτούς τους ασθενείς υπολείπεται των μη ηπατοπαθών αλκοολικών και δε σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικής νόσου.<sup>11</sup> Μόνο το 10–15% των αλκοολικών αναπτύσσουν ηπατίτιδα και κίρρωση.<sup>12</sup>

Επειδή ακριβώς δεν υπάρχει σαφής γραμμική συσχέτιση των ποσοτήτων αιθυλικής αλκοόλης με τον κίνδυνο για την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου διαφαίνεται η επίδραση και επιπλέον παραγόντων στη διαμόρφωση του παραπάνω κινδύνου.

## 2.2. Το είδος του αλκοόλ που καταναλώνεται

Με βάση τα αποτελέσματα από μια επιδημιολογική μελέτη στη Δανία το είδος του αλκοόλ που καταναλώνεται επιδρά στη διαμόρφωση του συνολικού κινδύνου για την ανάπτυξη αλκοολικής ηπατικής νόσου, με εντονότερη τη συσχέτιση για την κατανάλωση μπύρας ή συμπυκνωμένων οινοπνευματωδών ποτών (ουίσκι, κονιάκ κ.λπ.), παρά κρασιού.<sup>13</sup>

## 2.3. Οι συνήθειες κατανάλωσης της αιθυλικής αλκοόλης

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα η κατανάλωση αλκοόλ σε χρονικό διάστημα που δε συμπίπτει με τα γεύματα αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ηπατικής νόσου κατά 2,7 φορές σε σχέση με αυτούς που καταναλώνουν αλκοόλ κατά τα γεύματα.<sup>14</sup> Ανάλογα επιδρά και η ευκαιριακή άμετρη κατανάλωση οινοπνεύματος (binge drinking) που ορίζεται ως >5 ποτά για τους άντρες και >4 ποτά για τις γυναίκες σε μια περίπτωση και αναγνωρίζεται πλέον ως συνήθεια κατανάλωσης αιθυλικής αλκοόλης υψηλού κινδύνου διότι οδηγεί σε συγκέντρωση αλκοόλ στο αίμα  $\geq 0,08$  g/mL.<sup>15,16</sup>

## 2.4. Το φύλο

Μολονότι οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα γιατί πίνουν περισσότερο, οι γυναίκες εμφανίζουν διπλάσια ευαισθησία στην πρόκληση αλκοολικής ηπατοτοξικότητας σε σχέση με τους άντρες ακόμα και μετά από προσαρμογή για το σωματικό βάρος, ενώ έχουν την τάση με χαμηλότερη κατανάλωση να αναπτύσσουν σοβαρότερη νόσο.<sup>17</sup> Αυτή η ευαισθησία έχει συσχετισθεί με τα υψηλότερα επίπεδα αιθυλικής αλκοόλης που διαπιστώνονται στο αίμα των γυναικών μετά από κατανάλωση ίσης ποσότητας οινοπνευματωδών από άντρες και γυναίκες και τα οποία αποδίδονται στα διαφορετικά επίπεδα γαστρικής αιθυλικής δεϋδρογενάσης, στα υψηλότερα ποσοστά σωματικού λίπους καθώς και σε μεταβολές στην απορρόφηση του αλκοόλ κατά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο.<sup>18,19</sup> Παλαιότερα, η διαφορά αποδιδόταν κυρίως στο μεταβολισμό της αιθυλικής αλκοόλης στο ήπαρ και στο ανώτερο πεπτικό και σε μειονεκτικότητα της ADH του στομάχου.<sup>20,21</sup> Σήμερα, η σημασία της ADH του γαστρικού βλεν-

νογόνου έχει υποβαθμισθεί (ίσως ισχύει μόνο σε άνδρες ηλικίας <40 ετών). Η απορρόφηση της αλκοόλης καθορίζεται από την αιματική ροή και την περιεκτικότητά της σε ύδωρ (είναι υδατοδιαλυτό μόριο). Επιπλέον, στο λίπος κατανέμεται μόνο το 4% της αναλογούσης ποσότητας αλκοόλης στον αντίστοιχο όγκο ύδατος. Έτσι, είναι υψηλότερα τα επίπεδα αλκοόλης του αίματος στους παχύσαρκους και στις γυναίκες. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδήγησαν στη μείωση των ορίων κατανάλωσης που θεωρούνται «ασφαλή» για τις γυναίκες.

## 2.5. Η εθνικότητα

Η εθνικότητα φαίνεται πως αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα που καθορίζει το σχετικό κίνδυνο για την ανάπτυξη αλκοολικής ηπατοπάθειας με τον υψηλότερο κίνδυνο αλκοολικής κίρρωσης να παρατηρείται μεταξύ αфро-αμερικανών και ισπανόφωνων σε σχέση με τους Καυκάσιους άρρενες, και ανάμεσά τους οι ισπανόφωνοι να εμφανίζουν την υψηλότερη θνητότητα.<sup>22-24</sup>

## 2.6. Οι διατροφικοί παράγοντες

Η ύπαρξη και η βαρύτητα πρωτεϊνικού υποσιτισμού αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη στους ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια, ενώ σε σοβαρή υποθρεψία τα ποσοστά θνητότητας ανέρχονται στο 80%.<sup>25</sup> Επιπλέον, διατροφικές διαταραχές όπως η έλλειψη βιταμίνης A ή E είναι δυνατόν να επιδεινώνουν τη φυσική πορεία της νόσου.<sup>26</sup> Τέλος, για την ανάπτυξη αλκοολικής ηπατικής νόσου έχουν ενοχοποιηθεί η δίαιτα πλούσια σε πολυακόρεστα λίπη και η παχυσαρκία.<sup>27,28,1</sup>

## 2.7. Οι γενετικοί παράγοντες

Έχουν αναγνωριστεί μια σειρά γενετικών παραγόντων που προδιαθέτουν τόσο στην ανάπτυξη του αλκοολισμού όσο και της αλκοολικής ηπατικής νόσου.<sup>29-31</sup> Από επιδημιολογικές μελέτες διαπιστώθηκε πως παιδιά αλκοολικών που μεγάλωσαν σε ανάδοχες οικογένειες εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά αλκοολισμού σε σύγκριση με παιδιά αναδόχων οικογενειών από μη αλκοολικούς γονείς (18% έναντι 5%).<sup>32</sup> Επιπλέον, μονοζυγωτικά δίδυμα είχαν διπλάσια πιθανότητα για αλκοολισμό, ενώ εμφάνιζαν και ομοιότητες στη συχνότητα και ποσότητα κατανάλωσης αλλά και

υψηλότερη συχνότητα αλκοολικής κίρρωσης από τα διζυγωτικά δίδυμα.<sup>33,34</sup>

Ο μεταβολισμός της αιθυλικής αλκοόλης είναι δυνατόν να οδηγήσει στην ανάπτυξη αλκοολικής ηπατικής νόσου μέσω της παραγωγής τοξικών μεταβολιτών όπως η ακεταλδεΐδη και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, αλλά και μεταβάλλοντας την οξειδοαναγωγική κατάσταση των ηπατοκυττάρων. Ο μεταβολισμός της ακεταλδεΐδης με τη σειρά του οδηγεί σε αύξηση του λόγου NADH/NAD<sup>+</sup> τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων, μεταβάλλοντας την κατεύθυνση αντιστρεπτών μεταβολικών διεργασιών και συντελώντας στην εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών όπως υπογλυκαιμία, οξέωση, υπερουριχαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και υποξία. Αυτές οι μεταβολές παρατηρούνται κυρίως μετά από ευκαιριακή άμετρη κατανάλωση οινοπνεύματος, ενώ φαίνεται να εξασθενούν με τη χρόνια κατάχρηση.<sup>35</sup> Έτσι, πολυμορφισμοί γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στο μεταβολισμό της αιθυλικής αλκοόλης (αλκοολική δεϋδρογενάση, δεϋδρογενάση της ακεταλδεΐδης και του κυτοχρώματος P450) αλλά και αυτών που μετέχουν στη ρύθμιση της επαγόμενης από ενδοτοξίνες έκκριση κυτταροκινών έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη αλκοολικής ηπατικής νόσου.<sup>36,37</sup>

Μια νέα προσέγγιση χρησιμοποιεί την έννοια του απλοτύπου παρά των μεμονωμένων πολυμορφισμών των γονιδίων. Έτσι, για παράδειγμα ο απλότυπος H6 προάγει την εκδήλωση αλκοολισμού στους αμερικανούς μεξικανικής καταγωγής, ενώ οι απλότυποι H7 και H10 μάλλον ασκούν προστατευτική δράση.<sup>38</sup> Τελευταία, γίνεται προσπάθεια συσχέτισης των πολυμορφισμών του γονιδίου του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) με την ανάπτυξη του συνδρόμου της οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας,<sup>39</sup> ενώ αν και καταγράφονται υψηλά ποσοστά κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης στους ασθενείς με αιμοχρωμάτωση δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση του γονιδίου με την αλκοολική ηπατική νόσο.

### 2.8. Η συνύπαρξη χρόνιας ηπατοπάθειας

Η συνύπαρξη χρόνιας ιογενούς ηπατοπάθειας και κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης οδηγεί στην ανάπτυξη βαρύτερης νόσου. Έτσι, η χρόνια HCV λοίμωξη και η κατάχρηση της αιθυλικής αλκοόλης

παρουσιάζουν συνέργεια στην παθογόνο δράση τους. Η ηπατική νόσος αναπτύσσεται σε μικρότερη ηλικία, με βαρύτερα ιστολογικά χαρακτηριστικά και δυσμενή πρόγνωση. Η αιθυλική αλκοόλη αυξάνει τον πολλαπλασιασμό αλλά και την ογκογόνο δράση του ιού. Σε άτομα με χρόνια HCV λοίμωξη που έκαναν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα HCV RNA ιαιμίας.<sup>40</sup> Μάλιστα ο κίνδυνος για την ανάπτυξη κίρρωσης σε αυτούς τους ασθενείς έχει υπολογιστεί σε 30πλάσιος.<sup>41-43</sup> Εξάλλου, ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης παρουσιάζουν χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία της. Στο έδαφος αυτών των δεδομένων συστήνεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C η πλήρης αποχή από τη χρήση αλκοόλ και επιπλέον η διακοπή της χρήσης αιθυλικής αλκοόλης για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την έναρξη χορήγησης της θεραπείας.

Παρόμοιες συστάσεις γίνονται σε ασθενείς με παχυσαρκία, αιμοχρωμάτωση, σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στη βιβλιογραφία στην αλληλεπίδραση αλκοόλ και αντι-ιικών φαρμάκων καθώς και στην αθροιστική τους συμβολή στην πρόκληση ηπατικής μιτοχονδριακής τοξικότητας), και σακχαρώδη διαβήτη.<sup>44</sup> Τέλος, οι χρονίως αλκοολικοί φαίνεται πως είναι ευπαθείς στην ηπατοτοξικότητα της ακεταμινοφαίνης κατά την απόσυρση από το αλκοόλ, ιδίως μετά τον πλήρη μεταβολισμό της αιθυλικής αλκοόλης λόγω του ανταγωνιστικού μεταβολισμού ακεταμινοφαίνης-αιθυλικής αλκοόλης αν και η ηπατοτοξικότητα μπορεί εντέλει και να επιτείνεται λόγω εξάντλησης του ενζύμου της γλουταθειόνης και της επαγωγής ισόμορφων του κυτοχρώματος P450 που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της ακεταμινοφαίνης.<sup>45</sup>

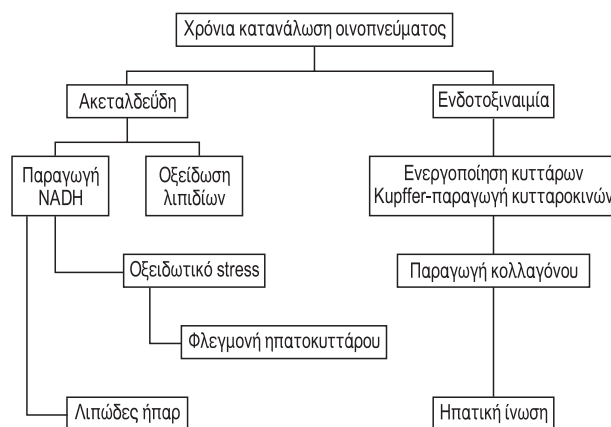
## 3. Η παθογένεια

Η παθογένεια της αλκοολικής ηπατικής νόσου, με έμφαση στην υποομάδα των ασθενών με οξεία αλκοολική ηπατίτιδα, αποτελεί ελκυστικό θέμα που διαπραγματεύεται η σύγχρονη βιβλιογραφία με επικέντρωση σε θέματα όπως το οξειδωτικό stress, η ρύθμιση του CYP2E1, η ανεπάρκεια της ηπατικής αντιοξειδωτικής δυνατότητας, η βλάβη που προκαλεί η ακεταλδεΐδη και οι μεταβολίτες της, οι δομικές και λειτουργικές διαταραχές των

μιτοχονδρίων αλλά και το stress του ενδοπλασματικού δικτύου,<sup>46</sup> οι διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων, η διαταραχή της ισορροπίας των κυτταροκινών, ιδιαίτερα του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ), η συμμετοχή του λιπώδους ιστού, του ανοσολογικού συστήματος και η ηπατική ίνωση.

Η αλκοόλη οξειδώνεται σχεδόν αποκλειστικά (κατά >90%) στο ήπαρ. Παρουσιάζει πολύ χαμηλή απέκκριση με την αναπνοή (1–5%) και τα ούρα (<1%). Ο μεταβολισμός της αιθυλικής αλκοόλης στα ηπατοκύτταρα καταλήγει στο σχηματισμό ακεταλδεΐδης και τελικά οξεικού οξέως και  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ . Η οξείδωση πραγματοποιείται μέσω της οδού της αλκοολικής δεϋδρογενάσης (ADH, η κύρια οδός σε υγιή άτομα), στα μικροσωμάτια (P450) και στην οδό της καταλάσης (<2% του μεταβολισμού της αλκοόλης). Η οδός οξείδωσης της αλκοόλης στο μικροσωματικό σύστημα του P450 (MEOS-CYP2E1) ενεργοποιείται σε υψηλά επίπεδα αλκοόλης και σε χρόνιους χρήστες. Κατά τη μεταβολική αυτή οδό παράγονται νικοτιναμιδαδενιν-δινουκλεοτίδια (NAD) με τη μορφή του NADH. Μεταβάλλεται έτσι όπως έχει ήδη αναφερθεί ο λόγος NADH/NAD+ με άμεση συνέπεια την αναστολή της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέως και προάγεται η λιπογένεση.<sup>47</sup> Επιπλέον, η αιθυλική αλκοόλη προάγει το μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω αναστολής του υποδοχέα του PPAR- $\alpha$  και της AMP κινάσης και διέγερσης της ρυθμιστικής πρωτεΐνης 1 των στερολών, ενός μεμβρανικού παράγοντα μεταγραφής.<sup>48–50</sup> Αποτέλεσμα των παραπάνω δράσεων είναι η διαμόρφωση ενός μεταβολικού μοντέλου που προάγει την αποθήκευση του λίπους στο ήπαρ (βήμα 1ο: στεάτωση) (εικ. 1). *In vivo* μελέτες σε ποντίκια στα οποία χορηγήθηκαν αλκοόλη και λίπος ανέδειξαν την ανάπτυξη ιστολογικών αλλοιώσεων που ομοιάζουν με ήπια αλκοολική ηπατίτιδα.<sup>51</sup>

Η ενδοτοξίνη, η οποία συσχετίζεται με έναν λιποπολυσακχαρίτη του κυτταρικού τοιχώματος Gram-αρνητικών βακτηρίων, εμφανίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους διεργασίας σε αυτό το μοντέλο (βήμα 2ο: φλεγμονή). Η βακτηριδιακή διαμετάθεση φαίνεται πως προάγεται στο έδαφος της χρόνιας κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης οδηγώντας στη



**Εικόνα 1.** Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην αλκοολική ηπατική βλάβη (τροποποιημένο από [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pathogenesis\\_alcoholic\\_liver\\_injury.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pathogenesis_alcoholic_liver_injury.jpg))

συγκέντρωση ενδοτοξινών στην πυλαία κυκλοφορία.<sup>52</sup> Σε ασθενείς με αλκοολική ηπατική νόσο τόσο η διαπερατότητα του εντερικού φραγμού αλλά και η συγκέντρωση των ενδοτοξινών στην κυκλοφορία είναι αυξημένες.<sup>53,54</sup> Οι ενδοτοξίνες στην πυλαία κυκλοφορία συνδέονται με πρωτεΐνη-συνδέτη και το σύμπλοκο συνδέεται τελικά στο CD14 υποδοχέα που εντοπίζεται στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων Kupffer<sup>55</sup> και τα ενεργοποιούν μέσω της δραστηριοποίησης τριών ενδοκυτταρικών πρωτεϊνικών συστημάτων: του CD14 (γνωστό ως αντιγόνο διαφοροποίησης των μονοκυττάρων), του toll-like υποδοχέα 4 (TLR4), και της πρωτεΐνης MD2<sup>56,57</sup> τα οποία με τη σειρά τους επάγουν την ενεργοποίηση μιας σειράς μεταγραφικών πυρηνικών παραγόντων όπως ο EGR1, ο πυρηνικός παράγων-κΒ (NF-κΒ) και ο υποδοχέας του TLR4 (TRIF).<sup>58–60</sup> Ο EGR1 επάγει την παραγωγή TNF- $\alpha$  και σε απουσία του αναστέλλεται η ανάπτυξη αλκοολικής ηπατικής βλάβης στα ποντίκια.

Η κατάχρηση οινοπνεύματος ευθύνεται για την παραγωγή προϊόντων οξειδωτικού stress, τα υψηλότερα επίπεδα των οποίων ανιχνεύονται σε ασθενείς με οξεία αλκοολική ηπατίτιδα.<sup>61</sup> Σε μοντέλα ποντικών τα ενεργοποιημένα κύτταρα Kupffer και τα ηπατοκύτταρα παράγουν τοξικούς μεταβολίτες όπως ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ως απάντηση στη βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη έκθεση στην αιθυλική αλκοόλη.<sup>62,63</sup> Το

οξειδωτικό stress επάγει την πρόκληση ηπατικής βλάβης μέσω ενεργοποίησης του κυτοχρώματος P-450 2E1,<sup>64,65</sup> οδηγώντας σε μιτοχονδριακή βλάβη, ενεργοποίηση της απόπτωσης της εξαρτώμενης από το ενδοπλασματικό δίκτυο και διέγερση της σύνθεσης λιπιδίων.<sup>66,67</sup> Τέλος, η σύνθεση ακετυλ-coA από οξικό οξύ αποδείχθηκε πως είναι απαραίτητο στάδιο για την ακετυλίωση προφλεγμονωδών ιστονών γονιδίων, και μέσω αυτής, τη διέγερση της φλεγμονώδους αντίδρασης από μακροφάγα που έχουν εκτεθεί στην αιθυλική αλκοόλη.<sup>68</sup>

Ο TNF-α που παράγεται από τα κύτταρα Kupffer διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της αλκοολικής ηπατίτιδας. Σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα τα επίπεδα του είναι αυξημένα σε σχέση με αλκοολικούς με αντιρροπούμενη κίρρωση αλλά και αλκοολικούς χωρίς ηπατική νόσο, τα δε υψηλά επίπεδά του TNF-α συσχετίζονται και με δυσμενή πρόγνωση.<sup>69</sup> Η έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί τον TNF-α ήταν αυξημένη σε ηπατικό ιστό ασθενών με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα,<sup>70</sup> ενώ δεν εμφανίζεται αντίστοιχη ηπατική βλάβη μετά από χορήγηση αλκοόλης σε ποντίκια στα οποία έχει αδρανοποιηθεί ο υποδοχέας του TNF-R1 ή έχει εμποδιστεί η παραγωγή του.<sup>71-73</sup> Στα ηπατοκύτταρα η δράση του TNF-α μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα TNF-R1 εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια και ενισχύεται από την επαγόμενη από την αιθυλική αλκοόλη εξάντληση της μιτοχονδριακής γλουταθειόνης και τη μείωση του λόγου S-αδενοσυλμεθειονίνης/S-αδενοσυλομοκυστεΐνης.<sup>74-77</sup> Η αιθυλική αλκοόλη μέσω ενεργοποίησης του Fas υποδοχέα προκαλεί τελικά απόπτωση των ηπατοκυττάρων μέσω του μονοπατιού της κασπάσης 3.<sup>78</sup> Σε συνδυασμό τα αποπτωτικά σήματα των TNF-α και Fas αυξάνουν την ευαισθησία των ηπατοκυττάρων στην πρόκληση ηπατικής βλάβης μέσω και της αύξησης του ποσοστού των ενεργοποιημένων φυσικών φονέων T-λεμφοκυττάρων στο ηπατικό παρέγχυμα.<sup>79</sup>

Προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών έχει βρεθεί ότι συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του ηπατικού ιστού. Η αλκοολική ηπατική βλάβη κινητοποιεί τα CD34+ προγονικά κύτταρα από την κυκλοφορία προς το ήπαρ. Φαίνεται πως αυτά τα κύτταρα διεγείρουν τον πληθυσμό των μυοϊνοβλαστών στο ηπατικό παρέγχυμα ενεργο-

ποιώντας τη διαδικασία ίνωσης χωρίς παράλληλα να κινητοποιούν και διαδικασίες επιδιόρθωσης.<sup>80</sup> Στην πραγματικότητα, η αναγεννητική ικανότητα του ήπατος είναι κατεσταλμένη στους ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια και όχι σε άλλα αίτια ηπατικής νόσου, π.χ. ιογενείς ηπατίτιδες.<sup>81</sup>

Πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν υπέρ ανοσολογικών διεργασιών που εμπλέκονται στη διατήρηση της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας στην αλκοολική ηπατική νόσο και βασίζονται στην κινητοποίηση και ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων όπως αυτά που ανευρίσκονται στις βιοψίες ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα αλλά και στην αποσαφήνιση του ρόλου των Th17 λεμφοκυττάρων. Οι ασθενείς με προχωρημένη αλκοολική ηπατίτιδα εμφανίζουν υψηλά ποσοστά κυκλοφορούντων IgG και T-λεμφοκυττάρων που διεγείρονται από την παρουσία επιτόπων όπως αυτοί που προκύπτουν από την τροποποίηση πρωτεϊνών από τις ελεύθερες ρίζες υδροξυαιθυλίου (hydroxyethyl free radicals, HER) και τα τελικά προϊόντα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Τόσο σε αλκοολικούς όσο και σε μοντέλα ποντικών η αύξηση της IgG έναντι αντιγόνων που προκύπτουν από την υπεροξειδωση των λιπιδίων σχετίζεται με την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και με τη σοβαρότητα των ιστολογικών βλαβών. Επιπλέον, η αλκυλίωση του CYP2E1 από τις HER ευνοεί την ανάπτυξη αντι-CYP2E1 αυτοαντισωμάτων σε μια υποκατηγορία των ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα. Συνολικά, τα προϊόντα των διεργασιών που συνοδεύουν το οξειδωτικό stress στην αλκοολική ηπατίτιδα διεγείρουν αλλο- και αυτο-άνοσες αντιδράσεις, οι οποίες ανατροφοδοτούν τη χρόνια φλεγμονώδη διεργασία.<sup>82</sup> Πιο πρόσφατα δεδομένα ενισχύουν το ρόλο των μακροφάγων και του συμπληρώματος στην παθογένεση της αλκοολικής ηπατικής νόσου.<sup>83</sup>

Σε ό,τι αφορά στην ανάπτυξη του βαρύτατου συνδρόμου της οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας εκτός των ανωτέρω προτείνονται και επιπλέον μηχανισμοί όπως η συμβολή του ADAMTS13, ενός παράγοντα που εκκρίνουν τα ηπατικά κύτταρα (stellate cells) και ευθύνεται για την πρόκληση διαταραχών στη μικροκυκλοφορία σε σύνδρομα πολυοργανικής ανεπάρκειας.<sup>84</sup> Μειωμένη δραστηριότητα του παράγοντα έχει ενοχοποιηθεί για την πολυοργανική ανεπάρκεια που αναπτύσσεται

σεται σε έδαφος οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας.<sup>85</sup> Επιπλέον στις ημέρες μας γίνεται προσπάθεια να αναγνωριστούν δείκτες της απόπτωσης των ηπατοκυττάρων που χαρακτηρίζει την οξεία αλκοολική ηπατίτιδα όπως ο tissue polypeptide-specific antigen (TPS).<sup>86</sup>

Συμπερασματικά, μολοντί η παθογένεια της οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, αποδίδεται από τη σύγχρονη βιβλιογραφία σε άμεση επίδραση της αλκοόλης (στεάτωση), σε οξειδωτικό stress (προκαλεί καταστροφή μεμβρανών), σε δυσαρμονία της αντιοξειδωτικής άμυνας (έλλειψη γλουταθειόνης), σε παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, σε μαζική έκκριση κυτταροκινών (κυρίως TNF-α) με έντονη φλεγμονώδη αντίδραση (αποτέλεσμα δράσης εντεροτοξίνης που από τον εντερικό αυλό μεταφέρεται προς την πυλαία φλέβα) και σε ανοσολογικούς μηχανισμούς έναντι νέο-αντιγόνων που παράγονται από τους δύο προηγούμενους

μηχανισμούς.<sup>69,87</sup> Η παθογένεια αυτή εξηγεί την αρχικώς παρατηρούμενη επιδείνωση του ασθενούς παρά τη διακοπή της λήψης της αιθυλικής αλκοόλης.

Οι προσπάθειες για την αποσαφήνιση των μηχανισμών που ευθύνονται για την ανάπτυξη αλλά και τη δυναμική εξέλιξη ενός κλινικού συνδρόμου με τόσο σημαντική ετερογένεια όσο η αλκοολική ηπατική νόσος αν και δεν έχουν ολοκληρωθεί, ωστόσο έχουν αποτελέσει το υπόβαθρο για την ανάπτυξη θεραπευτικών προσεγγίσεων όπως για παράδειγμα η χορήγηση κορτικοστεροειδών με σκοπό την τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης. Η κατανόηση άλλωστε των μηχανισμών πάντα προηγείται της επιτυχίας των θεραπευτικών χειρισμών. Ο απώτερος σκοπός είναι η αναγνώριση των ασθενών με το μέγιστο υφιστάμενο κλινικό κίνδυνο και αυτών που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπευτική μας παρέμβαση.

### Βιβλιογραφία

1. Naveau S, Giraud V, Borotto E et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997, 25:108–111
2. Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2005, 23:255–263
3. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:2022–2036
4. Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A et al. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, 17:1112–1117
5. Becker U, Deis A, Sorensen TI et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996, 23:1025–1029
6. Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J et al. Alcohol and cirrhosis: dose-response or threshold effect? *J Hepatol* 2004, 41:25–30
7. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001, 96: S19–S33
8. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *The Dionysos Study Group Gut* 1997, 41:845–850
9. Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? *J R Coll Physicians Lond* 2000, 34:557–562
10. Parrish KM, Dufour MC, Stinson FS et al. Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 national mortality followback survey. *J Stud Alcohol* 1993, 54:450–456
11. Gleeson D, Jayne S, Jones 1 et al. Severity of alcohol dependence in decompensated alcoholic liver disease: Comparison with heavy drinkers without liver disease and relationship to family drinking history alcohol & alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2009, 44:392–397
12. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcohol liver disease. *J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol* 2003, 27:209–219
13. Becker U, Gronbaek M, Johansen D et al. Lower risk for alcohol induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002, 35:868–875
14. Lu XL, Luo JY, Tao M et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004, 10:2423–2426
15. Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. *J Stud Alcohol* 1998, 59:122–124
16. Barrio E, Tome S, Rodriguez I et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2004, 28:131–136
17. Sato N, Lindros KO, Baraona E et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, 25:S40–S45
18. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, 25:502–507
19. Frezza M, di Padova C, Pozzato G et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990, 322:95–99
20. Ντουράκης Σ. Αλκοολική και μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος. Στο: *Κλινική Ηπατολογία*, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2005:183–206
21. Stewart SF, Day CP. Alcoholic liver disease. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (eds) *Zakim and Boyer's Hepatology. A text-*

- book of liver disease. 5th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia 2006:579–626
22. Stewart SH. Racial and ethnic differences in alcohol-associated aspartate aminotransferase and gamma-glutamyltransferase elevation. *Arch Intern Med* 2002, 162:2236–2239
  23. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, 25:1181–1187
  24. Wickramasinghe SN, Corridan B, Izaguirre J et al. Ethnic differences in the biological consequences of alcohol abuse: a comparison between south Asian and European males. *Alcohol Alcohol* 1995, 30:675–680
  25. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P et al. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a re-examination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, 19:635–641
  26. Leevy CM, Moroianu SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005, 9:67–81
  27. Mezey E. Dietary fat and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1998, 28:901–905
  28. Iturriaga H, Bunout D, Hirsch S et al. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *Am J Clin Nutr* 1988, 47:235–238
  29. Uhl GR, Liu QR, Walther D et al. Polysubstance abuse vulnerability genes: genome scans for association, using 1,004 subjects and 1,494 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2001, 69:1290–1300
  30. Brown K. Alcohol hepatotoxicity: a genotypic predisposition? *Am J Gastroenterol* 1992, 87:677–678
  31. Day CP, Bassendine MF. Genetic predisposition to alcoholic liver disease. *Gut* 1992, 33:1444–1447
  32. Goodwin DW, Schulsinger F, Hermansen L et al. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry* 1973, 28:238–243
  33. Reed T, Page WF, Viken RJ et al. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, 20:1528–1533
  34. Kaprio J, Koskenvuo M, Langinvainio H et al. Social and genetic influences on drinking patterns of adult men: a study of 5638 Finnish twin brothers. *Alcohol Alcohol* 1987, (Suppl) 1:373–377
  35. Zakhari S, Ting-Kai Li. Determinants of Alcohol Use and Abuse: Impact of Quantity and Frequency Patterns on Liver Disease. *Hepatology* 2007, 46:2032–2039
  36. McClain CJ, Song Z, Barve SS et al. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004, 287:G497–G502
  37. Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G et al. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage. *Mol Med* 2001, 7:255–262
  38. Yang M, Tsuang J, Wan JYJ. A haplotype analysis of CYP2E1 polymorphisms in relation to alcoholic phenotypes in Mexican Americans. *Alcohol Clin Exp Res* 2007, 31:1991–2000
  39. Nguyen-Khac E, Houchi H, Daoust M et al. The-308 TNFalpha gene polymorphism in severe acute alcoholic hepatitis: identification of a new susceptibility marker. *Alcohol Clin Exp Res* 2008, 32:822–828
  40. Serfaty L, Chazouilleres O, Pujol-Robert A et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997, 26:776–779
  41. Monto A, Patel K, Bostrom A et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004, 39:826–834
  42. Befrits R, Hedman M, Blomquist L et al. Chronic alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1995, 30:1113–1118
  43. Harris DR, Gonin R, Alter HJ et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001, 134:120–124
  44. Ceccanti M, Attili A, Balducci G et al. Acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006, 40:833–841
  45. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000, 49:291–301
  46. Ji C. Dissection of endoplasmic reticulum stress signaling in alcoholic and non-alcoholic liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2008, 23:S16–S24
  47. You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004, 287:G1–G6
  48. Fischer M, You M, Matsumoto M et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) agonist treatment reverses PPARalpha dysfunction and abnormalities in hepatic lipid metabolism in ethanol-fed mice. *J Biol Chem* 2003, 278:7997–8004
  49. You M, Matsumoto M, Pacold CM et al. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology* 2004, 127:1798–1808
  50. Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol* 2006, 45:717–724
  51. Uesugi T, Froh M, Arteel GE et al. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2001, 34:101–108
  52. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005, 41:422–433
  53. Bjarnason I, Peters TJ, Wise RJ. The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet* 1984, 1:179–182
  54. Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, 25:261–268
  55. Adachi Y, Bradford BU, Gao W et al. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology* 1994, 20:453–460
  56. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001, 2:675–680
  57. Yin M, Bradford BU, Wheeler MD et al. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice. *J Immunol* 2001, 166:4737–4742
  58. McMullen MR, Pritchard MT, Wang Q et al. Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice. *Gastroenterology* 2005, 128:2066–2076
  59. Zhao XJ, Dong Q, Bindas J et al. TRIF and IRF-3 binding to the TNF promoter results in macrophage TNF dysregulation

- and steatosis induced by chronic ethanol. *J Immunol* 2008, 181:3049–3056
60. Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A et al. The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology* 2008, 48:1224–1231
61. Meagher EA, Barry OP, Burke A et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest* 1999, 104:805–813
62. Bailey SM, Cunningham CC. Acute and chronic ethanol increases reactive oxygen species generation and decreases viability in fresh, isolated rat hepatocytes. *Hepatology* 1998, 28:1318–1328
63. Kamimura S, Gaal K, Britton RS et al. Increased 4-hydroxynonenal levels in experimental alcoholic liver disease: association of lipid peroxidation with liver fibrogenesis. *Hepatology* 1992, 16:448–453
64. Lu Y, Zhuge J, Wang X et al. Cytochrome P450 2E1 contributes to ethanol-induced fatty liver in mice. *Hepatology* 2008, 47:1483–1494
65. Mansouri A, Gaou I, De Kerguenec C et al. An alcoholic binge causes massive degradation of hepatic mitochondrial DNA in mice. *Gastroenterology* 1999, 117:181–190
66. Ji C, Kaplowitz N. Betaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice. *Gastroenterology* 2003, 124:1488–1499
67. Yin M, Gbele E, Wheeler MD et al. Alcohol-induced free radicals in mice: direct toxicants or signaling molecules? *Hepatology* 2001, 34:935–942
68. Kendrick SFW, O'Boyle G, Mann J et al. Day Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2010, 51:1988–1997
69. Bird GL, Sheron N, Goka AK et al. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990, 112:917–920
70. Colmenero J, Bataller R, Sancho-Bru P et al. Hepatic expression of candidate genes in patients with alcoholic hepatitis: correlation with disease severity. *Gastroenterology* 2007, 132:687–697
71. Yin M, Wheeler MD, Kono H et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999, 117:942–952
72. Jimuro Y, Gallucci RM, Luster MI et al. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997, 26:1530–1537
73. Enomoto N, Takei Y, Hirose M et al. Thalidomide prevents alcoholic liver injury in rats through suppression of Kupffer cell sensitization and TNF-alpha production. *Gastroenterology* 2002, 123:291–300
74. Neuman MG, Shear NH, Bellentani S et al. Role of cytokines in ethanol induced cytotoxicity *in vitro* in Hep G2 cells. *Gastroenterology* 1998, 115:157–166
75. Roman J, Colell A, Blasco C et al. Differential role of ethanol and acetaldehyde in the induction of oxidative stress in HEP G2 cells: effect on transcription factors AP-1 and NF-kappaB. *Hepatology* 1999, 30:1473–1480
76. Lu SC, Huang ZZ, Yang H et al. Changes in methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine homeostasis in alcoholic rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, 279:G178–G185
77. Song Z, Zhou Z, Uriarte S et al. S-adenosylhomocysteine sensitizes to TNF-alpha hepatotoxicity in mice and liver cells: a possible etiological factor in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2004, 40:989–997
78. Zhou Z, Sun X, Kang YJ. Ethanol induced apoptosis in mouse liver: Fas and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. *Am J Pathol* 2001, 159: 329–38
79. Minagawa M, Deng Q, Liu ZX et al. Activated natural killer T-cells induce liver injury by Fas and tumor necrosis factor-alpha during alcohol consumption. *Gastroenterology* 2004, 126:1387–1399
80. Dalakas E, Newsome PN, Boyle S et al. Bone Marrow Stem Cells Contribute to Alcohol Liver Fibrosis in Humans. *Stem Cells Dev*. 2009 Dec 21 (Epub ahead of print)
81. Horiguchi N, Ishac EJ, Gao B. Liver regeneration is suppressed in alcoholic cirrhosis: correlation with decreased STAT3 activation. *Alcohol* 2007, 41:271–280
82. Albano E, Vidali M. Immune mechanisms in alcoholic liver disease. *Genes Nutr* 2009 Oct 7 (Epub ahead of print)
83. Roychowdhury S, McMullen MR, Pritchard MT et al. An early complement-dependent and TLR-4-independent phase in the pathogenesis of ethanol-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2009, 49:1326–1334
84. Uemura M, Fujimura Y, Matsuyama T et al. Potential role of ADAMTS13 in the progression of alcoholic hepatitis. *Curr Drug Abuse Rev* 2008, 1:188–196
85. Ishikawa M, Uemura M, Matsuyama T et al. Potential role of enhanced cytokinemia and plasma inhibitor on the decreased activity of plasma ADAMTS13 in patients with alcoholic hepatitis: relationship to endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res* 2010, 34:S25–S33
86. Gonzalez-Quintela A, Abdulkader I, Campos J et al. Serum levels of keratin-18 fragments [tissue polypeptide-specific antigen (TPS)] are correlated with hepatocyte apoptosis in alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci* 2009, 54:648–653
87. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009, 360:2758–2769

Υποβλήθηκε 18.05.2010  
Εγκρίθηκε 23.06.2010

## Θεραπευτική υποθερμία Ενδείξεις και εφαρμογές

**Γ. Κουκουλίτσιος, Α. Καραμπίνης**

*Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»,  
Αθήνα*

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η θεραπευτική χρήση της υποθερμίας εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τον Ιπποκράτη ως εμπειρική μέθοδος. Σήμερα, η εφαρμογή της στηρίζεται στα αποτελέσματα πειραματικών ερευνών, τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών μελετών και σε μεγάλο αριθμό μη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Το European Resuscitation Council, το Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation, το National Institute of Child Health and Human Development Workshop και το Brain Trauma Foundation έχουν δημοσιεύσει συστάσεις για την εφαρμογή της στους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, καρδιακή ανακοπή, νεογνική υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια. Στην παρούσα ανασκόπηση θα περιγράψουμε τους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται στην τραυματική και ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου, το μηχανισμό δράσης της θεραπευτικής υποθερμίας, τις ενδείξεις και συστάσεις εφαρμογής της σύμφωνα με την ιατρική τεκμηρίωση. Αποτελεί ισχυρή ένδειξη και σύσταση η χρήση της στους ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή εκτός νοσοκομείου, σε νεογέννητα με μετρίου βαθμού νεογνική υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, στη μείωση της ενδοκρανιακής πίεσης και στον έλεγχο του πυρετού στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Για την εφαρμογή της διεγχειρητικά σε θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα, ενδοεγκεφαλικά ανευρύσματα, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας και αγγειοπλαστικής, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο,

## Therapeutic hypothermia Evidence and clinical application

**G. Koukoulitsios, A. Karabinis**

*Department of Intensive Care Unit, “G. Gennimatas”  
General Hospital of Athens, Athens, Greece*

**ABSTRACT** Therapeutic hypothermia has been used empirically for medicinal purposes since Hippocrates in antiquity. Up to date the application of hypothermia in Intensive Care Units has increased significantly based on the results of experimental investigations, randomized multicenter studies and a large number of non-randomized clinical studies. Based on the positive results of these clinical trials, the European Resuscitation Council, the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation, the National Institute of Child Health and Human Development Workshop, and the Brain Trauma Foundation, have published recommendations for the use of therapeutic hypothermia in patients with traumatic brain injury, cardiac arrest, stroke, neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. In this review, we analyze the destructive mechanisms that occur at the cellular level following an initial ischemic or traumatic brain injury and we describe the mechanism of action and physiological effects of hypothermia. According to the evidences, the strongest indications for the application of therapeutic hypothermia are the prehospital cardiac arrest and neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, for reducing intracranial pressure and fever management in patients with traumatic brain injury. Applying hypothermia intraoperatively in thoracic-abdominal aneurysms, intracranial aneurysms, cardiothoracic surgery, during coronary artery angiography and angioplasty following myocardial infarction, ischemic stroke, hepatic encephalopathy and spi-

ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κακώσεις νωτιαίου μυελού, επί του παρόντος δεν μπορεί να εκδοθεί σύσταση υπέρ ή ενάντια της χρήσης ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας.

**Λέξεις ευρετηρίου** Θεραπευτική υποθερμία, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, καρδιακή ανακοπή, ισχαιμικό εγκεφαλικό, νεογνική υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια.

*Αλληλογραφία:* Γ. Κουκουλίτσιος, Αμισσού 10, 142 31 Αθήνα  
e-mail: gvkoukoulitsios@yahoo.gr

*nal cord injury, trials are still ongoing, but the data are insufficient to recommend for or against the use of therapeutic hypothermia.*

**Key words** Therapeutic hypothermia, traumatic brain injury, cardiac arrest, stroke, neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy.

*Corresponding author:* G. Koukoulitsios, 10 Amissou street, GR-142 31 Athens, Greece  
e-mail: gvkoukoulitsios@yahoo.gr

## 1. Εισαγωγή

Ως υποθερμία ορίζεται η μείωση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος, κάτω από 36 °C. Θεραπευτική υποθερμία είναι η ελεγχόμενη μείωση της θερμοκρασίας του σώματος κάτω από 35,9 °C σε περιβάλλον Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) υπό συνεχή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών του ασθενή, με σκοπό την προστασία του εγκεφάλου από νευρολογική βλάβη. Η θεραπευτική υποθερμία διακρίνεται σε ήπια (34,0–35,9 °C), μέτρια (32,0–33,9 °C) και βαθιά (κάτω από 31,9 °C). Η χρήση της, στις ΜΕΘ παγκοσμίως, αυξάνεται συνεχώς. Το εύρος εφαρμογών της μεγάλο και διευρυνόμενο. Το European Resuscitation Council (ERC), το International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), το ALS Task Force και το Brain Trauma Foundation δημοσιεύουν συστάσεις εφαρμογής της, ως θεραπευτική αγωγή, στους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ), καρδιακή ανακοπή, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, νεογνική υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια αλλά και για τη χρήση της διεγχειρητικά.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα περιγράψουμε τους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται στην τραυματική και ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου, το μηχανισμό δράσης της θεραπευτικής υποθερμίας και τις ενδείξεις και συστάσεις εφαρμογής της σύμφωνα με την ιατρική τεκμηρίωση (Evidence-based medicine).

## 2. Ιστορική αναδρομή

Η χρήση της υποθερμίας για θεραπευτικούς σκοπούς αναφέρεται για πρώτη φορά από τον Ιπποκράτη ο οποίος τοποθετούσε πάγο και χιόνι πάνω στα τραύματα των στρατιωτών για να περιορίσει την αιμορραγία και το οίδημα. Στις αρχές του 19ου αιώνα ο Baron Larrey, χειρουργός του Ναπολέοντα, στο πεδίο της μάχης παρατήρησε πως οι τραυματισμένοι στρατιώτες που ήταν υποθερμικοί και τους τοποθετούσε κοντά στη φωτιά πέθαιναν πολύ πιο γρήγορα από αυτούς που παρέμεναν υποθερμικοί.<sup>1</sup>

Η πρώτη επιστημονική αναφορά που περιγράφει τη χρήση της θεραπευτικής υποθερμίας σε ασθενείς με ΚΕΚ δημοσιεύεται το 1945.<sup>2</sup> Το 1950 ο Rosomoff<sup>3</sup> εφάρμοσε τη θεραπευτική υποθερμία σε πειραματόζωα με ΚΕΚ. Από το 1960 αρχίζουν να πραγματοποιούνται κλινικές δοκιμές σε μικρό αριθμό ασθενών με ΚΕΚ από τους Rosomoff & Safar,<sup>4</sup> Lazorthier & Campan.<sup>5</sup> Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκε βαθιά θεραπευτική υποθερμία κάτω των 30 °C.

Οι μελέτες εγκαταλείφθηκαν λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, των αβέβαιων αποτελεσμάτων αλλά και των τεχνικών προβλημάτων στην εφαρμογή της υποθερμίας.<sup>6</sup>

Στις αρχές του 1980 αναζωπυρώθηκε το ενδιαφέρον για τη θεραπευτική υποθερμία όταν μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ευεργετικά αποτε-

λέσματα στη νευρολογική έκβαση χρησιμοποιώντας ήπια αντί της βαθιάς υποθερμίας. Το 1991 οι Clifton et al<sup>7</sup> και το 1993 οι Dixon et al,<sup>8</sup> δημοσίευσαν τα αποτελέσματα των μελετών τους σε πειραματόζωα, κατέδειξαν πως η εφαρμογή της ήπιας υποθερμίας μειώνει τη θνητότητα και δεν αυξάνει τις επιπλοκές σε πειραματόζωα με ΚΕΚ.

Το 2002 δημοσιεύτηκαν δύο πολυκεντρικές τυχαίοποιημένες μελέτες<sup>9,10</sup> και το 2003 το ALS Task Force και το ILCOR δημοσίευσαν συστάσεις για τη χρήση της ήπιας υποθερμίας σε ασθενείς μετά από ανακοπή.<sup>11</sup> Το 2007 το Brain Trauma Foundation δημοσίευσε συστάσεις για τη χρήση της ήπιας υποθερμίας σε ασθενείς με ΚΕΚ.<sup>12</sup>

### 3. Μηχανισμός δράσης

Η τεκμηρίωση της νευροπροστατευτικής δράσης της υποθερμίας πειραματικά βασίστηκε σε μοντέλα ζώων. Ουσιαστικά όλες οι πειραματικές μελέτες κατέδειξαν ξεκάθαρα και χωρίς αμφιβολία την προστατευτική επίδραση της υποθερμίας στην προκλητή νευρολογική βλάβη των πειραματόζωων. Επίδραση, η οποία στηρίζεται στη μείωση του εγκεφαλικού μεταβολισμού που οδηγεί σε μείωση της κατανάλωσης γλυκόζης και οξυγόνου από τα εγκεφαλικά κύτταρα. Κατά τη διάρκεια της υποθερμίας ο εγκεφαλικός μεταβολισμός μειώνεται κατά 5–7% για κάθε βαθμό πτώσης της θερμοκρασίας σώματος.<sup>13,14</sup> Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει κατανοητοί οι καταστροφικοί μηχανισμοί που λαμβάνουν χώρα στους νευρώνες και τα εγκεφαλικά κύτταρα κατά την ισχαιμία αλλά και την επαναιμάτωση. Η επίδραση της υποθερμίας σε αυτούς τους μηχανισμούς έχει αποδειχθεί από τις πειραματικές μελέτες, ενώ έχει επιβεβαιωθεί και από τις περισσότερες κλινικές μελέτες. Οι δευτερογενείς βλάβες μπορούν να εκδηλωθούν μερικά λεπτά μετά την αρχική βλάβη έως και αρκετές ημέρες μετά.

Οι μεταβολικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται στην τραυματική και ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου είναι κοινοί και είναι οι ακόλουθοι:

#### 3.1. Απόπτωση και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Τα κύτταρα που εκτίθενται στην ισχαιμία νεκρώνονται ή ανανίπτουν ή οδηγούνται σε μια δια-

δικασία που θα τα οδηγήσει σίγουρα σε θάνατο – απόπτωση. Ο μηχανισμός αυτός περιλαμβάνει τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και απελευθέρωση επικίνδυνων νευροδιεγερτικών αμινοξέων. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων έχει ως αποτέλεσμα τη μετάπτωση από τον αερόβιο στον αναερόβιο μηχανισμό παραγωγής ATP οδηγώντας σε συσσώρευση γαλακτικού οξέος. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στα πειραματόζωα εκδηλώνεται την 1η ώρα μετά τη βλάβη, εξελίσσεται στο μέγιστο βαθμό της μεταξύ των πρώτων 12 έως 24 ωρών και επιμένει για τουλάχιστον 14 ημέρες. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η υποθερμία διακόπτει την κυτταρική καταστροφή που οδηγεί στην απόπτωση προλαμβάνοντας τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, ειδικά αν εφαρμοστεί τις πρώτες ώρες αμέσως μετά τη νευρολογική βλάβη.<sup>15–17</sup>

#### 3.2. Νευρο-διεγερτικοτοξικότητα, δυσλειτουργία των αντλιών των ιόντων

Το αρχικό γεγονός σε κυτταρικό επίπεδο μετά την τραυματική και ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου είναι η διάχυτη εκπόλωση των προσυναπτικών νευρώνων λόγω της μείωσης του δυναμικού της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Η εκπόλωση έχει ως αποτέλεσμα τη μαζική απελευθέρωση στον εξωκυττάριο χώρο μεγάλων ποσοτήτων νευροδιεγερτικών αμινοξέων γλουταμινικού οξέος (γλουταμάτη), ασπαρτάτη (aspartate), γλυκίνη (glycine) και σερίνη (serine). Τα διεγερτικά αμινοξέα, και κυρίως η γλουταμάτη, ενεργοποιούν τους υποδοχείς N-methyl-D-aspartate (NMDA) οι οποίοι επιτρέπουν την είσοδο ιόντων Na, Cl, Ca εντός των νευρώνων και την απορρόφηση των ιόντων καλίου από τα αστροκύτταρα, προκαλώντας διαταραχή της ισορροπίας των ιόντων εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι εξωκυττάρια συγκεντρώσεις της γλουταμάτης είναι μικρές λόγω της ενεργητικής επαναπροσλήψεως της από τους νευρώνες και τη γλοία. Οι μηχανισμοί επαναπροσλήψεως είναι άμεσα εξαρτώμενοι από τη διαθέσιμη ενέργεια. Πρόσφατες κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων μετά από ισχαιμική ή τραυματική βλάβη κινητοποιεί τον αναερόβιο μηχανισμό παραγωγής ATP με έντονη μείωση της παραγόμενης ενέργειας. Οι Bullock et al,<sup>18</sup>

απέδειξαν ότι οι νευρώνες στην ισχαιμική περιοχή του εγκεφάλου αναπτύσσουν μικροπόρους στην κυτταρική μεμβράνη μέσω των οποίων γίνεται η διαρροή της γλουταμάτης και των άλλων εξωκυττάρων τοξικών αμινοξέων. Η συγκέντρωση της γλουταμάτης παραμένει υψηλή για πολλές ημέρες διότι παύει να λειτουργεί ο μηχανισμός επαναπρόσληψής της.

Η συσσώρευση των ιόντων καλίου στο μεσοκυττάριο χώρο έχει ως αποτέλεσμα το ταχέως αναπτυσσόμενο οίδημα των αστροκυττάρων λόγω του ότι απορροφούν τα πλεονάζοντα ιόντα καλίου και της υποχρεωτικής εισόδου νερού.

Η ενδοκυττάρια συσσώρευση ιόντων Na και Cl έχει ως αποτέλεσμα το οίδημα των νευρώνων. Η ενδοκυττάρια συσσώρευση των ιόντων ασβεστίου προκαλεί την ενεργοποίηση των πρωτεασών οι οποίες ευνοούν την αποδόμηση των ενζύμων και των δομικών πρωτεϊνών, την ενεργοποίηση των φωσφολιπασών A2 και C οι οποίες ευνοούν τον καταβολισμό των φωσφολιπιδίων των μεμβρανών με αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων, τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, τη σημαντική μείωση του μεταβολισμού των κυττάρων, την παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων, την ενεργοποίηση των συνθασών του νιτρικού οξέως και των πρωτεϊνικών κινασών. Τα ανωτέρω οδηγούν στο θάνατο των κυττάρων. Η ενδοκυττάρια συσσώρευση ιόντων ασβεστίου εάν είναι ταχεία προκαλεί άμεσο θάνατο των νευρώνων, εάν είναι αργή προκαλεί το θάνατο των νευρώνων σε 4 ημέρες.<sup>18-20</sup>

Σε πάρα πολλές πειραματικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η εφαρμογή υποθερμίας προάγει την ομοιοστάση των ιόντων και διακόπτει ή επιβραδύνει τους ανωτέρω καταστροφικούς μηχανισμούς που οδηγούν στο θάνατο του νευρικού κυττάρου.<sup>21-30</sup> Αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα αποδεικνύουν ότι η όσο το δυνατό ταχύτερη εφαρμογή θεραπευτικής υποθερμίας μπορεί να διακόψει ή και να αναστρέψει το μηχανισμό της νευροτοξικότητας.<sup>14,31-36</sup>

### 3.3. Ενδοκυττάρια οξέωση

Η κύρια αιτία οξέωσης κατά την ισχαιμία είναι η αναερόβιος γλυκόλυση. Ο βαθμός της οξέωσης

είναι μεγαλύτερος στα υπεργλυκαιμικά πειραματόζωα καθιστώντας προφανή τη σπουδαιότητα του ελέγχου της γλυκόζης του αίματος. Η οξέωση του εγκεφάλου επηρεάζει την εγκεφαλική αιματική ροή (CBF), τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και επιβαρύνει το οίδημα.<sup>37,38</sup> Το γαλακτικό οξύ δρα ως ωσμωτικός παράγοντας στους ιστούς αυξάνοντας την ωσμωτικότητα του εγκεφαλικού ιστού με αποτέλεσμα την επιδείνωση του κυτταροτοξικού οιδήματος. Η οξέωση αναστέλλει τη φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια, καθυστερεί τη μετα-ισχαιμική ανάνηψη της μιτοχονδριακής λειτουργίας και ενισχύει τις κυτταρικές βλάβες από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Στις πειραματικές μελέτες η χρήση υποθερμίας δείχνει να μειώνει τις δευτερογενείς βλάβες από την κυτταρική οξέωση.<sup>39-42</sup>

### 3.4. Ανοσολογική και φλεγμονώδης αντίδραση

Έχει διαπιστωθεί ότι από την 1η ώρα μετά την ισχαιμική βλάβη αρχίζει η συσσώρευση πολυμορφοπύρηνων λευκών αιμοσφαιρίων. Από τη στιγμή της βλάβης έως και για 5 ημέρες μετά παρατηρείται συσσώρευση μακροφάγων τα οποία εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως παράγοντας νέκρωσης του όγκου TNFα και ιντερλευκίνες IL1 και IL6, με αποτέλεσμα τις καταστροφικές συνέπειες της φλεγμονής σε επίπεδο κυττάρων.<sup>31,43</sup> Η φλεγμονώδης διήθηση της ισχαιμικής βλάβης με μακροφάγα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ενζύμου prostaglandin endoperoxide synthase COX και των ισοενζύμων COX-1 και COX-2 τα οποία συνθέτουν τις προσταγλαδίνες (Prostaglandins) PGE2, PGD2, PGF2a, θρομβοξάνη (Tromboxane) A2, προστακυκλίνες (Prostacyclins) PGI2 και λευκοτριένες (Leukotrienes). Αποτελούν μείζονες φορείς νευροτοξικότητας και συμβάλλουν σημαντικά στους μηχανισμούς θανάτου των νευρώνων.<sup>44-46</sup>

Πολλές πειραματικές και αρκετές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η υποθερμία μετριάζει τη φλεγμονώδη αντίδραση και μειώνει την έκκριση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών.<sup>47-50</sup>

### 3.5. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και υπεροξειδωση των λιπιδίων

Από τις πειραματικές μελέτες σε ζώα γνωρίζουμε ότι αμέσως μετά την ισχαιμία και κατά

την επαναιμάτωση έχουμε παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου που προκαλούν υπεροξειδωση των λιπιδίων της μεμβράνης. Φυσιολογικά οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (superoxide anions  $O_2^{\cdot-}$ ), σχηματίζουν υπεροξειδίο του υδρογόνου  $H_2O_2$ , αντίδραση καταλυόμενη στα μιτοχόνδρια από το ένζυμο υπεροξειδική δισμουτάση (superoxide dismutase SOD).<sup>51</sup> Λόγω της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων η αντίδραση αυτή δεν καταλύεται, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου που οδηγεί στην υπεροξειδωση των πολυακόρεστων λιπιδίων των μεμβρανών, με συνέπεια την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ελεύθερων λιπαρών οξέων, αραχιδονικού οξέως (arachidonic acid), λινελαϊκού οξέως (linoleic acid) και μεγάλες ποσότητες προσταγλανδινών PGE2, PGD2, PGF2a, Tromboxane A2, Prostacyclins PGI2 και Leukotrienes που συγκεντρώνονται στο μεσοκυττάριο χώρο. Η παρουσία αυτών των ουσιών στον εγκεφαλικό ιστό αποτελεί μείζον αίτιο νευροτοξικότητας και επιταχύνει σημαντικά τους μηχανισμούς θανάτου των νευρώνων.<sup>52</sup> Είναι πλέον κατανοητό από τα πειράματα σε ζώα ότι η εφαρμογή υποθερμίας μειώνει την παραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου αλλά δεν την αναστέλλει, επιτρέποντας έτσι στους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του οργανισμού να λειτουργήσουν.<sup>25,53</sup>

### 3.6. Αγγειακή διαπερατότητα και ανάπτυξη οίδηματος

Οι Prostaglandins PGE2, PGD2, PGF2a, Tromboxane A2, Prostacyclins PGI2 και Leukotrienes ενοχοποιούνται για τη βλάβη του ενδοθηλίου των αρτηριολίων, καταργώντας τον αυτορυθμιστικό μηχανισμό και τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προκαλώντας αγγειογενές οίδημα, τον αγγειόσπασμο και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η αγγειοσύσπαση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων επιβαρύνει τη μικροκυκλοφορία και ενισχύει την ήδη προκληθείσα ισχαιμική κυτταρική βλάβη.<sup>54</sup>

Η οξυαιμοσφαιρίνη, που είναι προϊόν της αποδόμησης του θρόμβου αίματος στους υπαραρχνοειδείς χώρους, κινητοποιεί την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και προκαλεί υπεροξειδωση των λιπιδίων της μεμβράνης.<sup>55</sup>

Η υποθερμία σταθεροποιεί τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μειώνει το εγκεφαλικό οίδημα με άγνωστο μηχανισμό.<sup>54-58</sup>

### 3.7. Εγκεφαλική θερμοσυσσώρευση

Ακόμη και στα υγιή άτομα η θερμοκρασία του εγκεφάλου είναι υψηλότερη από τη θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος.<sup>59-61</sup> Αυτή η διαφορά αυξάνει μέχρι και 3 °C στους ασθενείς με νευρολογική βλάβη.<sup>62-64</sup> Στους ασθενείς που εμφανίζουν και πυρετό, η ενδοεγκεφαλική υπερθερμία αυξάνει τη νευρολογική βλάβη και επιταχύνει το νευροτοξικό καταρράκτη, οδηγώντας στο θάνατο των εγκεφαλικών νευρώνων.<sup>65-68</sup> Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο πυρετός στη νευρολογική βλάβη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την κακή νευρολογική έκβαση των ασθενών.<sup>69-73</sup> Η εφαρμογή υποθερμίας αποτρέπει την εγκεφαλική θερμοσυσσώρευση και τις καταστρεπτικές της συνέπειες.<sup>74-77</sup>

## 4. Εφαρμογές της ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας

### 4.1. Καρδιακή ανακοπή

Η καρδιακή ανακοπή είναι η κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Η θνησιμότητα κυμαίνεται από 65% έως 95% στις εκτός νοσοκομείου ανακοπές και από 40% έως 50% στις εντός νοσοκομείου αλλά εκτός ΜΕΘ. Στους ασθενείς που θα επιβιώσουν μόνο ένα ποσοστό 10-20% αυτών δεν παρουσιάζει σοβαρά νευρολογικά προβλήματα βγαίνοντας από το νοσοκομείο.<sup>78</sup>

Η εγκεφαλική βλάβη εξαιτίας της καρδιακής ανακοπής εξελίσσεται σε τρεις στάδια: αρχικό, ενδιάμεσο και τελικό.<sup>9,10</sup> Με την έναρξη της καρδιακής ανακοπής η εγκεφαλική αιματική ροή μειώνεται αμέσως, ενώ οι ενεργειακές ανάγκες των εγκεφαλικών κυττάρων σε οξυγόνο, ATP και γλυκόζη αυξάνονται. Η εφαρμογή της υποθερμίας σε αυτό το αρχικό στάδιο μειώνει τον εγκεφαλικό μεταβολισμό και τις ενεργειακές ανάγκες των εγκεφαλικών κυττάρων.<sup>79-81</sup> Τις επόμενες ώρες μετά την ανακοπή, γίνεται μαζική απελευθέρωση στον εγκεφαλικό εξωκυττάριο χώρο νευροδιεγερτικών αμινοξέων: γλουταμινικό οξύ (γλουταμάτη), ασπαρτάτη (aspartate), γλυκίνη (glycine) και

σερίνη (serine), πυροδοτώντας το νευροτοξικό καταρράκτη με αποτέλεσμα την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και νιτρικού οξέος. Η υποθερμία σε αυτό το ενδιάμεσο στάδιο μειώνει την παραγωγή των νευροδιεγερτικών αμινοξέων και διακόπτει το νευροτοξικό καταρράκτη.<sup>82-86</sup> Στο τελικό στάδιο οι εγκεφαλικές βλάβες εμφανίζονται 24 ώρες μετά την ανακοπή με κατάρρευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και επιδείνωση του εγκεφαλικού οιδήματος οδηγώντας στο θάνατο του εγκεφαλικού κυττάρου.<sup>79,80</sup> Η υποθερμία σταθεροποιεί τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μειώνει το εγκεφαλικό οίδημα.<sup>54-58</sup>

Από τις πειραματικές μελέτες γνωρίζουμε ότι η εγκεφαλική ισχαιμία παραμένει για αρκετές ώρες μετά την ανάνηψη. Έρευνες σε πειραματόζωα έδειξαν βελτίωση της νευρολογικής τους εικόνας μετά από την εφαρμογή υποθερμίας, ακόμα και αρκετές ώρες μετά την ισχαιμία. Τα αποτελέσματα ήταν εμφανώς πολύ καλύτερα όταν η εφαρμογή της υποθερμίας έγινε αμέσως μετά την ισχαιμία.<sup>32-35</sup>

*4.1.1. Τεκμηρίωση και συστάσεις.* Το 2002 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα δύο πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών.<sup>9,10</sup> Η μία μελέτη διενεργήθηκε σε 9 κέντρα πέντε ευρωπαϊκών χωρών, ενώ η άλλη σε 4 νοσοκομεία της Μελβούρνης στην Αυστραλία. Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών και στις δύο μελέτες ήταν όμοια.

Στην ευρωπαϊκή μελέτη υπό την καθοδήγηση του Fritz Sterz,<sup>9</sup> η εισαγωγή στην υποθερμία γινόταν μέχρι και 4 ώρες μετά την ανάταξη, η θερμοκρασία στόχος ήταν 33-34 °C για 24 ώρες και ακολουθούσε παθητική επαναθέρμανση. Συμπεριελήφθησαν 273 ασθενείς. Στην ομάδα της υποθερμίας το 55% των ασθενών (75 από τους 136) στους 6 μήνες μπορούσε να αυτοεξυπηρετηθεί και να επιστρέψει στη δουλειά, σε αντίθεση με το 39% των ασθενών (54 από τους 137) στην ομάδα της νορμοθερμίας (P=0,009). Η θνησιμότητα στην ομάδα της υποθερμίας στους 6 μήνες ήταν 41% έναντι 55% στην ομάδα της νορμοθερμίας (P=0,02).

Στη μελέτη από την Αυστραλία υπό την καθοδήγηση του Bernard,<sup>10</sup> η εισαγωγή στην υποθερμία γινόταν σχεδόν από το ασθενοφόρο κατά τη

διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΡΠΑ), η θερμοκρασία στόχος ήταν 33 °C για 12 ώρες και σταδιακή επαναθέρμανση σε 18 ώρες. Συμπεριελήφθησαν 77 ασθενείς. Στην ομάδα της υποθερμίας το 49% των ασθενών (21 από τους 43) είχαν καλή νευρολογική εικόνα κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, σε αντίθεση με το 26% των ασθενών (9 από τους 34) της ομάδας της νορμοθερμίας (P=0,046). Η θνησιμότητα στην ομάδα της υποθερμίας ήταν 51% έναντι 68% στην ομάδα της νορμοθερμίας (P=0,145).

Βασισμένο στα αποτελέσματα των 2 τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών μελετών, σε μεγάλο αριθμό μη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, αλλά και στα αποτελέσματα από τις πειραματικές μελέτες, τον Οκτώβριο του 2002 το Advanced Life Support (ALS) Task Force του International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) εξέδωσε συστάσεις για τη χρήση θεραπευτικής υποθερμίας:

#### Class IIa:

- Σε κωματώδεις ασθενείς μετά από εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής, εφαρμογή ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας (32-34 °C), διάρκειας 12-24 ώρες και αργή επαναθέρμανση από 12 έως 24 ώρες. Η εισαγωγή στην υποθερμία να γίνεται όσο το δυνατόν γρηγορότερα.

#### Class IIb:

- Για τη χρήση θεραπευτικής υποθερμίας και στην ενδονοσοκομειακή ανακοπή ή σε άλλες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού.<sup>71</sup>

Τον Αύγουστο του 2005 η Canadian Association of Emergency Physicians (CAEP) Critical Care Committee<sup>87</sup> εξέδωσε τις ίδιες συστάσεις με το ILCOR και επιπρόσθετα συστήνει:

- Πρώιμη εφαρμογή σε λιγότερο από 2 ώρες (grade A)
- Χρόνος εφαρμογής μέχρι και 8 ώρες μετά από αποτελεσματική ΚΑΡΠΑ (grade B).

Το Δεκέμβριο του 2005 η American Heart Association for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care και το ERC δημοσίευσαν τις ίδιες ακριβώς συστάσεις για την εφαρμογή της ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας στους ασθενείς με καρδιακή ανακοπή.<sup>88,89</sup>

Την ίδια χρονιά το 2005, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Holzer et al που περιλάμβανε 3 τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και τη μελέτη των Idrissi et al.<sup>90</sup> Όλες οι δημοσιεύσεις κατέδειξαν ξεκάθαρα ότι η χρήση της θεραπευτικής υποθερμίας βελτιώνει τη νευρολογική έκβαση των ασθενών μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>91</sup>

Από τον Ιανουάριο του 2009 το "Fire Department and Emergency Medical Service" New York-Seattle-Miami-Boston ανακοίνωσε την έναρξη πρωτοκόλλου εφαρμογής υποθερμίας από το ασθενοφόρο για ασθενείς με καρδιακή ανακοπή εκτός νοσοκομείου, στους οποίους έγινε αναζωογόνηση:

- Ψυκτική κουβέρτα (πτώση  $-4^{\circ}\text{C}$ ) στο ασθενοφόρο
- Μεταφορά σε νοσοκομείο που εφαρμόζει θεραπευτική υποθερμία.

Στη δική μας ΜΕΘ εφαρμόζουμε από τις αρχές του 2006 ήπια θεραπευτική υποθερμία σε όλους τους ασθενείς με καρδιακή ανακοπή εντός ή εκτός νοσοκομείου που πληρούν τα κριτήρια ασχέτως του αρχικού καρδιακού ρυθμού.

#### 4.2. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ)

Οι ΚΕΚ είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου και αναπηρίας σε νέους ανθρώπους στις αναπτυγμένες χώρες. Η αντιμετώπιση του πάσχοντα με ΚΕΚ αποσκοπεί στην προστασία του εγκεφάλου από τις δευτερογενείς βλάβες (πίν. 1).

Η εμφάνιση εγκεφαλικού οίδηματος και ενδοκράνιας πίεσης αποτελούν την κύρια αιτία εμφάνισης των δευτερογενών βλαβών του εγκεφάλου, πυροδοτώντας το νευροτοξικό καταρράκτη που οδηγεί στο θάνατο των εγκεφαλικών νευρώνων, όπως περιγράψαμε πιο πάνω. Ένας επιπλέον παράγοντας για την κακή νευρολογική έκβαση των ασθενών, είναι η τοπική υπερθερμία του τραυματισμένου εγκεφάλου, έως και  $3^{\circ}\text{C}$  επιπλέον της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος.<sup>62-64,75</sup>

Σε μοντέλα ζώων με εγκεφαλικές κακώσεις η χρήση υποθερμίας απέδειξε τη νευροπροστατευτική της επίδραση. Η υποθερμία μπορεί να περιορίσει τη δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη, μειώνοντας τον εγκεφαλικό μεταβολισμό, σταθεροποι-

**Πίνακας 1.** Χρονική εξέλιξη των δευτερογενών εγκεφαλικών βλαβών

#### Δευτερογενείς εγκεφαλικές βλάβες

0-6 ώρες	Ισχαιμία Κατάρρευση ΑΕΦ* Κατάργηση της αυτορρύθμισης
7-36 ώρες	Αύξηση στον εξωκυττάριο χώρο : - ΕΕΑ** - Κυτταροκινών - Ελεύθερων ριζών οξυγόνου Κυτταρική φλεγμονώδη αντίδραση Εγκεφαλική θερμοσυσσώρευση Αδυναμία φαρμακευτικής ανταπόκρισης
1 - 7 ημέρες	Κυτταρικό οίδημα Αγγειακό οίδημα Υπεραιμία Αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης Κυτταρικός θάνατος Εγκεφαλικός θάνατος

\*ΑΕΦ: Αιματικός Εγκεφαλικός Φραγμός

\*\*ΕΕΑ: Επικίνδυνα Εξωκυττάρια Αμινοξέα

ώντας τις κυτταρικές μεμβράνες και καταστέλλοντας τα υψηλά επίπεδα των εξωκυττάρων επικίνδυνων αμινοξέων που απελευθερώνονται μετά από την κρानιοεγκεφαλική κάκωση.<sup>92-94</sup> Κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στην υποθερμία ο εγκεφαλικός μεταβολισμός μειώνεται από 5-7% για κάθε βαθμό πτώσης της θερμοκρασίας σώματος.<sup>13,14</sup>

**4.2.1. Τεκμηρίωση και ουσιάσεις.** Οι ΚΕΚ ήταν το πρώτο πεδίο εφαρμογής της υποθερμίας σε κλινικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε βαθιά θεραπευτική υποθερμία κάτω των  $30^{\circ}\text{C}$ .<sup>2</sup> Οι μελέτες εγκαταλείφθηκαν λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, των αβέβαιων αποτελεσμάτων αλλά και των προβλημάτων στην εφαρμογή της υποθερμίας.<sup>3-6</sup> Στις αρχές του 1980 αναζωπυρώθηκε το ενδιαφέρον για τη θεραπευτική υποθερμία όταν μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα στη νευρολογική έκβαση χρησιμοποιώντας ήπια υποθερμία αντί της βαθιάς υποθερμίας.<sup>7,8</sup> Από τις αρχές του 1993 έως και το 2007 δημοσιεύθηκαν 18 κλινικές μελέτες στις οποίες μελετήθηκε η επίδραση της ήπιας υποθερμίας στην ενδοκράνια πίεση, στη νευρολογική έκβαση και την επιβίωση των ασθενών (πίνακες 2, 3). Όλες οι μελέτες κατέδειξαν ότι η υποθερμία μείωσε την ενδοκράνια πίεση, αλλά τα αποτελέσματα ως προς την επι-

**Πίνακας 2.** Κλινικές μελέτες ασθενών με ΚΕΚ\*

Μελέτες	Αριθμός νοσοκομείων	n	Βάθος/διάρκεια υποθερμίας	Παρακολούθηση	Καλή νευρολογική έκβαση		P
					Υποθερμία (%)	Νορμοθερμία (%)	
Shiozaki <sup>95</sup> 1993	1	33	34 °C/48 ώρες	6 μήνες	38	6	<0,05
Clifton <sup>97</sup> 1993	1	46	32–33 °C/48 ώρες	3 μήνες	52	36	0,29
Marion <sup>100</sup> 1993	1	82	32–33 °C/24 ώρες	6 μήνες	56	33	0,05
Jiang <sup>98</sup> 2000	1	87	33–35 °C/3–14 ημέρες	1 χρόνο	46,5	27	<0,05
Shiozaki <sup>106</sup> 2001	11	91	34 °C/48 ώρες	3 μήνες	46	59	>0,99
Clifton <sup>104</sup> 2001	11	392	33 °C/48 ώρες	6 μήνες	43	43	0,99
Gal <sup>108</sup> 2002	1	30	34 °C/72 ώρες	6 μήνες	87	47	0,08
Zhi <sup>105</sup> 2003	1	396	32–35 °C/1–7 ημέρες	6 μήνες	62	38	<0,05
Qiu <sup>110</sup> 2005	1	86	33–35 °C/3–5 ημέρες	2 χρόνια	65	37	<0,05
Qiu <sup>109</sup> 2007	1	80	33–35 °C/4 ημέρες	1 χρόνο	70	48	<0,05

\*ΚΕΚ: Κρανιοεγκεφαλική κάκωση

**Πίνακας 3.** Η επίδραση της υποθερμίας στην ICP\* ασθενών με ΚΕΚ\*\*

Μελέτες (έτος)	RCT	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια υποθερμίας	Αποτέλεσμα στην ICP
Shiozaki <sup>95</sup> 1993	Ναι	33	48 ώρες	↓
Clifton <sup>97</sup> 1993	Ναι	46	48 ώρες	Καμία αλλαγή
Metz <sup>102</sup> 1996	Όχι	10	25 ώρες	↓
Marion <sup>99</sup> 1997	Ναι	82	24 ώρες	↓
Nara <sup>111</sup> 1998	Όχι	23	48 ώρες	↓
Tateishi <sup>96</sup> 1998	Όχι	9	6 ημέρες	↓
Clifton <sup>104</sup> 2001	Ναι	392	48 ώρες	↓
Takahashi <sup>112</sup> 2000	Όχι	9	3–21 ημέρες	↓
Jiang <sup>98</sup> 2000	Ναι	87	3–14 ημέρες	↓
Polderman <sup>103</sup> 2002	Όχι	136	24 ώρες–21 ημέρες	↓
Biswas <sup>107</sup> 2002	Ναι	21	48 ώρες	↓
Gal <sup>108</sup> 2002	Ναι	30	72 ώρες	↓
Tokutomi <sup>101</sup> 2003	Όχι	31	48–72 ώρες	↓
Zhi <sup>105</sup> 2003	Ναι	396	1–7 ημέρες	↓
Qiu <sup>110</sup> 2005	Ναι	86	3–5 ημέρες	↓
Qiu <sup>109</sup> 2007	Ναι	80	4 ημέρες	↓

\* ICP: Ενδοκράνια πίεση

\*\* ΚΕΚ: Κρανιοεγκεφαλική κάκωση

RCT: Τυχειοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου

βίωση και τη νευρολογική έκβαση των ασθενών ήταν αντικρουόμενα.<sup>95–112</sup>

Η μετα-ανάλυση αυτών των μελετών έδειξε σημαντική νευρολογική βελτίωση σε υποομάδες ασθενών με αρχική κλίμακα Γλασκώβης 5–8, σε αντίθεση με τους ασθενείς των οποίων η αρχική κλίμακα Γλασκώβης ήταν 3–4. Στις μελέτες όπου η υποθερμία διατηρήθηκε για περισσότερο από 48 ώρες οι ασθενείς παρουσίασαν σαφώς

βελτίωση της νευρολογικής τους εικόνας.<sup>75,113–116</sup>

Σημαντική νευρολογική βελτίωση και μείωση της θνησιμότητας από τη χρήση της υποθερμίας παρατηρήθηκε μόνο στις μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε κέντρα που είχαν εμπειρία στην εφαρμογή της υποθερμίας.<sup>75</sup>

Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των πειραματικών ερευνών, σε τυχειοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες και σε μεγάλο αριθμό μη τυχαιο-

ποημένων μελετών, το 2007 το Brain Trauma Foundation<sup>12</sup> δημοσίευσε συστάσεις για την εφαρμογή της ήπιας υποθερμίας, ως προφυλακτικής θεραπευτικής αγωγής στους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση:

**Class I:** εφαρμογή υποθερμίας στις ΚΕΚ για μείωση της ενδοκράνιας πίεσης (ICP).

Η εισαγωγή στην υποθερμία να γίνεται όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την ΚΕΚ, για 48 ώρες σε θερμοκρασία στόχο 32–35 °C και αργή επαναθέρμανση έως και 24 ώρες.

**Class IIa:** Εφαρμογή υποθερμίας για ΚΕΚ και πυρετό.

Ο πυρετός πρέπει να ελέγχεται για τις πρώτες 48 ώρες τουλάχιστον, διατηρώντας τον ασθενή νορμοθερμικό.

**Class IIa:** Εφαρμογή υποθερμίας για περισσότερες από 48 ώρες, χρήση καθετήρα μέτρησης της ICP και σταδιακή επαναθέρμανση έως 24 ώρες.

Η εφαρμογή της υποθερμίας θα πρέπει να γίνεται στις ΜΕΘ που διαθέτουν εμπειρία στη χρήση της υποθερμίας.

Στη δική μας ΜΕΘ εφαρμόζουμε ήπια προφυλακτική υποθερμία από το 2007 σε όλους τους ασθενείς με ΚΕΚ και κλίμακα Γλασκώβης μικρότερη του 8, με θερμοκρασία στόχο τους 34–35,9 °C, με πρωτόκολλο ταχείας εισαγωγής στην υποθερμία, διάρκεια εφαρμογής μεγαλύτερης των 72 ωρών και επαναθέρμανση σε 24 ώρες. Στους ασθενείς που δεν πληρούν αυτά τα κριτήρια αλλά εμφανίζουν πυρετό, εφαρμόζουμε νορμοθερμία με θερμοκρασία στόχο τους 36,5 °C.

#### 4.3. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Είναι γνωστό ότι το 20% των ασθενών με οξεία ηπατική ανεπάρκεια πεθαίνουν εξαιτίας της αυξημένης ICP, ενώ περιμένουν για μεταμόσχευση. Μετά τη διαπίστωση ότι η εφαρμογή υποθερμίας στις ΚΕΚ μειώνει την ICP, ορισμένοι ερευνητές άρχισαν να χρησιμοποιούν την εφαρμογή ήπιας υποθερμίας σε κωματώδεις ασθενείς που βρίσκονταν σε λίστα μεταμόσχευσης, προσπαθώντας να μειώσουν την ICP.

**4.3.1. Τεκμηρίωση και συστάσεις.** Το 2004, οι Jalan et al<sup>117</sup> εφάρμοσε ήπια υποθερμία σε 14 ασθενείς

με αυξημένη ICP που δεν ανταποκρινόταν στη συνηθισμένη θεραπεία. Χρησιμοποίησαν θερμοκρασία στόχο 32–33 °C για 10–118 ώρες και πέτυχαν μέση μείωση της ICP από 36,5 mmHg σε 16,3 mmHg. Οι 13 ασθενείς από τους 14 ήταν σε θέση να δεχτούν τη μεταμόσχευση και ανάρρωσαν πλήρως χωρίς καμία νευρολογική βλάβη. Το 2005, οι Vaguerto et al<sup>118</sup> περιέγραψε το μηχανισμό με τον οποίο η υποθερμία περιορίζει τη μεταφορά της αμμωνίας στον εγκέφαλο.

Το 2007 το US Acute Liver Failure Study Group δημοσίευσε συστάσεις και ομοφωνίες: παρακολούθηση και έλεγχος της ICP για όλους του ασθενείς που δύναται να μεταμοσχευθούν. Για την υποθερμία παρατήρησε τα εξής: η χρήση της ήπιας υποθερμίας φαίνεται να αποτελεί γέφυρα για τη μεταμόσχευση.<sup>119</sup>

#### 4.4. Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής υποθερμίας στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν έχει ακόμα αποδειχθεί από τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες.<sup>120,121</sup> Από τα πειράματα με ζώα γνωρίζουμε ότι η εισαγωγή της υποθερμίας πρέπει να γίνει σε λιγότερο από 1 ώρα για την εστιακή ισχαιμία και σε λιγότερο από 2 ώρες για τη σφαιρική ισχαιμία για να έχουμε σαφή νευρολογική βελτίωση.<sup>77</sup>

**4.4.1. Τεκμηρίωση και συστάσεις.** Στις κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε η υποθερμία, το χρονικό παράθυρο από το συμβάν του εγκεφαλικού επεισοδίου μέχρι την εφαρμογή της, ήταν περίπου 22±9 ώρες και ο χρόνος που χρειάστηκε για την επίτευξη της θερμοκρασίας στόχου των 33 °C, ήταν περίπου 6,5 ώρες (3,5–11 ώρες). Στις περισσότερες μελέτες ο χρόνος διατήρησης των ασθενών σε υποθερμία ήταν κατά μέσο όρο 24 με 72 ώρες. Σε όλες τις μελέτες ο αριθμός των ασθενών ήταν αρκετά μικρός. Σε όλους τους ασθενείς η υποθερμία μείωσε την ICP, εμφάνισαν όμως μεγάλο αριθμό επιπλοκών: θρομβοπενία 70%, βραδυκαρδία 62%, πνευμονία 48% και αντανάκλαστική αύξηση της ICP 30% κατά τη φάση της επαναθέρμανσης. Η θνησιμότητα ήταν αυξημένη και παρουσιάστηκε κατά την επαναθέρμανση των ασθενών.<sup>122–125</sup> Η αντανάκλαστική αύξηση της ICP κατά τη φάση της επαναθέρμαν-

σης εμφανίστηκε σε όλους τους ασθενείς στους οποίους έγινε ταχεία επαναθέρμανση. Ο ρυθμός της επαναθέρμανσης φαίνεται να είναι το σημαντικότερο σημείο στην εφαρμογή της ήπιας υποθερμίας στους ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Παραμένει λοιπόν προς έρευνα πώς η υποθερμία πρέπει να εφαρμόζεται στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η επαναθέρμανση των ασθενών πρέπει να είναι σταδιακή και σε διάρκεια όχι μικρότερη από 24 ώρες.<sup>77,114,126,127</sup>

Τα υπάρχοντα δεδομένα ΔΕΝ είναι αρκετά για τη χρήση της υποθερμίας στην αντιμετώπιση των ασθενών μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Το 2007, η American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council δημοσίευσε συστάσεις, αλλά μόνο για τον έλεγχο του πυρετού και όχι για τη χρήση υποθερμίας:

Class I: άμεση αντιμετώπιση του πυρετού και διατήρηση του ασθενή με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, νορμοθερμικού.<sup>128</sup>

#### 4.5. Πυρετός μετά από νευρολογική βλάβη

Η εμφάνιση πυρετού σε ασθενείς της ΜΕΘ με νευρολογική βλάβη είναι πολύ συχνό φαινόμενο. Ο Polderman<sup>129</sup> αναφέρει πως η συχνότητα εμφάνισης πυρετού σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία είναι 73%, με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία 91%, με κρανιοεγκεφαλική κάκωση 68% και με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο 61%. Όπως έχουμε αναφέρει, ακόμη και στα υγιή άτομα η θερμοκρασία του εγκεφάλου είναι υψηλότερη από τη θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος. Αυτή η διαφορά αυξάνει μέχρι και 3 °C στους ασθενείς με νευρολογική βλάβη.<sup>59-64</sup> Στους ασθενείς που εμφανίζουν και πυρετό η ενδοεγκεφαλική υπερθερμία αυξάνει τη νευρολογική βλάβη και επιταχύνει το νευροτοξικό καταρράκτη οδηγώντας στο θάνατο των εγκεφαλικών νευρώνων.<sup>75</sup>

4.5.1. *Τεκμηρίωση και συστάσεις.* Έχουν δημοσιευτεί αρκετές μελέτες που αποδεικνύουν την κακή νευρολογική έκβαση και την αυξημένη θνητότητα των ασθενών που εμφάνισαν πυρετό, ανεξαρτήτου αιτιολογίας στα πρώτα εικοσιτετράωρα από την εκδήλωση της νευρολογικής τους βλάβης.<sup>130,131,65-69</sup> Η υπερθερμία, στον

τραυματισμένο εγκεφαλικό ιστό, διευκολύνει την εξέλιξη της ζώνης πενούμπρα σε εμφραγματική περιοχή και οδηγεί σε νέκρωση των εγκεφαλικών νευρώνων.<sup>115</sup> Αρκετοί ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο πυρετός σε ασθενείς με νευρολογική βλάβη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την κακή νευρολογική έκβαση αυτών των ασθενών.<sup>69-73</sup>

Συνιστάται λοιπόν η άμεση αντιμετώπιση του πυρετού ή η πρόληψή του σε όλους τους ασθενείς με νευρολογική βλάβη, διατηρώντας τον ασθενή νορμοθερμικό, και σε αυτούς τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια, τη χρήση ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας 33–34 °C για 24–48 ώρες και σταδιακή επαναθέρμανση σε 24ώρες.<sup>12,128</sup>

#### 4.6. Νεογνική υποξική-Ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια

Η Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια (ΥΙΕ) είναι αποτέλεσμα της περιγεννητικής ασφυξίας. Παραμένει μια σοβαρή παθολογική κατάσταση στις ανεπτυγμένες χώρες και είναι η κύρια αιτία θνητότητας και νευρολογικής νοσηρότητας κατά την περιγεννητική περίοδο, η οποία είναι κρίσιμη για την εξέλιξη και την ποιότητα ζωής του ανθρώπου, προκαλώντας νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

Αιτία της περιγεννητικής ασφυξίας είναι η πλακουντιακή ανεπάρκεια κατά τον τοκετό ή πριν τον τοκετό. Εξαιτίας του ισχαιμικού μηχανισμού που λαμβάνει χώρα, πολλοί ερευνητές χρησιμοποίησαν την ήπια υποθερμία ως θεραπευτικό μέσο προστασίας του εγκεφαλικού ιστού.

4.6.1. *Τεκμηρίωση και συστάσεις.* Η κλινική μελέτη των Rutherford et al<sup>132</sup> το 2005, έδειξε βελτίωση των αποτελεσμάτων της MRI στα νεογνά που υποβλήθηκαν σε ήπια θεραπευτική υποθερμία για 48–72 ώρες, μόνο όμως σε εκείνα τα νεογνά με μέτρια και όχι σοβαρή ΥΙΕ.

Το 2005 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων κλινικών μελετών που κατέδειξαν σημαντική νευρολογική βελτίωση των νεογνών που υποβλήθηκαν σε ήπια υποθερμία. Στη μελέτη των Shankaran et al<sup>133</sup> μελετήθηκαν 208 νεογνά. Θνητότητα ή μέτρια ανικανότητα εμφάνισε το 44% των νεογνών στην ομάδα της υποθερμίας,

έναντι 62% της ομάδας της νορμοθερμίας. Ενώ στην κλινική μελέτη των Eicher et al<sup>134</sup> θνητότητα ή σοβαρή ανικανότητα εμφάνισε το 52% των νεογνών της ομάδας της υποθερμίας, έναντι 84% των νεογνών της ομάδας της νορμοθερμίας.

Οι μελέτες των Wyatt et al<sup>135</sup> το 2007 και Gunn et al<sup>136</sup> το 2008 επιβεβαίωσαν τη σημαντική νευρολογική βελτίωση των νεογνών με μέτρια ΥΙΕ που υποβλήθηκαν σε ήπια υποθερμία. Το 2007 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Jacobs et al,<sup>137</sup> από 8 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, η οποία κατέδειξε ξεκάθαρα την προστατευτική επίδραση της ήπιας υποθερμίας σε νεογνά με μετρίου βαθμού ΥΙΕ έως τους 18 μήνες μετά τη γέννησή τους. Ενώ για τα νεογνά με σοβαρού βαθμού ΥΙΕ δεν υπήρξε καμία διαφορά στη νευρολογική τους έκβαση σε σύγκριση με την ομάδα της νορμοθερμίας.<sup>138,139</sup>

Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των πειραματικών ερευνών σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες και σε μεγάλο αριθμό μη τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, το National Institute of Child Health και το Human Development Workshop εξέδωσαν συστάσεις:

Class I: εφαρμογή ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας σε νεογέννητα με μετρίου βαθμού ΥΙΕ, σε θερμοκρασία στόχο 33–34 °C και διατήρηση για 48–72 ώρες.<sup>140</sup>

#### 4.7. Διεγχειρητική υποθερμία

Η νευροπροστατευτική δράση της ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας, διερευνήθηκε για αρκετά χρόνια σε αρκετές κλινικές μελέτες που αφορούσαν σε επεμβάσεις για θωρακο-κοιλιακά ανευρύσματα, ενδοεγκεφαλικά ανευρύσματα, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά και κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας και αγγειοπλαστικής μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>141–151</sup> Σε όλες τις μελέτες δεν υπήρξε διαφορά στη νευρολογική έκβαση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ήπια υποθερμία έναντι αυτών που παρέμειναν νορμοθερμικοί.

Για την προστασία του νωτιαίου μυελού μετά από τραυματικές κακώσεις της σπονδυλικής στήλης, πραγματοποιήθηκε μεγάλος αριθμός πειραματικών και κλινικών μελετών εφαρμόζοντας

ήπια υποθερμία,<sup>152–157</sup> αλλά το Joint Section on Disorders of the Spine of the American Association of Neurological Surgeons και το Congress of Neurological Surgeons ανακοίνωσε ότι από τα μέχρι σήμερα επιστημονικά δεδομένα δεν μπορεί να προταθεί σύσταση υπέρ ή ενάντια της χρήσης της θεραπευτικής υποθερμίας.<sup>158</sup>

## 5. Συμπεράσματα

Στην αρχαιότητα ο Ιπποκράτης, αλλά και στις αρχές του 19ου αιώνα ο Baron Larrey, χρησιμοποίησαν εμπειρικά την υποθερμία ως θεραπευτική μέθοδο. Σήμερα, η ξεκάθαρη προστατευτική επίδραση της ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας στη νευρολογική έκβαση των ασθενών με διάφορες νευρολογικές παθήσεις στηρίζεται στα αποτελέσματα πειραματικών ερευνών, τυχαίοποιημένων πολυκεντρικών μελετών, αλλά και σε μεγάλο αριθμό μη τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών.

Αποτελεί ισχυρή ένδειξη και σύσταση από το ALS Task Force του ILCOR Class IIa, η εφαρμογή ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας σε κωματώδεις ασθενείς μετά από εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής. Για τους ασθενείς με ΚΕΚ, τα αποτελέσματα όλων των μελετών κατέδειξαν ξεκάθαρα ότι η εφαρμογή ήπιας υποθερμίας μείωσε την ενδοκράνια πίεση, αλλά ως προς την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση των ασθενών, τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα. Το Brain Trauma Foundation δημοσίευσε σύσταση Class I: εφαρμογή υποθερμίας για τη μείωση της ICP και Class IIa: εφαρμογή υποθερμίας έλεγχο του πυρετού σε ασθενείς με ΚΕΚ και πυρετό.

Για τη νεογνική ΥΙΕ, τα αποτελέσματα 8 τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών αποτελούν ισχυρή σύσταση από το Joint Section on Disorders of the Spine of the American Association of Neurological Surgeons και το Congress of Neurological Surgeons, Class I: για την εφαρμογή ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας σε νεογέννητα με μετρίου βαθμού ΥΙΕ.

Περισσότερες όμως τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες θα χρειαστούν για να καθορίσουν τα δυνητικά ευεργετικά αποτελέσματα της εφαρμογής ήπιας θεραπευτικής υποθερμίας, στη νευρολογι-

κή έκβαση των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κακώσεις ωτιαίου μυελού, αλλά και σε επεμβάσεις που αφορούν σε θωρακο-κοιλιακά ανeurύσματα, εν-

δοεγκεφαλικά ανeurύσματα, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά και κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας και αγγειοπλαστικής μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

### Βιβλιογραφία

- Hanania NA, Zimmerman JL. Accidental hypothermia. *Crit Care Clin* 1999, 15:235–249
- Fay T. Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Assoc Res Nerv Ment Dis Proc* 1945, 24:611–619
- Rosomoff HL. Protective effects of hypothermia against pathologic processes of the nervous system. *Ann NY Acad Sci* 1959, 80:475–486
- Rosomoff HL, Safar P. Management of the comatose patient. *Clin Anesth* 1965, 1:244–258
- Lazorthes G, Campan L. Moderate hypothermia in the treatment of head injuries. *Clin Neurosurg* 1964, 12:293–299
- Hamby WB. Intracranial surgery for aneurysm: effect of hypothermia upon survival. *J Neurosurg* 1963, 20:41–45
- Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG et al. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991, 11:114–121
- Dixon CE, Markgraf CG, Angileri F. Protective effects of moderate hypothermia on behavioural deficits but not necrotic cavitation following cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma* 1998, 15:95–103
- The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002, 346:549–556
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002, 346:557–563
- Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *ALS Task Force, Resuscitation* 2003, 57:231–235
- Brain Trauma Foundation et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 3rd ed. *J Neurotrauma* 2007, Suppl 1:S26–S31
- Milde LN. Clinical use of mild hypothermia for brain protection: a dream revisited. *Neurosurg Anesth* 1992, 4: 211–215
- Small DL, Morley P, Buchan AM. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis* 1999, 42:185–207
- Xu L, Yenari MA, Steinberg GK et al. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons *in vitro* early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002, 22:21–28
- Ning XH, Chen SH, Xu CS et al. Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *J Appl Physiol* 2002, 92:2200–2207
- Verweij GH, Muizelaar PJ, Vinas FC. Hyperacute measurement of intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, jugular venous oxygen saturation, and laser Doppler flowmetry, before and during removal of traumatic acute subdural hematoma. *J Neurosurg* 2001, 95:569–572
- Bullock R, Zauner A, Woodward JJ et al. Factors affecting excitatory amino acids release following severe human head injury. *J Neurosurg* 1998, 89:507–518
- Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Neurosurg* 1998, 89:971–982
- McIntosh TK, Smith DH, Meaney DF et al. Neuropathological sequelae of traumatic brain injury: Relationship to neurochemical and biomechanical mechanisms. *Lab Invest* 1996, 74:315–342
- Siesjo BK, Bengtsson F, Grampp W et al. Calcium, excitotoxins, and neuronal death in brain. *Ann NY Acad Sci* 1989, 568:234–251
- Auer RN. Non-pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. *Ann NY Acad Sci* 2001, 939:271–282
- Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma—different etiologies yet similar mechanisms: Neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 2002, 39:55–73
- Hall ED. Free radicals in stroke. In: Miller LP (ed) *Stroke therapy: basic, preclinical and clinical directions*. New York, Wiley Liss, 1999:245–270
- Globus MY, Busto R, Lin B et al. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: Effects of intra-ischemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1995, 65:1250–1256
- Dempsey RJ, Combs DJ, Maley ME et al. Moderate hypothermia reduces postischemic edema development and leukotriene production. *Neurosurgery* 1987, 21:177–181
- Globus MY, Alonso O, Dietrich WD et al. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995, 65:1704–1711
- Baker AJ, Zornow MH, Grafe MR et al. Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentrations in rabbits. *Stroke* 1991, 22:666–673
- Busto R, Globus MY, Dietrich WD et al. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989, 20:904–910
- Kaibara T, Sutherland GR, Colbourne F et al. Hypothermia: Depression of tricarboxylic acid cycle flux and evidence for pentose phosphate shunt upregulation. *J Neurosurg* 1999, 90:339–347
- Takata K, Takeda Y, Morita K. Effects of hypothermia for a short period on histological outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2005, 33:1340–1345

32. Hickey RW, Ferimer H, Alexander HL et al. Delayed, spontaneous hypothermia reduces neuronal damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2000, 28:3511–3516
33. Colbourne F, Li H, Buchan AM. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999, 19:742–749
34. Sterz F, Safar P, Tisherman S et al. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med* 1991, 19:379–389
35. Safar P, Xiao F, Radovsky A et al. Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke* 1996, 27:105–113
36. Kollmar R, Schabitz WR, Heiland S et al. Neuroprotective effect of delayed moderate hypothermia after focal cerebral ischemia: an MRI study. *Stroke* 2002, 33:1899–1904
37. Jiang JY, Liang YM, Luo QZ et al. Effect of mild hypothermia on brain dialysate lactate after fluid percussion brain injury in rodents. *Neurosurgery* 2004, 54:713–717
38. Chatauret N, Rose C, Therrien G et al. Mild hypothermia prevents cerebral edema and CSF lactate accumulation in acute liver failure. *Metab Brain Dis* 2001, 16:95–102
39. Ding D, Moskowitz SI, Li R et al. Acidosis induces necrosis and apoptosis of cultured hippocampal neurons. *Exp Neurol* 2000, 162:1–12
40. Natale JA, D'Alecy LG. Protection from cerebral ischemia by brain cooling without reduced lactate accumulation in dogs. *Stroke* 1989, 20:770–777
41. Amess PN, Penrice J, Cady EB et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia ischemia reduces the delayed rise in cerebral lactate in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1997, 41:803–808
42. Vejchapipat P, Proctor E, Ramsay A et al. Intestinal energy metabolism after ischemia-reperfusion: Effects of moderate hypothermia and perfluorocarbons. *J Pediatr Surg* 2002, 37:786–790
43. Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W et al. Closed head injury—an inflammatory disease? *Brain Res Brain Res Rev* 2005, 48:388–439
44. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999, 22:391–397
45. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF et al. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care* 2002, 8:101–105
46. Patel HC, Boutin H, Allan SM. Interleukin-1 in the brain: mechanisms of action in acute neurodegeneration. *Ann NY Acad Sci* 2003, 992:39–47
47. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H et al. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 2002, 30:1499–1502
48. Suehiro E, Fujisawa H, Akimura T et al. Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: influence of hypothermic therapy. *J Neurotrauma* 2004, 21:1706–1711
49. Dietrich WD, Chatzipanteli K, Vitarbo E et al. The role of inflammatory processes in the pathophysiology and treatment of brain and spinal cord trauma. *Acta Neurochir Suppl* 2004, 89:69–74
50. Aibiki M, Maekawa S, Ogura S et al. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotraum* 1999, 16:225–232
51. Ischiropoulos H, Zhu L, Chen J et al. Peroxynitrite-mediated tyrosine nitration catalyzed by superoxide dismutase. *Arch Biochem Biophys* 1992, 298:431–437
52. Schwab JM, Beschorner R, Meyermann R et al. Persistent accumulation of cyclooxygenase-1-expressing microglial cells and macrophages and transient upregulation by endothelium in human brain injury. *J Neurosurg* 2002, 96:892–899
53. Novack TA, Dillon MC, Jackson WT. Neurochemical mechanisms in brain injury and treatment: a review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996, 18:685–706
54. Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 2001, 95:933–938
55. Kinoshita K, Chatzipanteli K, Alonso OF et al. The effect of brain temperature on haemoglobin extravasation after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2002, 97:945–953
56. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet* 2000, 356:923–929
57. Polderman KH, Ely EW, Badr AE et al. Induced hypothermia in traumatic brain injury: considering the conflicting results of meta-analyses and moving forward. *Intens Care Med* 2004, 30:1860–1864
58. Stocchetti N, Colombo A, Ortolano F et al. Time course of intracranial hypertension after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007, 24:1339–1346
59. Nybo L, Secher NH, Nielsen B. Inadequate heat release from the human brain during prolonged exercise with hyperthermia. *J Physiol* 2002, 545:697–704
60. Crowder CM, Tempelhoff R, Theard MA et al. Jugular bulb temperature: comparison with brain surface and core temperatures in neurosurgical patients during mild hypothermia. *J Neurosurg* 1996, 85:98–103
61. Mellergard P, Nordstrom CH. Intracerebral temperature in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1991, 28:709–713
62. McIlvoy L. Comparison of brain temperature to core temperature: a review of the literature. *J Neurosci Nurs* 2004, 36:23–31
63. Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M et al. Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients. *Crit Care Med* 1998, 26:562–567
64. Childs C, Vail A, Protheroe R et al. Differences between brain and rectal temperatures during routine critical care of patients with severe traumatic brain injury. *Anaesthesia* 2005, 60:759–765
65. Albrecht RF 2nd, Wass CT, Lanier WL. Uncontrolled hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000, 47:850–855
66. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000, 54:354–361
67. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM et al. Body temperature in acute stroke: relations to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996, 347:422–425
68. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: Metaanalysis of studies on patients. *Stroke* 2000, 31:410–414
69. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H et al. Induced hyperthermia exacerbates neurologic neuronal histologic

- damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2003, 31:531–535
70. Zeiner A, Holzer M, Sterz F et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001, 161:2007–2012
  71. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM et al. The importance of brain temperature in patients after severe head injury: Relationship to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow and outcome. *J Neurotrauma* 2002, 19:559–571
  72. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke* 1995, 26: 2040–2043
  73. Castillo J, Davalos A, Marrugat J et al. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998, 29:2455–2460
  74. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM et al. Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol Res* 2002, 24:161–168
  75. Polderman KH. Mechanism of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009, 37: S186–S202
  76. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD et al. Uncontrolled hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000, 47:850–855
  77. Polderman K. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intens Care Med* 2004, 30:556–575
  78. Bernard SA. Outcome from prehospital cardiac arrest in Melbourne, Australia. *Emerg Med* 1998, 10:25–29
  79. Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr* 2000, 12:111–115
  80. Hammer MD, Krieger DW. Hypothermia for acute ischemic stroke: not just another neuroprotectant. *Neurologist* 2003, 9:280–289
  81. Quipones-Hinojosa A, Malek JY, Ames A 3rd et al. Metabolic effects of hypothermia and its neuroprotective effects on the recovery of metabolic and electrophysiological function in the ischemic retina *in vitro*. *Neurosurgery* 2003, 52:1178–1186
  82. Fujisawa H, Koizumi H, Ito H et al. Effects of mild hypothermia on the cortical release of excitatory amino acids and nitric oxide synthesis following hypoxia. *J Neurotrauma* 1999, 16:1083–1093
  83. Kvrivishvili G. Glycine and neuroprotective effect of hypothermia in hypoxic-ischemic brain damage. *Neuroreport* 2002, 13:1995–2000
  84. Safar P, Behringer W, Bottiger BW et al. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med* 2002, 30(Suppl 4):S140–S144
  85. Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ et al. Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 2002, 88:188–192
  86. Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. *Stroke* 2003, 34:214–223
  87. Howes D, Green R, Gray S et al. Evidence for the use of hypothermia after cardiac arrest. *Can J Emerg Med* 2006, 8:109–115
  88. Nolan JP, Deakin CD, Soar J et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005: Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005, 67:S39–S86
  89. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005, 112(Suppl 24):IV1–IV203
  90. Idrissi S, Corne L, Ebinger G et al. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001, 51:275–281
  91. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005, 33:414–418
  92. Chio CC, Kuo JR, Hsiao SH et al. Effect of brain cooling on brain ischemia and damage markers after fluid percussion brain injury in rats. *Shock* 2007, 28: 284–290
  93. Tokutomi T, Miyagi T, Takeuchi Y et al. Effect of 35 degrees C hypothermia on intracranial pressure and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2009, 66:166–173
  94. Dalton WD, Bulloch MR, Kochanek PM. Hypothermia issue: therapeutic hypothermia is promising strategy to minimize tissue damage after brain and spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2009, 26: 297–469
  95. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 1993, 79:363–386
  96. Tateishi A, Soejima Y, Taira Y et al. Feasibility of the titration method of mild hypothermia in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1998, 42:1065–1069
  97. Clifton GL, Allen S, Barrsdale P et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 1993, 10:263–271
  98. Jiang JY, Yu MK, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg* 2000, 93:546–549
  99. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997, 336:540–546
  100. Marion DW, Obrist WD, Carlier PM et al. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J Neurosurg* 1993, 79:354–362
  101. Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T et al. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery* 2003, 52:102–111
  102. Metz C, Holzschuh M, Bein T et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg* 1996, 85:533–541
  103. Polderman KH, Tjong TJR, Peerdeman SM et al. Effects of artificially induced hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe traumatic head injury. *Intens Care Med* 2002, 28:1563–1567
  104. Clifton GL, Miller ER, Choi SC et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001, 344:556–563

105. Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 2003, 59:381–385
106. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M et al. A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. *J Neurosurg* 2001, 94:50–54
107. Biswas AK, Bruce DA, Sklar FH et al. Treatment of acute traumatic brain injury in children with moderate hypothermia improves intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2002, 30:2742–2751
108. Gal R, Cundrle I, Zimova I et al. Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2002, 104:318–321
109. Qiu W, Zhang Y, Sheng H et al. Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care* 2007, 22:229–235
110. Qiu WS, Liu WG, Sheng H et al. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chin J Traumatol* 2005, 8:27–32
111. Nara I, Shiogai T, Hara M et al. Comparative effects of hypothermia, barbiturate, and osmotherapy for cerebral oxygen metabolism, intracranial pressure, and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Acta Neurochir* 1998, 71(Suppl):22–26
112. Takahashi I, Kitahara T, Endo M et al. Clinical analysis of hypothermia in children with severe head injury. *No Shinkei Geka* 2000, 28:983–989
113. Jiang JY. Clinical study of mild hypothermia treatment for severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009, 26:399–406
114. Marion D, Bullock MR. Current and future role of therapeutic hypothermia. *J Neurotrauma* 2009, 26:455–467
115. Grande PO, Reinstrup P, Romner B. Active cooling in traumatic brain-injured patients: a questionable therapy? *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, 53:1233–1238
116. Polderman KH, Ingeborg H. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009, 37:1101–1120
117. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE et al. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004, 127:1338–1346
118. Vaquero J, Rose C, Butterworth RF. Keeping cool in acute liver failure: rationale for the use of mild hypothermia. *J Hepatol* 2005, 43:1067–1077
119. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T et al. The acute liver failure study group. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the US Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007, 35:2498–2508
120. Konstas AA, Choi JH, Pile-Spellman J. Neuroprotection for ischemic stroke using hypothermia. *Neurocrit Care* 2006, 4:168–178
121. Den Hertog H, Van Der Worp B, Van Gemert M et al. Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke. *Expert Rev Neurother* 2007, 7:155–164
122. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J et al. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001, 32:2033–2035
123. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 2004, 63:312–317
124. Els T, Oehm E, Voigt S et al. Safety and therapeutic benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006, 21:79–85
125. Jian S, Yongming Q, Zhihua C et al. Feasibility and safety of moderate hypothermia after acute ischemic stroke. *Int J Dev Neurosci* 2003, 21:353–356
126. Berger C, Xia F, Kohrmann M et al. Hypothermia in acute stroke –slow versus fast rewarming– an experimental study in rats. *Exp Neurol* 2007, 204:131–137
127. Povlishock JT, Wei EP. Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009, 26:333–340
128. Broderick J, Connolly S, Feldmann E et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007, 38:2001–2023
129. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008, 371:1955–1969
130. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 1998, 29:529–534
131. Mayer SA, Commichau C, Scarmeas N et al. Clinical trial of an air-circulating cooling blanket for fever control in critically ill neurologic patients. *Neurology* 2000, 56:292–298
132. Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A et al. Hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2005, 116:1001–1006
133. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005, 353:1574–1584
134. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005, 32:18–24
135. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY et al. Cool Cap Study Group. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007, 119:912–921
136. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A et al. Cool Cap Study Group. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2008, 152:55–58
137. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* CD 003311
138. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet? *BMC Pediatrics* 2007, 7:30
139. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007, 161:951–958

140. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006, 91:F127–F131
141. Gudbjartsson T, Mathur M, Mihaljevic T et al. Hypothermic Circulatory Arrest for the Surgical Treatment of Complicated Adult Coarctation of the Aorta. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:849–851
142. Boti ET, Gonzalez IM, Bahamonde JA et al. Deep hypothermia and circulatory arrest for surgery of high extracranial internal carotid aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2005, 79:1767–1769
143. Kunihara T, Grün T, Aicher D et al. Hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for neurologic morbidity in aortic surgery: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005, 130:712–718
144. Patel HJ, Shillingford MS, Mihalik S et al. Resection of the descending thoracic aorta: outcomes after use of hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2006, 82:90–95
145. Visconti KJ, Rimmer D, Gauvreau K et al. Regional low-flow perfusion versus circulatory arrest in neonates: one-year neurodevelopmental outcome. *Ann Thorac Surg* 2006, 82:2207–22011
146. Fehrenbacher JW, Hart DW, Huddleston E et al. Optimal end-organ protection for thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair using deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2007, 83:1041–1046
147. Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ et al. A randomized clinical trial of regional cerebral perfusion versus deep hypothermic circulatory arrest: outcomes for infants with functional single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, 133:880–887
148. Huang H, Wang W, Zhu D. Moderate hypothermia with low flow rate cardiopulmonary bypass used in surgeries for congenital heart defects. *Asaio J* 2007, 53:684–686
149. Ly HQ, Denault A, Dupuis J et al. A pilot study: the Noninvasive Surface Cooling Thermoregulatory System for Mild Hypothermia Induction in Acute Myocardial Infarction (the NICAMI Study). *Am Heart J* 2005, 150:933
150. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC. Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005, 352:135–145
151. Boodhwani M, Rubens F, Wozny D et al. Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, 134:1443–1450
152. Inamasu J, Nakamura Y, Ichikizaki K. Induced hypothermia in experimental traumatic spinal cord injury: an update. *J Neurol Sci* 2003, 209:55–60
153. Yu CG, Jimenez O, Marcillo AE et al. Beneficial effects of modest systemic hypothermia on locomotor function and histopathological damage following contusion-induced spinal cord injury in rats. *J Neurosurg* 2000, 93:85–93
154. Shibuya S, Miyamoto O, Janjua NA et al. Post-traumatic moderate systemic hypothermia reduces TUNEL positive cells following spinal cord injury in rat. *Spinal Cord* 2004, 42:29–34
155. Tetik O, Islamoğlu F, Göncü T et al. Reduction of spinal cord injury with pentobarbital and hypothermia in a rabbit model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002, 24:540–544
156. Bernard S. New indications for the use of therapeutic hypothermia. *Crit Care* 2004, 8:E1
157. Fehlings MG, Baptiste DC. Current status of clinical trials for acute spinal cord injury. *Injury* 2005, 36(Suppl 2):B113–B122
158. Resnick DK, Kaiser MG, Fehlings M et al. Hypothermia and Human Spinal Cord Injury. Position Statement and Evidence Based Recommendations from the AANS/CNS Joint Section on Disorders of the Spine and the AANS/CNS Joint Section on Trauma. November, 2007. Available at :www.spinesection.org

Υποβλήθηκε 23.05.2010

Εγκρίθηκε 15.06.2010

## Λεγιονέλλα Ένα αναδυόμενο υδατογενές παθογόνο;

**A. Φράγκου, I. Αλαμάνος, A. Βανταράκης**

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η λεγιονέλλωση είναι μια λοιμώδης νόσος που αναγνωρίστηκε το δεύτερο μισό του 20ού αιώνα. Προκαλείται από το βακτήριο *Legionella* με πιο συχνά απομονωμένο το βακτήριο *Legionella pneumophila*. Η σοβαρότητα της νόσου ποικίλει από μια ήπια εμπύρετη νόσο (Pontiac fever) μέχρι σοβαρής μορφής πνευμονία (νόσος των λεγεωναριών) με σημαντική θνητότητα. Ομάδες υψηλού κινδύνου αποτελούν οι ηλικιωμένοι άνδρες, οι καπνιστές και οι ανοσοκατασταλμένοι. Το υδάτινο περιβάλλον αποτελεί την κυριότερη πηγή μόλυνσης. Η λεγιονέλλα έχει ανιχνευθεί σε πολλά διαφορετικά φυσικά και τεχνητά υδάτινα περιβάλλοντα όπως σε πύργους ψύξης, στο δίκτυο πόσιμου νερού, σε ξενοδοχεία, σε νοσοκομεία, σε σπίτια, σε υδατόλουτρα, σε εργοστάσια, σε πλοία, σε συστήματα αναπνευστικής υποστήριξης, σε σιντριβάνια. Επίσης, περίπου το 20% των περιστατικών λεγιονέλλωσης που αναφέρονται στην Ευρώπη συσχετίζονται με τα ταξίδια. Η λεγιονέλλα ανιχνεύεται ευρέως στο υδάτινο περιβάλλον και είναι απαραίτητος ο έλεγχος των δικτύων χρήσης ή της παροχής νερού για την πρόληψη της εμφάνισης επιδημιών της νόσου των λεγεωνάριων.

**Λέξεις ευρετηρίου** Λεγιονέλλα, υδατοσταγονίδια, επιδημιολογία, πνευμονία, νόσος λεγεωναριών.

*Αλληλογραφία:* A. Βανταράκης, Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα  
e-mail: avantar@med.upatras.gr

## Legionella An emerging aquatic pathogen?

**A. Fragkou, I. Alamanos, A. Vantarakis**

Department of Public Health, Medical School, University of Patras, Patra, Greece

**ABSTRACT** Legionellosis is an infectious disease that emerged in the second half of the 20th century. It is caused by *Legionella pneumophila* and other related bacteria. The severity of Legionellosis varies from mild febrile illness (Pontiac fever) to a potentially fatal form of pneumonia (Legionnaires' disease). It principally affects those who are susceptible due to age, smoking and immunosuppression. Water is the major natural reservoir for legionellae. The bacteria are detected in many different natural and artificial aquatic environments such as cooling towers, water systems in hotels, hospitals, homes, spa, factories, respiratory therapy equipment, fountain etc. About 20% of the cases of legionellosis detected in Europe are considered to be travel-related. Legionellae are fully present at the aquatic environment, thus, the control of water distribution systems is considered to prevent outbreaks of Legionnaires' disease.

**Key words** Legionella, water, droplets, epidemiology, pneumonia, legionnaires' disease.

*Corresponding author:* A. Vantarakis, Department of Public Health, Medical School, University of Patras, Patra, Greece  
e-mail: avantar@med.upatras.gr

## 1. Ιστορική αναδρομή

Τον Ιανουάριο του 1977, ο McDade, ταυτοποίησε ένα ασυνήθιστο βακτήριο κατά τη διάρκεια εμφάνισης περιστατικών πνευμονίας σε μεγάλο αριθμό βετεράνων της Αμερικάνικης Λεγεώνας στη Φιλαδέλφεια το 1976.<sup>1</sup> Οι ερευνητές κατέληξαν πως πρόκειται για ένα βακτήριο που προϋπήρχε πολλά χρόνια. Το βακτήριο ονομάστηκε *Legionella pneumophila*. Το όνομα Legionella, το πήρε προς τιμήν της Αμερικάνικης Λεγεώνας και το pneumophila λόγω της προτίμησής του στους πνεύμονες.<sup>2</sup>

Η λεγιονέλλα είναι ένα Gram αρνητικό αερόβιο βακτήριο το οποίο ανιχνεύεται στο υδάτινο περιβάλλον.<sup>3</sup> Η απομόνωση του πρώτου βακτηριακού στελέχους λεγιονέλλας έγινε το 1943 από τον Tatlock.<sup>4</sup> Αργότερα το 1954, στην Πολωνία, ο Drozanski απομόνωσε ένα βακτήριο που είχε μολύνει ελεύθερα αμοιβαδοειδή του εδάφους.<sup>5</sup> Το βακτήριο, στα τέλη του 1996, ταξινομήθηκε ως είδος λεγιονέλλα.<sup>6</sup> Τα στελέχη της οικογένειας της λεγιονέλλας αποτελούν ενδοκυτταρικά παράσιτα πρωτοζώων που ζουν σε ποτάμια, λίμνες και στο πόσιμο νερό, ενώ χρησιμοποιούν παρόμοιο μηχανισμό πολλαπλασιασμού στο εσωτερικό κυττάρων θηλαστικών.<sup>7</sup> Η λεγιονέλλα προκαλεί οξεία βακτηριακή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με θνητότητα 10–15%.<sup>8</sup>

## 2. Δομή, χαρακτηριστικά, παρασιτισμός

Η οικογένεια Legionellaceae αποτελείται από το μοναδικό γένος λεγιονέλλα. Κάποιοι ερευνητές πρότειναν να καταταχθεί η λεγιονέλλα σε τρία ξεχωριστά είδη: Legionella, Fluoribacter και Tatlockia.<sup>9,10</sup> Φυλογενετικά το είδος που σχετίζεται με την οικογένεια Legionellaceae είναι το Coxiella burnettii, που είναι ο αιτιολογικός παράγοντας του πυρετού Q.<sup>11,12</sup> Με την πάροδο του χρόνου, ο αριθμός των ειδών και των υποομάδων της οικογένειας Legionellaceae συνεχώς αυξάνεται. Μέχρι στιγμής, στο γένος λεγιονέλλα έχουν ανακαλυφθεί 48 είδη, τα οποία περιλαμβάνουν 70 ξεχωριστές υποομάδες. Συγκεκριμένα, η *L. pneumophila* περιλαμβάνει 15 υποομάδες, τις περισσότερες συγκριτικά με τα άλλα είδη.<sup>9</sup>

Η συμβίωση της λεγιονέλλας με άλλους μικροοργανισμούς όπως άλγες, πρωτόζωα, αμοιβα-

δοειδή, διάφορα βακτήρια (ιδιαίτερα με την ψευδομονάδα),<sup>13</sup> στο φυσικό περιβάλλον και στα τεχνητά συστήματα ύδρευσης, της παρέχουν τα κατάλληλα θρεπτικά συστατικά καθώς και πολλά πλεονεκτήματα για την ανάπτυξή της.<sup>7,13</sup> *In vitro* μελέτες αποδεικνύουν πως η λεγιονέλλα είναι ευκαιριακά παθογόνο για τα πρωτόζωα και τα μακροφάγα κύτταρα, ενώ παράλληλα είναι ικανό βακτήριο για εξωκυττάρια ανάπτυξη.<sup>14</sup> Η λεγιονέλλα μπορεί να παρασιτεί σε ένα μεγάλο εύρος πρωτοζώων καθώς και σε βιοϋμένια (biofilm) φυσικής ή εργαστηριακής προέλευσης. Ο παρασιτισμός αποτελεί για το βακτήριο ένα ευκαιριακό μηχανισμό επιβίωσης. Εναλλακτικά έχει την ικανότητα να χρησιμοποιεί ως τροφή ιστούς και ουσίες που προέρχονται από νεκρούς μικροοργανισμούς ή να τρέφεται από εκκρίματα άλλων μικροοργανισμών.<sup>14</sup>

Τα είδη Legionellaceae αναπτύσσονται στο εργαστήριο σε θρεπτικό υλικό BCYE (Buffered charcoal yeast extract) το οποίο είναι κατάλληλο για τη δημιουργία χαρακτηριστικών αποικιών καθώς παρέχει το αμινοξύ L-κυστεΐνη, που είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του βακτηρίου. Εξαιρεση αποτελούν τα είδη *L. oakridgensis* και *L. spiritensis*.<sup>15</sup>

## 3. Μέθοδοι ανίχνευσης

Η μικροβιολογική διάγνωση της νόσου περιλαμβάνει μεγάλο φάσμα μεθόδων με ποικίλη ευαισθησία. Η επιλογή της διαγνωστικής μεθόδου κάθε φορά και η αξιολόγηση των εξετάσεων απαιτεί συγκεκριμένες γνώσεις, ενώ απαραίτητη κρίνεται η γνώση των μειονεκτημάτων και πλεονεκτημάτων κάθε μιας από αυτές. Είναι γνωστό πως ως μέθοδος αναφοράς θεωρείται η καλλιεργητική μέθοδος και η απομόνωση του βακτηρίου πραγματοποιείται με ευαισθησία 25–75%. Πρακτικά η αξία της μεθόδου υποβαθμίζεται λόγω του μεγάλου χρόνου επώασης (8–10 ημέρες), της ειδικής εμπειρίας που απαιτεί και της χρήσης εκλεκτικών υλικών.<sup>16–19</sup> Μια άλλη μέθοδος ανίχνευσης αποτελεί η μικροσκοπική μέθοδος άμεσου ανοσοφθορισμού DFA (Direct Immunofluorescence Assay). Η ευαισθησία της συγκεκριμένης μεθόδου κυμαίνεται από 27% έως 50%, αρκετά περιορισμένη ειδικότητα, ενώ και αυτή απαιτεί συγκεκριμένη εμπειρία.<sup>17–19</sup> Ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθο-

δο αποτελεί ο ορολογικός έλεγχος με προσδιορισμό των αντισωμάτων IgM και IgG παρουσιάζοντας ευαισθησία 40–75%.<sup>17–19</sup> Η ανίχνευση του DNA του παθογόνου μικροοργανισμού σε κλινικά δείγματα γίνεται με την αντίδραση της PCR, ενώ παρόλο που αποτελεί μέθοδο υψηλής ειδικότητας παρουσιάζει προβλήματα λόγω της χαμηλής σχετικά ευαισθησίας συγκριτικά με αυτή της καλλιέργειας.<sup>18,19</sup>

Σήμερα, την πιο αξιόλογη εναλλακτική μέθοδο όσον αφορά, στη μικροβιολογική διάγνωση της νόσου αποτελεί η μέθοδος ταχείας ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης ICT (Binax Now Legionella Urinary Antigen), κατά την οποία πραγματοποιείται η ανίχνευση του αντιγόνου του βακτηρίου Legionella ορότυπου 1 στα ούρα. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 70% μέχρι 90%, ενώ η ειδικότητα της φθάνει το 100%. Πρόκειται για απλή και γρήγορη μέθοδο δίνοντας αποτελέσματα εντός 15 min χωρίς ειδικό εξοπλισμό και ιδιαίτερη εμπειρία. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το γεγονός πως αφορά αποκλειστικά στη Legionella ορότυπου 1. Βέβαια το γεγονός αυτό δεν υποβαθμίζει την αξία της μεθόδου, δεδομένου πως η Legionella ορότυπου 1 ευθύνεται για 90% των περιπτώσεων λεγιονέλλωσης.<sup>16,17</sup> Μια άλλη μέθοδος είναι η SBT (Sequence-Based Typing), το κυριότερο πλεονέκτημα της οποίας είναι πως μέσω της δημιουργίας μιας βάσης δεδομένων παγκοσμίως, δίνεται η δυνατότητα στα εργαστήρια να ανταλλάσουν μεταξύ τους πληροφορίες.<sup>20</sup> Αυτή η μέθοδος εξελίσσεται συνεχώς και εφαρμόζεται ολοένα και περισσότερο από τα περισσότερα εργαστήρια. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως ο συνδυασμός δύο ή και περισσότερων τεχνικών αυξάνει τη διακριτική ικανότητα.

#### 4. Κλινικές εκδηλώσεις

Η νόσος λεγιονέλλωση παρουσιάζεται με δύο διαφορετικές μορφές. Η πρώτη μορφή είναι η νόσος των λεγεωνάριων, που προκαλείται από το βακτήριο *Legionella pneumophila* και συνήθως εκδηλώνεται με οξεία εμπύρετη συνδρομή και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η βαρύτητα της νόσου ποικίλει από ήπια έως και θανατηφόρα έκβαση, με τη θνητότητα σε άτομα χωρίς ανοσοκαταστολή να κυμαίνεται από 5% έως 25%. Η δεύτερη μορφή είναι η γριπώδης συνδρομή που ονομάζε-

ται πυρετός Pontiac.<sup>21</sup> Πολλά άτομα εμφανίζουν αντισώματα έναντι του βακτηρίου χωρίς ιστορικό νόσου γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχουν ασυμπτωματικές μορφές της νόσου.<sup>22</sup>

Η κλινική εικόνα της νόσου των Λεγεωνάριων ποικίλει με συμπτώματα όπως πυρετός (πάνω από 40–40,5 °C), μυαλγίες, ρίγη, ξηρός βήχας, πονοκέφαλος, δύσπνοια, ενώ κάποιες φορές παρατηρείται και παραλήρημα.<sup>23</sup> Ενίοτε παρουσιάζονται και κοιλιακά άλγη, με διάρροια και εμετό. Η πνευμονία μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη, γεγονός που αυξάνει την επικινδυνότητα της κατάστασης. Επειδή η ακτινογραφία θώρακος δεν μπορεί να διαχωρίσει αν ο ασθενής έχει προσβληθεί από τη νόσο των λεγεωνάριων ή από άλλες μορφές πνευμονίας, ο εργαστηριακός έλεγχος, ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου, είναι απαραίτητος για τη διάγνωση.<sup>24,25</sup> Σε γενικές γραμμές, ο καθένας μπορεί να προσβληθεί από την ασθένεια αλλά στην ομάδα υψηλού κινδύνου θεωρείται ότι ανήκουν τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα ή τα άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, τα άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω, κυρίως άνδρες, καπνιστές, τα άτομα που βρίσκονται υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή, όσοι πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και τέλος άτομα που πάσχουν από νεοπλασματικά νοσήματα.<sup>24</sup>

Συνήθως, ο χρόνος επώασης για τη νόσο των λεγεωνάριων είναι 5 με 7 ημέρες, με τα συμπτώματα να εκδηλώνονται δύο έως δέκα μέρες μετά την αρχική μόλυνση. Η συχνότητα των κύριων συμπτωμάτων συνήθως διαφέρει κάθε φορά. Οι ερευνητές κατέληξαν πως δεν υπάρχει μια σαφής κλινική εμφάνιση της νόσου, οπότε είναι αδύνατο να διαχωριστεί το είδος πνευμονίας που προκαλείται από το βακτήριο λεγιονέλλα, από την πνευμονία που προκαλείται από άλλους αιτιολογικούς παράγοντες με βάση μόνο την κλινική εικόνα.<sup>24,26</sup> Είναι αναμενόμενο πως λόγω της άτυπης κλινικής συμπτωματολογίας της συγκεκριμένης νόσου η πρόγνωσή της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έγκαιρη και αξιόπιστη μικροβιολογική διάγνωση. Το γεγονός αυτό καθιστά απαραίτητη τη σαφή γνώση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των μεθόδων που χρησιμοποιούνται καθώς και του χρόνου που απαιτείται. Η οριστι-

κή διάγνωση βασίζεται σε διαγνωστικές τεχνικές κατάλληλες για την άμεση ανίχνευση του παθογόνου μικροοργανισμού στα ούρα ή των αντίστοιχων αντιγόνων, καθώς και η αναζήτηση των ειδικών αντισωμάτων.<sup>27</sup>

Η θεραπεία βασίζεται στην έγκαιρη χορήγηση των αντιβιοτικών που είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση της λεγιονέλλας. Συνήθως χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά που ανήκουν στην οικογένεια των κινολονών και στην οικογένεια των μακρολιδών. Η επίδραση των αντιβιοτικών που ανήκουν στην κατηγορία των κινολονών είναι ελάχιστα ευνοϊκότερη σε σύγκριση με την κατηγορία των μακρολιδών.<sup>28</sup> Μερικοί συνιστούν τη χορήγηση ριφαμπικίνης, σε συνδυασμό με κινολόνη.<sup>27</sup>

Ο πυρετός Pontiac εμφανίζεται ως γριπώδης συνδρομή, οι ασθενείς εμφανίζουν πυρετό 38–39 °C και μυαλγίες. Ο χρόνος επώασης είναι 48 με 72 ώρες και η θνητότητα είναι μηδενική. Η ανάρρωση είναι σύντομη (σε χρονικό διάστημα 2–5 ημερών) χωρίς να χρειαστεί να υποβληθούν οι ασθενείς σε θεραπεία.<sup>29</sup> Ο πυρετός Pontiac έχει συσχετιστεί με είδη λεγιονέλλας όπως *L. pneumophila*, *L. midadei*, *L. feeleeii*, *L. anisa*.<sup>27,24</sup>

Οι πληροφορίες από τις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν πως η μετάδοση στον άνθρωπο γίνεται μέσω εισπνοής μικροσταγονιδίων (διαμέτρου 1–5 μm) που περιέχουν ικανό αριθμό μικροβιακού φορτίου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί μετάδοση της νόσου από άνθρωπο σε άνθρωπο.<sup>30</sup>

## 5. Λεγιονέλλα και περιβάλλον

Η λεγιονέλλα ανιχνεύεται παντού στο φυσικό υδάτινο περιβάλλον, απαντάται σε φυσικές πηγές νερού, σε λίμνες και ποτάμια, με το νερό να αποτελεί ανεξάντλητη πηγή για αυτό το βακτήριο.<sup>31</sup> Γενικά, η παρουσία της λεγιονέλλας έχει διαπιστωθεί σε θάλασσες, σε εκβολές ποταμών, σε λίμνες καθώς και σε υπόγεια νερά,<sup>32,33</sup> ενώ συχνά και σε θαλασσινό νερό σε συνθήκες ευτροφισμού.<sup>34</sup> Ανιχνεύεται εκτός από το φυσικό περιβάλλον, σε συστήματα ύδρευσης σε σπίτια, σε νοσοκομεία, σε μεγάλες ξενοδοχειακές μονάδες, σε πλοία, σε κολυμβητικές δεξαμενές και ιδιαίτερα σε βιομηχανίες.<sup>13</sup>

Μπορεί να επιβιώσει σε ποικίλες συνθήκες, σε κλίμακα θερμοκρασιών από 0–63 °C, σε pH 5,0 έως 8,5 και σε συγκέντρωση 0,2–14 ppm διαλυμένου οξυγόνου στο νερό.<sup>33</sup> Η ψηλότερη θερμοκρασία στην οποία παρατηρήθηκε επιβίωση του βακτηρίου ήταν 66 °C (για χρονικό διάστημα 2 min).<sup>35,36</sup> Το βακτήριο *L. pneumophila* πολλαπλασιάζεται μεταξύ 25 °C και 42 °C, ενώ η καταλληλότερη θερμοκρασία για την ανάπτυξή της είναι 35 °C.<sup>37</sup> Έχει βρεθεί πως ο καλύτερος τρόπος για να εμποδιστεί η ανάπτυξη του βακτηρίου είναι η διατήρηση της θερμοκρασίας του νερού κάτω από τους 20 °C ή πάνω από τους 55 °C, διότι σε αυτές τις θερμοκρασίες αναστέλλεται η ανάπτυξή του και το βακτήριο βρίσκεται εν υπνώσει. Μελέτες έχουν δείξει πως ο χρόνος επιβίωσης σε θερμοκρασίες 60, 70, και 80 °C είναι 1,3, με 1,6 min, 0,7 με 2,6 min και 0,3 με 0,7 min, αντιστοίχως.<sup>36</sup> Παρόλο που δεν είναι θερμοφιλό βακτήριο, σε κάποια τεχνητά συστήματα ζεστού νερού, παρουσιάζει ανθεκτικότητα σε θερμοκρασίες 40–60 °C, γεγονός που της δίνει τη δυνατότητα να επιβιώσει έναντι άλλων μικροοργανισμών που δεν αντέχουν σε τόσο υψηλές θερμοκρασίες.<sup>37</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως η ανάπτυξή της ενισχύεται σε περιβάλλον διοξειδίου του άνθρακα συγκέντρωσης 2,5% με 5%. Όταν το ποσοστό όμως αυξηθεί και γίνει 8% με 10% τότε μπορεί να γίνει αναστολέας της ανάπτυξής της.<sup>38,13</sup>

### 5.1. Επιφανειακά ύδατα

Η λεγιονέλλα έχει ανιχνευθεί σε θάλασσες, λίμνες, μικρά ποτάμια, ρυάκια ακόμα και σε νερό που βρίσκεται σε δέλτα ποταμού όπως στο δέλτα ποταμού στο Puerto Rico.<sup>32</sup> Επίσης, έχει ανιχνευθεί σε νερά ωκεανών, ενώ έχει απομονωθεί από δείγματα νερού από την επιφάνεια φυτών, που έχουν φυτρώσει σε δάση με έντονη βροχόπτωση.<sup>13,32</sup>

### 5.2. Υπόγεια ύδατα

Παρόλο που στο παρελθόν θεωρείτο ότι το βακτήριο δεν υπάρχει στο υπέδαφος, μετά από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορους υδροφόρους ορίζοντες ανιχνεύθηκε το βακτήριο της λεγιονέλλας. Ο αποικισμός του βακτηρίου στα υπόγεια νερά εξαρτάται από το σύστημα

άντλησης των δειγμάτων και τον ίδιο τον υδροφόρο ορίζοντα. Τα είδη που απομονώθηκαν σε μια μελέτη επτά ετών σε δύο γεωγραφικές περιοχές ήταν η *L. pneumophila*, η *L. oakridgensis*, η *L. sainthelensi* και η *L. londiniensis*.<sup>39</sup>

### 5.3. Αέρας

Η λεγιονέλλα μπορεί να βρεθεί και στον αέρα με τη μορφή αερολύματος σταγονιδίων.<sup>3,13,24</sup> Η μόλυνση από το βακτήριο μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά από έκθεση σε μiasμένο με λεγιονέλλα αερόλυμα σε απόσταση μέχρι και 200 m (έχει αναφερθεί και διασπορά πάνω από 3 km). Επίσης, έχει διαπιστωθεί πως οι μετεωρολογικές συνθήκες που επικρατούν στο περιβάλλον όπως υγρασία, νέφωση, ομίχλη, παίζουν σπουδαίο ρόλο στη μεταφορά του αερολύματος και στην επιβίωση του μικροοργανισμού.<sup>13</sup>

Τα υδατοσταγονίδια είναι ο βασικός τρόπος μεταφοράς του βακτηρίου, από το φυσικό περιβάλλον και από τα τεχνητά συστήματα μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης, στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα.<sup>24</sup>

### 5.4. Χώμα

Το βακτήριο της λεγιονέλλας έχει απομονωθεί από τη λάσπη, από την ανοιχτόχρωμη άμμο καθώς επίσης από χώμα που περιέχει υγρασία και βρίσκεται στις παρυφές ποταμών. Από όλα τα είδη, μόνο το είδος *L. longbeachae* μπορεί να κατοικήσει και να αναπτυχθεί στο χώμα. Οι ερευνητές κατέληξαν πως το συγκεκριμένο είδος προτιμά το χώμα από το νερό.<sup>40</sup> Η λεγιονέλλα απομονώθηκε ακόμη και σε χώμα που χρησιμοποιείται στην κηπουρική και στην καλλιέργεια κηπευτικών.<sup>41</sup> Το βακτήριο έχει ανιχνευθεί, επίσης, σε λάσπη, σε αμμώδες και υγρό έδαφος, ενώ έχει διευκρινιστεί πως το είδος *L. pneumophila* δεν μπορεί να επιζήσει σε ξηρό περιβάλλον.<sup>39,40,41</sup>

### 5.5. Τεχνητά συστήματα

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι το βακτήριο ενσωματώνεται σε βιο-υμένια (biofilm, λεπτές μεμβράνες που σχηματίζονται σε μια επιφάνεια με την εναπόθεση οργανικών και ανόργανων ουσιών) και ότι η αλληλεπίδρασή του με άλλους μικροοργανισμούς είναι ουσιαστική για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό του.<sup>42,43</sup>

Το βιο-υμένιο δίνει τη δυνατότητα στο βακτήριο να προστατευθεί από τις βιοκτόνες ουσίες παρέχοντας επίσης τα κατάλληλα θρεπτικά υλικά για να αναπτυχθεί.<sup>44</sup> Πιο συγκεκριμένα, στο δίκτυο ύδρευσης με την αλλαγή της πίεσης μπορεί να μεταναστεύει και να εξαπλώνεται σε όλο το δίκτυο.<sup>23</sup> Όπως έχει αναφερθεί, η λεγιονέλλα επιβιώνει στο εσωτερικό του βιο-υμένιου που βρίσκεται στα συστήματα νερού αποτελώντας πηγή μόλυνσης του δικτύου. Το βακτήριο εντοπίζεται πιο εύκολα σε δείγματα που προέρχονται από το βιο-υμένιο από ό,τι σε δείγματα που προέρχονται από τρεχούμενο νερό. Γεγονός που αποδεικνύει τη σπουδαιότητα του συσχετισμού της λεγιονέλλας με το βιο-υμένιο το οποίο αποτελεί αποθήκη πλούσιων θρεπτικών συστατικών.<sup>45</sup> Η μελέτη του βιο-υμένιου έχει οδηγήσει πολλούς ερευνητές στο συμπέρασμα πως ο ρόλος του είναι ουσιαστικός, διαπιστώνοντας πως όχι απλά ενισχύει την επιβίωση της λεγιονέλλας αλλά και τον πολλαπλασιασμό της έξω από το κύτταρο ξενιστή. Τα υψηλότερα ποσοστά ανάπτυξης στο εσωτερικό του βιο-υμένιου παρατηρήθηκαν για τα είδη *L. pneumophila* και *L. longdeachae*.<sup>46</sup>

Τα διάφορα άλατα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της καθώς επίσης και η παρουσία μεταλλικών κατιόντων ευνοεί τον πολλαπλασιασμό της. Τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου, ψευδαργύρου και βαναδίου ίσως ευνοούν τον πολλαπλασιασμό της λεγιονέλλας, ενώ αντίθετα υψηλά επίπεδα μετάλλων όπως χαλκού, σιδήρου, μαγνήσιου και ψευδαργύρου μπορούν να καταστούν τοξικά για την ανάπτυξη της.<sup>47,13</sup> Η θολερότητα του νερού και ο ολικός οργανικός άνθρακας καθώς και τα διάφορα ιζήματα (επικαθίσεις) που δημιουργούνται στις διάφορες επιφάνειες σωληνώσεων και δεξαμενών, στα συστήματα ύδρευσης, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες ενίσχυσης, ευνοώντας την ανάπτυξη της.<sup>24</sup>

Η παρουσία της λεγιονέλλας είναι άφθονη σε συστήματα ύδρευσης και σε υδραυλικές εγκαταστάσεις. Μπορεί να εγκατασταθεί και να πολλαπλασιαστεί σε διάφορα τεχνητά συστήματα ύδρευσης σε πύργους ψύξης, σε υδρόψυκτα συστήματα κλιματισμού, σε συμπυκνωτές εξάτμισης, σε υδροπισίνες και υδρομασάζ (spa), σε σιντριβάνια, και σε συστήματα ανακυκλοφορίας ζεστού και κρύου νερού.<sup>24</sup> Έχει διαπιστωθεί

πως οι πύργοι ψύξης αποτελούν το σημαντικότερο πρόβλημα και οι μελέτες δείχνουν πως περίπου το 28% των σποραδικών περιστατικών λεγιονέλλωσης οφείλονται σε μόλυνση από τους πύργους ψύξης.<sup>48</sup> Έχει ανιχνευθεί σε υδραυλικές εγκαταστάσεις, σε κρουνούς, βρύσες, ντουζιέρες, καθώς και σε δεξαμενές αποθήκευσης ζεστού και κρύου νερού. Το βακτήριο έχει ανιχνευθεί και σε καταιωνιστήρες (ντουζιέρες) που βρίσκονται σε παραλίες.<sup>49</sup> Έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις απομόνωσης του βακτηρίου λεγιονέλλας από υγρά απόβλητα, διότι η απομόνωσή της είναι δύσκολη λόγω της παρουσίας σε αυτά πολλών μικροοργανισμών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως το βακτήριο έχει εντοπισθεί και στα καζανάκια στις τουαλέτες των νοσοκομείων.<sup>50</sup>

## 6. Επιδημιολογία

### 6.1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Μετά την ανακάλυψη του βακτηρίου της λεγιονέλλας, πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την επιδημιολογία της οικογένειας *Legionellaceae*. Από όλα τα είδη που έχουν χαρακτηριστεί μέχρι σήμερα, μόνο τα 19, έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με λοιμώδη νοσήματα. Σε μια μελέτη στη Γαλλία, διαπιστώθηκε πως η κατανομή των ειδών και ορότυπων της λεγιονέλλας σε κλινικά δείγματα δεν αντιστοιχεί με την περιβαλλοντική της κατανομή. Για παράδειγμα, το ποσοστό της *L. pneumophila* ορότυπου 1 (Sg1), που έχει ανιχνευθεί σε περιβαλλοντικά δείγματα κυμαίνεται περί το 28%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε κλινικά δείγματα φθάνει το 95,4%, ενώ η *L. anisa* έχει ανιχνευθεί σε ποσοστό 13,8% σε περιβαλλοντικά δείγματα και μόνο σε 0,8% σε κλινικά δείγματα.<sup>51</sup> Επιπλέον, κάποια άλλα είδη όπως *L. anisa*, *L. dumoffi* ή *L. feeleii* παρόλο που αποικίζουν το δίκτυο ύδρευσης συστήματα παροχής νερού με μεγάλη συχνότητα, σπάνια έχουν συσχετιστεί με πρόκληση ασθενειών. Κατά κύριο λόγο, τα είδη αυτά συσχετίζονται με μολύνσεις σε άτομα που έχουν υποστεί ανοσοκαταστολή. Η *L. pneumophila* είναι το πιο κοινό είδος που προκαλεί νόσο. Πιο συγκεκριμένα, η *L. pneumophila* serogroup 1 (Sg1), σε ποσοστό 84% σε παγκόσμιο επίπεδο και 95% στην Ευρώπη, προκαλεί την πλειονότητα των κλινικών λοιμώ-

ξεων.<sup>52</sup> Φαίνεται λοιπόν πως το υψηλό ποσοστό ορότυπου 1 της *L. pneumophila* (Sg1) που προκαλεί νόσο δεν οφείλεται στην επικράτηση του ορότυπου στο περιβάλλον, αλλά συνδέεται με τη μεγάλη μολυσματικότητα του ορότυπου στους ανθρώπους.<sup>53</sup>

Εξαίρεση στα παραπάνω, αποτελούν η Αυστραλία και η Ν. Ζηλανδία στις οποίες το 50% των περιστατικών οφείλονται στο είδος *L. pneumophila*, ενώ το 30% των κρουσμάτων οφείλονται στο είδος *L. longbeachae*. Επίσης, στη Νότια Αυστραλία, πάνω από το 50% των περιστατικών οφείλονται στο είδος *L. longbeachae*.<sup>54</sup> Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ξεκάθαρα πως τα είδη *L. pneumophila* και *L. longbeachae* έχουν κυρίαρχη θέση.<sup>53</sup> Βέβαια στο μέλλον, με τη βοήθεια νέων τεχνικών αναμένεται να γίνει πιο κατανοητή η αιτία της μεγαλύτερης ικανότητας του είδους *L. pneumophila* serogroup 1 να προκαλεί τη Νόσο των Λεγεωνάριων.<sup>53</sup>

### 6.2. Γεωγραφική διακύμανση

Η λεγιονέλλωση έχει καταγραφεί σχεδόν παγκοσμίως, στη Νότια και Βόρεια Αμερική, Ασία, Αυστραλία, Ν. Ζηλανδία, Ευρώπη και Αφρική.<sup>55</sup> Είναι αξιοσημείωτο, πως παρόλο που είναι ευρέως διαδεδομένη γεωγραφικά, σε ολόκληρο τον κόσμο, τα περισσότερα περιστατικά έχουν αναφερθεί σε βιομηχανικές περιοχές. Ωστόσο, υπάρχει η πιθανότητα η μεγάλη διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης του βακτηρίου σε διάφορες χώρες να μην ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα, λόγω των διαφορετικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό κρουσμάτων, τις διαγνωστικές μεθόδους, τα συστήματα επιτήρησης και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της κάθε χώρας.<sup>55</sup>

### 6.3. Επίπτωση

Από το 1993, 24 συνεργαζόμενες Ευρωπαϊκές χώρες ξεκίνησαν την υποβολή πληροφοριών σχετικά με τα κρούσματα της νόσου στην Ευρώπη μέσω της συμπλήρωσης του ετήσιου εντύπου που ετοιμάζεται από το HPA (Health Protection Agency) στο Λονδίνο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 1980 μέχρι το 1989, ένας ετήσιος μέσος όρος 356 περιστατικών αναφέρονταν στο CDC.<sup>56</sup> Το 1996, αναφέρθηκαν 1566 περιστατικά της νόσου σε 24 Ευρωπαϊκές χώρες συμπεριλαμβανο-

μένων της Αγγλίας, Ουαλίας και Σκωτίας. Το μεγαλύτερο ποσοστό περιστατικών (ανά εκατομμύριο) εμφανίστηκε στη Γερμανία (30,17), Κροατία (16), Δανία (14,4), Ισπανία (11,03), Ελλάδα (7,00) και Γαλλία (5,25). Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια επιδημιολογική επιτήρηση στην Πολωνία, κατά την οποία το 2005 αναφέρθηκαν 21 περιστατικά, ενώ το 2006 αναφέρθηκαν 89 περιστατικά, με επίπτωση 0,055 και 0,23/100.000, αντιστοίχως.<sup>57</sup> Σε διαφορετικές χώρες η επίπτωση υποεκτιμάται σε διαφορετικό βαθμό διότι δεν γίνεται διάγνωση της νόσου λόγω εμπειρικής χορήγησης αντιβιοτικών, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις δεν θεωρείται υπεύθυνο το βακτήριο της λεγιονέλλας.

#### 6.4. Θνητότητα

Στα τέλη του 2003, 27 περιστατικά και 2 θάνατοι συσχετίστηκαν με έξαρση επιδημίας σε μια μικρή πόλη στην Αγγλία.<sup>58</sup>

Η λεγιονέλλωση είναι σπάνια αιτία πνευμονίας στα παιδιά.<sup>59</sup> Για πρώτη φορά το έτος 1999, αναφέρθηκε περιστατικό πνευμονίας από *L. pneumophila* σε νεογνό 7 ημερών. Η συχνότητα εμφάνισης της λεγιονέλλας σε νεογνά είναι άγνωστη. Έχουν αναφερθεί 9 σποραδικά περιστατικά μόλυνσης από λεγιονέλλα σε νεογνά και 6 από αυτά είχαν θανατηφόρα κατάληξη.<sup>60</sup> Έχουν εξακριβωθεί 76 περιστατικά μόλυνσης με λεγιονέλλα σε παιδιά όπου το συνολικό ποσοστό θνητότητας ήταν 33%.<sup>61</sup>

Αξιοσημείωτο είναι πως έχουν αναφερθεί περιστατικά σε νέους ανθρώπους που βρίσκονται σε καλή φυσική κατάσταση και σε άτομα που δεν ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου.<sup>62</sup> Κατά τη χρονική περίοδο 2000–2007 στην Ιρλανδία αναφέρθηκαν 67 περιστατικά, με 5 θανάτους. Συγκριτικά με την υπόλοιπη Ευρώπη, η Ιρλανδία έχει σχετικά χαμηλά ποσοστά περιστατικών.<sup>63,64</sup> Το 2006 στην Pamplona της Ισπανίας σε μια μεγάλη επιδημία λεγιονέλλας με 146 επιβεβαιωμένα περιστατικά, υπήρξε μηδενική θνητότητα λόγω της αποτελεσματικής αντιμετώπισης της νόσου.<sup>65</sup>

#### 6.5. Σύστημα επιτήρησης

Το 1985 ιδρύθηκε το σύστημα επιτήρησης για τη λεγιονέλλα που ονομάστηκε *Legionella Criteria Document*, το οποίο εστιάζει στην εξάπλωση του

βακτηρίου στην Αμερική, ενώ σε άλλες χώρες δεν είχαν αναπτυχθεί ακόμα τα προγράμματα επιτήρησης. Η επιτήρηση της νόσου στην Αγγλία και στην Ουαλία ήδη είχε ξεκινήσει από το 1979, αλλά αυτά τα δεδομένα δε συμπεριλαμβάνονταν στην αναφορά του 1985.

Αργότερα, το 1986 ιδρύθηκε το EWGLI: European Working Group for Legionella Infections (Ευρωπαϊκή ομάδα Εργασίας για τη Νόσο των Λεγεωνάριων) και το 1987 έγινε πραγματικότητα η επιτήρηση των περιστατικών της νόσου που συνδέονται με τα ταξίδια μέσω του Ευρωπαϊκού Δικτύου Επιτήρησης της Νόσου, το οποίο ονομάστηκε, το 2002, EWGLINET, έτσι ώστε να διαχωρίζονται οι δραστηριότητές του από αυτές του EWGLI. Σε αυτό αναφέρονται τα περιστατικά που συνδέονται με ταξίδια και εμφανίζονται στις χώρες που είναι μέλη. Το EWGLI με ηλεκτρονική διεύθυνση ([www.ewgli.org](http://www.ewgli.org)) παρέχει γενικές και ειδικές οδηγίες που πρέπει να ακολουθούνται από όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες για την προστασία των πολιτών από τη νόσο, διερευνώντας επίσης ποιες τεχνικές είναι πιο αποτελεσματικές για την ταυτοποίηση του βακτηρίου.<sup>43,24</sup>

Το 20% των περιστατικών της νόσου σχετίζεται με την πραγματοποίηση ταξιδιών. Μετά από επιδημιολογικές μελέτες στις ΗΠΑ στο διάστημα (2005–2006), αναφέρεται πως η αναλογία των περιστατικών που σχετίζονται με ταξίδια παρέμεινε σταθερή, ενώ από το 2005 μέχρι το 2006, η αναλογία των περιστατικών που σχετίζονται με ταξίδια και αναφέρθηκαν μέσω e-mail στο CDC αυξήθηκε από το 11% στο 24% και ο αριθμός των κρουσμάτων λεγιονέλλας που σχετίζονται με ταξίδια αυξήθηκε από 2 το 2005 σε 8 το 2006.<sup>66</sup> Πιο πρόσφατα, το 2007, το 23% των περιστατικών λεγιονέλλωσης σε μόνιμους κατοίκους της Μινεσότας στις ΗΠΑ σχετίζονταν με ταξίδια και ένα από αυτά τα περιστατικά κατέληξε σε θάνατο.<sup>67</sup> Το 2006 υπήρχαν 160 περιστατικά που σχετίζονταν με ταξίδια στο εξωτερικό και γνωστοποιήθηκαν 21 θάνατοι, 16 ανδρών και 5 γυναικών. Όλοι οι θάνατοι αφορούσαν σε άτομα ηλικίας 40 χρόνων και άνω.<sup>68</sup> Οκτώ περιστατικά της νόσου διαπιστώθηκαν σε 215 Γερμανούς επιβάτες μετά το τέλος μιας κρουαζιέρας στη Σκανδιναβική θάλασσα τον Αύγουστο του 2003

και ένα από αυτά τα περιστατικά κατέληξε σε θάνατο.<sup>69</sup>

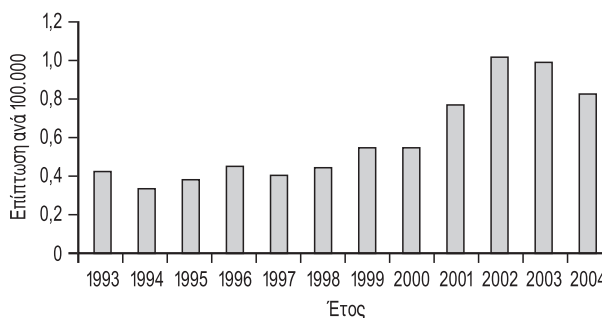
Όσον αφορά στην Ελλάδα, η πρώτη απομόνωση και ταυτοποίηση της *Legionella pneumophila* sg1, sg8, έγινε το 1989, σε δείγματα νερών, κυρίως ζεστού, που ελήφθησαν από ξενοδοχεία κεντρικών περιοχών της Ελλάδος.<sup>70,71</sup> Επιπλέον, ο αριθμός των περιστατικών που εμφανίσθηκαν μετά από ταξίδι στην Ελλάδα, το χρονικό διάστημα από το 1987 έως το 2005, ανέρχεται στα 344 κρούσματα (σύμφωνα με αναφορές από το EWGLINET).<sup>71</sup> Το πρώτο περιστατικό στον Ελληνικό χώρο, κατά το οποίο η νόσος επιβεβαιώθηκε με καλλιέργεια και απομόνωση του βακτηρίου παρουσιάστηκε το 1999 σε νοσοκομείο της Αθήνας και ο ασθενής κατέληξε τη δωδέκατη ημέρα της νόσου.<sup>72</sup> Κατά μέσο όρο στη χώρα μας δηλώνονται 13 περιστατικά της νόσου κάθε χρόνο, βέβαια εκτιμάται πως ο αριθμός είναι μεγαλύτερος, είτε γιατί δεν γίνεται διάγνωση, είτε γιατί δεν δηλώνονται τα κρούσματα.<sup>24</sup>

Κατά τη διάρκεια των Ολυμπιακών αγώνων στην Αθήνα το 2004, εξετάστηκαν συνολικά 2514 δείγματα για ανίχνευση των ειδών λεγιονέλλας και διαπιστώθηκε παρουσία λεγιονέλλας (πάνω από 10.000 CFU/l) σε πύργους ψύξης και σε συστήματα ύδρευσης στα οποία ήταν ελλιπής η συντήρηση.<sup>73</sup> Επίσης, σε μία άλλη μελέτη σε ξενοδοχεία που διέμεναν αθλητές και τουρίστες σε 7 περιοχές στην Ελλάδα απομονώθηκε λεγιονέλλα σε ποσοστό 20,8% (>500 CFU/l) από συστήματα ύδρευσης ζεστού και κρύου νερού.<sup>74</sup>

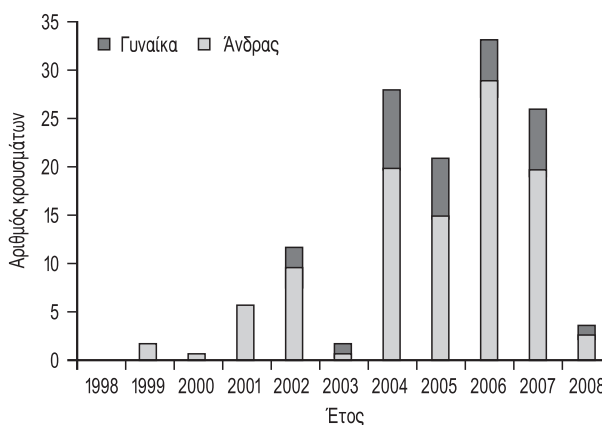
Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται τα κρούσματα που αναφέρθηκαν (EWGLI 1993–2004) στην Ευρώπη. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως το έτος 1996 καταγράφηκαν 300 περιστατικά περισσότερα από το 1995 και 400 από το 1994.<sup>75</sup> Στις εικόνες 2 και 3 που ακολουθούν παρουσιάζονται τα περιστατικά λεγιονέλλωσης κατά φύλο και ηλικία σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία που αναφέρονται στο ΚΕΕΛΠΝΟ από το 1998 έως το 2008, στην Ελλάδα.

**7. Συμπεράσματα και προτάσεις**

Είναι γνωστό πως ακριβή δεδομένα για τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου δεν υπάρχουν. Αυτό οφείλεται σε πολλούς και διαφορετικούς

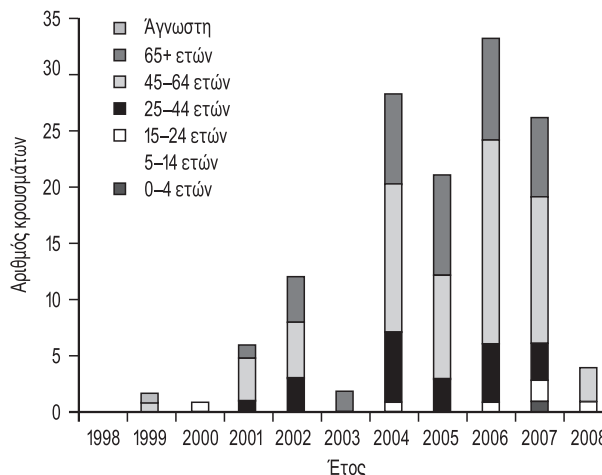


**Εικόνα 1.** Περιστατικά νόσου των λεγεωνάριων 1993–2004 στην Ευρώπη  
Πηγή: European Working Group for Legionella Infections (EWGLI)



**Εικόνα 2.** Ετήσιος αριθμός κρουσμάτων λεγιονέλλωσης κατά φύλο 1998–2008 στην Ελλάδα

Πηγή: Κέντρο ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ)



**Εικόνα 3.** Ετήσιος αριθμός κρουσμάτων λεγιονέλλωσης κατά ηλικία 1998–2008 στην Ελλάδα

Πηγή: Κέντρο ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ)

λόγους και εξαρτάται από τα κοινωνικό-πολιτικά συστήματα κάθε χώρας. Οι αναφορές που υπάρχουν δεν αντικατοπτρίζουν τα πραγματικά περιστατικά της νόσου. Η πραγματική συχνότητα εμφάνισης είναι δύσκολο να προσδιοριστεί διότι η επαλήθευση των περιστατικών απαιτεί ικανή και επαρκή επιτήρηση. Οι ερευνητές προτείνουν πως η νόσος των λεγεωνάριων πρέπει να καταγράφεται σε διεθνές σύστημα παρακολούθησης. Η αναγνώριση της νόσου εξαρτάται από την ακριβή διάγνωσή της και από τις διαθέσιμες πηγές που συντελούν στην εξακρίβωση της. Σήμερα, η λεγιονέλλωση είναι υποχρεωτικά δηλούμενη νόσος στις περισσότερες οικονομικά αναπτυγμένες χώρες. Οι διαφορές στα συστήματα επιτήρησης της δημόσιας υγείας κάθε χώρας αποδεικνύουν πως η παροχή πληροφοριών σχετικά με τη λεγιονέλλα περιορίζεται από την τεχνική ικανότητα κάθε κράτους να διαπιστώνει τα περιστατικά και να προσδιορίζει τις πηγές για τη συγκεκριμένη μόλυνση. Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζονται από τα ιστορικά, κοινωνικά και πολιτιστικά πρότυπα του συστήματος Δημόσιας Υγείας. Η προτεραιότητα που πρέπει να δοθεί στο σύστημα επιτήρησης της νόσου των λεγεωνάριων πρέπει να αυξηθεί λόγω της σημαντικής απήχησης στην τουριστική δραστηριότητα. Τα μεμονωμένα περιστατικά που αναφέρονται σε ένα σχέδιο επιτήρησης, κάτω από κανονικές συνθήκες εισάγονται σε μια βάση δεδομένων και στη συνέχεια αναζητούνται συνδετικά στοιχεία που αφορούν στον τόπο ή το χρόνο με προηγούμενα περιστατικά. Συνεχώς αναπτύσσονται νέες διαδικασίες για την κατανόηση και την ανάπτυξη των επιδημιολογικών μελετών της νόσου των λεγεωνάριων.

Η παρουσία του βακτηρίου στο υδάτινο περιβάλλον και ιδιαίτερα στο ζεστό νερό είναι βασικός παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης από το βακτήριο. Ένας άλλος παράγοντας είναι η παρουσία θρεπτικών στοιχείων που επιτρέπουν τον πολλαπλασιασμό του βακτηρίου. Όπως είναι γνωστό, για να αναπτυχθεί το βακτήριο στο εργαστήριο απαιτείται ένας συγκεκριμένος συνδυασμός θρεπτικών συστατικών, γεγονός που έρχεται σε αντίφαση με τη μεγάλη εξάπλωση του βακτηρίου στο υδάτινο περιβάλλον στο οποίο συνήθως δεν εντοπίζονται τα απαιτούμενα για την ανάπτυξή του θρεπτικά συστατικά. Αυτό μας καθιστά ιδιαίτερα προσεκτικούς στην εξά-

λειψη του βακτηρίου με χρήση βιοκτόνων ουσιών όπως χλώριο, βρώμιο ή διοξειδίο του χλωρίου σε συστήματα που σχετίζονται με νερό. Οι ερευνητές βρίσκονται σε μια διαρκή αναζήτηση του μηχανισμού με τον οποίο το βακτήριο προσβάλλει τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Βέβαια είναι ξεκάθαρο πως όχι μόνο διαβιώνει στο εσωτερικό των βιο-υμένων που βρίσκονται σε όλα τα συστήματα νερού, αλλά και πολλαπλασιάζεται ραγδαία. Λαμβάνοντας υπόψη μας αυτό, είναι αναγκαίο να μειωθεί και αν είναι δυνατόν να επαλειφθεί το βακτήριο από το βιο-υμένιο, στα συστήματα νερού. Η παραπάνω διαδικασία αποτελεί ουσιαστική στρατηγική για τον έλεγχο και την αντιμετώπιση της νόσου.<sup>3</sup> Συνεπώς, ο έλεγχος του βιο-υμένιου, ίσως καταλήξει τελικά ως το πιο αποτελεσματικό μέτρο αντιμετώπισης της νόσου. Η δημιουργία αφιλόξενου περιβάλλοντος για τη λεγιονέλλα γίνεται με τη χρήση βιοκτόνων ουσιών, τον καθαρισμό και την απολύμανση των συστημάτων παροχής ύδατος.

Οι βιομηχανίες, τα δημόσια κτίρια, τα νοσοκομεία και τα ξενοδοχεία πρέπει να ακολουθούν τα πρωτόκολλα επιτήρησης και ελέγχου της λεγιονέλλας. Σύμφωνα με την εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας πρέπει να γίνεται δειγματοληπτικός έλεγχος νερού στο δίκτυο ύδρευσης του κτιρίου. Τα δείγματα πρέπει να εξετάζονται για χημικές και μικροβιολογικές παραμέτρους, έτσι ώστε σε περίπτωση μόλυνσης να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα. Τα σημεία και οι περιοχές οι οποίες είναι δυνητικώς επικίνδυνες για την ανάπτυξη και τη μετάδοση του βακτηρίου είναι οι πύργοι ψύξης, οι εξατμιστικοί συμπυκνωτές στην οροφή ή σε υπόγειους χώρους, οι καταωνιστήρες και οι βρύσες, οι δεξαμενές ζεστού και κρύου νερού, το ζεστό νερό μεταξύ 20 °C και 45 °C, οι σωληνώσεις με μικρή ή μηδενική ροή, οι δεξαμενές υδρομαλάξεων (spa), τα συντριβάνια, οι αναπνευστικές συσκευές, οι υγραντήρες, ο οδοντιατρικός εξοπλισμός και τα συστήματα ποτίσματος κήπων.

Ο εργαστηριακός έλεγχος για την ανίχνευση του βακτηρίου σε αυτά τα συστήματα πρέπει να είναι συστηματικός και συχνότερος τους καλοκαιρινούς μήνες. Τα προληπτικά μέτρα για τη νόσο των λεγεωνάριων στο δίκτυο ύδρευσης περιλαμβάνουν τον καθαρισμό και την αλλαγή των φίλτρων, την απουσία «τυφλών σημείων» στάσι-

μου νερού στο δίκτυο, την υγειονομικά αποδεκτή κατάσταση της δεξαμενής, τον καθαρισμό και συντήρηση των βρυσών και ντουζιέρων, την εργαστηριακή εξέταση για ανίχνευση του βακτηρίου κάθε έξι μήνες και τέλος την τήρηση αρχείων.

Η εκτίμηση κινδύνου (risk assessment) για την ανάπτυξη και μετάδοση του βακτηρίου πρέπει να γίνεται από άτομο το οποίο διαθέτει απαραίτητες γνώσεις. Για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος, είναι απαραίτητη η λεπτομερής έρευνα για τον καθορισμό των τμημάτων του συστήματος που παρουσιάζουν αυξημένη επικινδυνότητα για ανάπτυξη του βακτηρίου. Τα προτεινόμενα προληπτικά μέτρα που βασίζονται στην εκτίμηση κινδύνου περιλαμβάνουν τον έλεγχο όλων των συστημάτων νερού και τη λήψη, εφόσον απαιτείται, όλων των απαραίτητων δειγματοληπτικών ελέγχων. Η διαδικασία της εκτίμησης κινδύνου πρέπει να εφαρμόζεται σε κάθε σύστημα που εμπλέκεται το νερό και το οποίο εμφανίζει υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του βακτηρίου.

Η συνεχής ενημέρωση, για τη νόσο των λεγεωνάριων, του προσωπικού που ασχολείται με τη λειτουργία και τη συντήρηση των πύργων ψύξης και με το δίκτυο ύδρευσης, αποτελεί ουσιαστική ενέργεια για την αποφυγή της μόλυνσης από λεγιονέλλα. Ιδιαίτερα στο δίκτυο ύδρευσης και γενικά σε τεχνητά συστήματα που σχετίζονται με νερό, όπως σιντριβάνια και θεάματα με νερό, πρέπει να γίνεται επιτήρηση λόγω της μεγάλης εξάπλωσης του βακτηρίου στο υδάτινο περιβάλλον. Οι προτεινόμενες διαδικασίες απολύμανσης αποτελούν βασικό παράγοντα για την απομάκρυνση του βακτηρίου και για τη διατήρηση της δημόσιας υγείας.

Η αποτελεσματικότητα του προγράμματος επεξεργασίας του νερού πρέπει να ελέγχεται συνεχώς και σε περίπτωση που τα αποτελέσματα παρακολούθησης του συστήματος δείξουν ότι οι τιμές των παραμέτρων δε συμφωνούν με τα επιτρεπτά όρια πρέπει να εκτελούνται οι απαραίτητες διορθωτικές ενέργειες. Ένα μικροβιολογικό αποτέλεσμα κάτω από τα όρια δε σημαίνει απαραίτητα πως δεν υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης του βακτηρίου. Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων δύο δειγματοληψιών, σε περίπτωση που δεν ανιχνευθεί αριθμός βακτηρίων μεγαλύτερος

του 1000 cfu/L αλλά ανιχνευθούν αερόβιοι μικροοργανισμοί πάνω από 100.000 cfu/L, το σύστημα νερού πρέπει να θεωρηθεί ότι ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηρίου και επαναλαμβάνεται η δειγματοληψία. Είναι εμφανές πως οι προληπτικοί υγειονομικοί και εργαστηριακοί έλεγχοι μαζί με τους αυτοελέγχους εξασφαλίζουν την σωστή λειτουργία των συστημάτων που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης του βακτηρίου της λεγιονέλλας.<sup>24</sup>

Από μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2008 στο Νοτιοανατολικό Λονδίνο, ύστερα από συλλογή δεδομένων από 11 οργανισμούς υπεύθυνους για τη διαχείριση της επιδημίας της λεγιονέλλας, διαπιστώθηκε πως από το συνολικό κόστος των κονδυλίων, όσον αφορά στη δημόσια υγεία, μόνο το 14% δαπανήθηκε για τη διεξαγωγή έρευνας και ελέγχου των επιδημιών της λεγιονέλλας. Το ποσοστό ήταν χαμηλό συγκρινόμενο με το 86% που ξοδεύτηκε για τη φροντίδα των ασθενών στα νοσοκομεία. Περαιτέρω έρευνες πρέπει να γίνουν για τον καθορισμό καλύτερων στρατηγικών μεθόδων σχετικά με το οικονομικό κόστος της έρευνας για το βακτήριο της λεγιονέλλας και την επίδραση που έχει στο συνολικό κόστος της Δημόσιας Υγείας.<sup>76</sup>

Η αναφορά των περιστατικών μέσω του διαδικτύου σίγουρα αποτελεί το καλύτερο μέσο για την επιτήρηση της νόσου και την αντιμετώπιση των επιδημιών γρήγορα και αποτελεσματικά και ιδιαίτερα των κρουσμάτων που σχετίζονται με ταξίδια. Επίσης, η νόσος των λεγεωνάριων αποτελεί σημαντική ενδονοσοκομειακή λοίμωξη και η ανάγκη ειδικού συστήματος επιτήρησης κρίνεται επιτακτική σε όλα τα νοσοκομεία. Η ανίχνευση του βακτηρίου με διαγνωστική μέθοδο ρουτίνας σε όλα τα νοσοκομεία θεωρείται πλέον απαραίτητη για την έγκαιρη αντιμετώπιση των περιστατικών και κατ' επέκταση των επιδημιών. Σε όλο τον κόσμο συνεχώς δημοσιεύονται νέα κρούσματα λόγω έξαρσης επιδημιών της νόσου των λεγεωνάριων, γεγονός που πρέπει να μας καθιστά ιδιαίτερα προσεκτικούς για την επικινδυνότητα της νόσου. Νέες διαγνωστικές μέθοδοι αναπτύσσονται βελτιώνοντας σε μεγάλο βαθμό την εξακρίβωση των περιστατικών, ενώ οι νέες ιατρικές και τεχνολογικές γνώσεις αποτελούν ένα ισχυρό όπλο για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της νόσου.

## Βιβλιογραφία

1. Brenner DJ. Classification of *Legionellaceae*. *Seminars of Respiratory Infections* 1987, 13:329–340
2. Fang GD, Yu VL, Vickers RM. Disease due to the *Legionellaceae* (other than *Legionella pneumophila*): Historical, microbiological, clinical, and epidemiological review. *Medicine* (Baltimore) 1989, 68:116–132
3. Fields SB, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' Disease: 25 Years Investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002, 15:506–526
4. McDade JE, Shepard CC, Frazer DW et al. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med* 1977, 297:1197–1203
5. Drozanski W. Fatal bacterial infection in soil amoebae. *Acta Microbiol Pol* 1956, 5:315–317
6. Hookey JV, Saunders NA, Fry NK et al. Phylogeny of *legionellaceae* based on small-subunit ribosomal DNA sequences and proposal of *Legionella lytica* comd. nov. for *Legionella*-like amoebal pathogens. *Int J Syst Bacteriol* 1996, 46:526–531
7. Fields BS. The molecular ecology of legionellae. *Trends Microbiol* 1996, 4:286–290
8. European Surveillance Scheme for Travel Associated Legionnaires' Disease and European Working Group for Legionella Infections (EWGLI), "European Guidelines for Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires' Diseases", June 2003
9. Benson RF, Fields BS. Classification of the genus *Legionella*. *Semin Respir Infect* 1998, 13:90–99
10. Fry NK, Warwick S, Saunders NA et al. The use of 16S ribosomal RNA analyses to investigate the phylogeny of the family *Legionellaceae*. *J Gen Microbiol* 1991, 137:1215–1222
11. Adeleke A, Pruckler J, Benson R et al. *Legionella*-like amedal pathogens- phylogenetic status and possible role in respiratory disease. *Emerg Infect Dis* 1996, 2:225–230
12. Swanson MS, Hammer BK. *Legionella pneumophila* pathogenesis: a fateful journey from amoebae to macrophages. *Annu Rev Microbiol* 2000, 54:567–613
13. Kramer MH, Ford TE. Legionellosis: ecological factors of an environmentally "new" disease. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1994, 195:470–482
14. Taylor M, Ross K, Bentham R. Legionella, Protozoa, and Biofilms: Interactions Within Complex Microbial Systems. *Microb Ecol* 2009, 58:538–547
15. Moss CW, Dees SB. Further studies of the cellular fatty acid composition of Legionnaires' disease bacteria. *J Clin Microbiol* 1979, 9:648–649
16. Stout JE. Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease: the expanding role of the Legionella Urinary Antigen Test. *Clin Microb Newsletter* 2000, 62–64
17. Yu VL, Ly M, Nguyen T. Legionnaires' disease: new insights. *Contemporary Internal Medic* 1992, 49–59
18. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997, 337:682–687
19. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. Legionella and community-acquired pneumonia: A review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001, 110:41–47
20. Gaia V, Fry NK, Afshar B et al. Consensus Sequence-Based Scheme for Epidemiological Typing of Clinical and Environmental Isolates of *Legionella pneumophila*. *J Clin Micro* 2005, 43:2047–2052
21. Glick TH, Gregg MB, Berman B et al. Pontiac Fever. An epidemic of unknown etiology in a health department. I. Clinical and epidemiologic aspects. *Am J Epidemiol* 1978, 107:149–160
22. Boshuizen HC, Neppelenbroek SE, HV Vliet HV et al. Subclinical Legionella infection in workers near the source of a large outbreak of Legionnaires' disease. *J Infect Dis* 2001, 184:515–518
23. Tsai TF, Finn DR, Plikaytis BD et al. Legionnaires' disease: clinical features of the epidemic in Philadelphia. *Ann Intern Med* 1979, 90:509–517
24. Kourea-Kremastinou J, Hadjichristodoulou CH. Guidelines for the prevention of legionellosis. *National School of Public Health NSPH* 2004, 1:18–26
25. Macfarlane JT, Miller AC, Roderick WH et al. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984, 39:28–33
26. Edelstein PH. Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1993, 16:741–74
27. National Travel Health Network and Centre, (NaTHNaC). Legionnaires' disease: HPA (Health Protection Agency), 2008:1–5
28. Pedro-Botet ML, Yu LV & MD. Treatment strategies for Legionella infection. *Expert Opin Pharmacother* 2009, 10:1109–1121
29. Alexiou SD. "*Legionellaceae*, A "new" family of microbes, Thessaloniki, 1990
30. Health and Safety Executive. Report of the public meetings into the Legionella outbreak in Barrow-in-Furness. TSO London, 2007:2–4
31. Fields BS. The molecular ecology of legionellae. *Trends Microbiol* 1996, 4:286–290
32. Brooks T, Raegan O, Springthorpe V et al. Detection and identification of Legionella species from groundwater. *J Toxicology Environm Health* 2004, 67:1845–1859
33. Heller R, Holler C, Sussmuth R et al. Effect of salt concentration and temperature on survival of *Legionella pneumophila*. *Lett Appl Microbiol* 1998, 26:64–68
34. Colbourne JS, Dennis PJ. The ecology and survival of *Legionella Pneumophila*. *Thames Water Authority J Instit of Water Environm Manag* 1989, 3:345–350
35. Botzenhart K, Heizmann W, Sedaghat S et al. Bacterial Colonization and Occurrence of *Legionella-pneumophila* in Warm and Cold Water in Faucet Aerators and in Drains of Hospitals. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg Ser B Umwelthyg Krankenhausthyg Arbeitshygiene Praev Med* 1986, 183:79–85
36. Stout JE, Best MG, Yu LV. Susceptibility of Members of the Family *Legionellaceae* to Thermal Stress: Implications for the Heat Eradication Methods in Water Distribution Systems. *Appl Environ Micr* 1986, 2:396–399

37. Centers for Disease Control and Prevention. Legionellosis Resource Site (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever). Top 10 things every clinician needs to know about Legionellosis, Atlanta 2006
38. Winn WC. Legionella and the clinical microbiologist. *Infect Dis Clin North Am* 1993, 7:377–392
39. Costa J, Tiago I, Milton SC. Presence and Persistence of Legionella spp. in Groundwater. *Appl Environ Microb* 2005, 71:663–671
40. Steele TW, Lanser J, Sangster N. Isolation of Legionella longbeachae Serogroup 1 from Potting Mixes. *Appl Environ Microbiol* 1990, 56: 49–53
41. Steele TW, Moore CV, Sangster N. Distribution of Legionella longbeachae Serogroup 1 and other Legionellae in Potting Soils in Australia. *Applied and Environ Microb* 1990, 56:2984–2988
42. Henke M, Seidel KM. Association between Legionella Pneumophila and amoebae in water. *Isr J Med Sci* 1986, 22:690–695
43. Sverker B, Kerstin J, Jurgen HJ et al. A Hospital-Associated Outbreak of Legionnaires' Disease Caused by Legionella pneumophila Serogroup 1 is Characterized by Stable Genetic Fingerprinting but Variable Monoconal Antibody Patterns. *J Clin Microb* 2003, 41:2503–2508
44. Vickers RM, Yu VL, Hanna SS et al. Determinants of Legionella pneumophila contamination of water distribution systems: 15-hospital prospective study. *Infect Control* 1987, 8:357–363
45. Rogers J, Dowsett AB, Dennis PJ et al. Influence of temperature and plumbing material selection on biofilm formation and growth of Legionella pneumophila in a model potable water system containing complex microbial flora. *Appl Environ Microbiol* 1994, 60:1585–1592
46. Karpova TI, Dronina IuE, Alekseeva NV et al. Biofilm formation by Legionella spp. in experiment. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2008, 1:3–7
47. Kusnetsov JM, Martikainen PJ, Jousimies HR et al. Physical, chemical and microbiological water characteristics associated with the occurrence of Legionella in cooling tower systems. *Water Research* 1993, 27:85–90
48. Bhopal R. Source of infection of sporadic Legionnaires' disease: a review. *J Infect* 1995, 30:9–12
49. Delia S, Lagana P, Minutoli E. Occurrence in beach shower facilities. *J Prev Med Hyg* 2007, 48:114–117
50. Albrechtsen HJ. Microbiological investigations of rainwater graywater collected for toilet flushing. *Water Science and Technology* 2002, 46:311–316
51. Doleans A, Aurell H, Reyrolle M et al. Clinical and environmental distributions of Legionella strains in France are different. *J Clin Microbiol* 2004, 42:458–460
52. Harrion TG, Doshi N, Fry NK et al. Comparison of clinical and environmental isolates of Legionella pneumophila obtained in the UK over 19 years. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13:78–85
53. Gomez-Valero L, Rusniok C, Buchrieser C. Legionella pneumophila: Population genetics, phylogeny and genomics. *Infect Genet and Evolution* 2009, 9:727–739
54. Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC et al. Distribution of Legionella species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community acquired legionellosis: an international collaborative survey. *J Infect Dis* 2002, 186:127–128
55. Bhopal RS. Geographical Variation of Legionnaires' Disease: a Critique and Guide to Future Research. *Int J Epidemiol* 1993, 22:1127–1136
56. Marston BJ, Plouffe JF, File TM et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization—results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997, 157:1709–1718
57. Stypulkowska Misiurewicz H, Pancer K. Legionellosis in Poland in 2006. *Przegl Epidemiol* 2008, 62:261–265
58. Gaia V, Fry NK, Harrison TG et al. Sequence-based typing of Legionella pneumophila serogroup 1 offers the potential for true portability in legionellosis outbreak investigation. *J Clin Microbiol* 2003, 41:2932–2939
59. Laura Franzin, Scolfaro C, Cabodi D et al. Legionella pneumophila Pneumonia in a Newborn after Water Birth: A New Mode of Transmission. *Clinic Inf Dis* 2001, 33:103–104
60. Levy I, Rubin LG. Legionella pneumonia in neonates: a literature review. *J Perinatol* 1998, 18:287–290
61. Greenberg D, Chiou CC, Famigilletti R et al. Problem pathogens: pediatric legionellosis—implications for improved diagnosis. *Lancet Infect Dis* 2006, 6:529–535
62. Faljuera M, Sacristan O, Nogues A et al. Nonsevere community-acquired pneumonia. Correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Intern Med* 2001, 161:1866–1872
63. Department of Health and Children. Infectious Diseases (Amendment) (No3) Regulations 2003 SI, No. 707 of 2003
64. EWGLI. Legionnaires' disease. Europe, 2006
65. Castilla J, Barricarte A, Aldaz J et al. A large Legionnaires' disease outbreak in Pamplona, Spain: early detection, rapid control and no case fatality. *Epidemiol Infect* 2008, 136:823–832
66. Surveillance for travel-associated legionnaires' disease—United States, 2005–2006. *MMWR Morb Mortal WKLY Rep* 2007, 56: 1261–1263
67. Minnesota Department of Health. Legionellosis, 2007: DCN, 2008
68. Personal communication. National Surveillance Scheme for Legionnaires' Disease in Residents of England and Wales, Respiratory and Systemic Infections Department, Health Protection Agency, 2008
69. Beyrer K, Lai S, Dreesman J et al. Legionnaires' disease outbreak associated with a cruise liner, August 2003: epidemiological and microbiological findings. *Epidemiol Infect* 2007, 135:802–810
70. Alexiou SD, Antoniadis A, Papapanagiotou J et al. Isolation of Legionella pneumophila from hotels of Greece. *Eur J Epidemiol* 1989, 5:47–50
71. Mouchtouri TV, Velonakis E, Tsakalof A et al. Risk factors for Contamination of Hotel Water Distributions Systems by Legionella Species. *Appl Environ Microb* 2007, 73:1489–1492
72. Kanellopoulou M, Paraskeuopoulos I, Dimitroulia E et al. Community acquired pneumonia due to Legionella

- pneumophila* serogroup 1. *Arch Hellenic Medic* 2001, 18: 393–397
73. Hadjichristodoulou CH, Goutziana G, Mouchtouri V et al. Evaluation of standardized scored inspections for Legionnaires' disease prevention, during the Athens 2004 Olympics. *Epidemiol Infect* 2006, 134:1074–1081
74. Mouchtouri V, Velonakis E, Hadjichristodoulou CH et al. Thermal disinfection of hotels, hospitals, and athletic venues hot water distribution systems contaminated by Legionella species. *Am J Infect Control* 2007, 35:623–627
75. United States Environmental Protection Agency. EPA. Legionella: Human Health Criteria Document. General Information and Properties, Occurrence, Risk Assessment. Office of Science and Technology, Office of Water. Washington, DC 1999, 20460
76. Lock K, Millett C, Heathcock R et al. For debate: Public health and economics of investigating a suspected outbreak of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect* 2008, 136:1306–1314

Υποβλήθηκε 2.05.2010  
Εγκρίθηκε 18.06.2010

**Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών  
4η Πανελλήνια Δημερίδα Ιστορίας της Ιατρικής  
«Ιστορία της Ψυχιατρικής»**

**Παρασκευή 4 & Σάββατο 5 Φεβρουαρίου 2011**

Φιλολογικός Σύλλογος «Ο Παρνασσός» Αθήνα

Υποβολή περιλήψεων έως 30 Νοεμβρίου 2010

Δικαίωμα συμμετοχής: **Δωρεάν**

**Πληροφορίες Συνεδρίου:** Αν. Καθηγητής Γεώργιος Ανδρούτσος,  
Ηπείρου 1, 104 33 Αθήνα

Τηλ.: 210-82 23 666, 6979317712, Fax: 210-82 35 710

e-mail: lyon48@otenet.gr

Οι κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες και στην Ελλάδα «Βιομηχανικός πολιτισμός» ή «αλλαγές τρόπου ζωής»;

**A. Βαλαβανίδης, Θ. Βλαχογιάννη**

Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Πολυάριθμες στατιστικές μελέτες σε διεθνή κλίμακα και ιδιαίτερα σε αναπτυγμένες βιομηχανικές χώρες, τεκμηρίωσαν τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας από χρόνιες ασθένειες φθοράς και κακοήθεις νεοπλασίες στον άνθρωπο. Η περιβαλλοντική αφύπνιση που προκλήθηκε από τη δεκαετία του 1960 δημιούργησε την εντύπωση σε μεγάλα τμήματα του πληθυσμού ότι τα χημικά προϊόντα και οι νέες τεχνολογίες της καθημερινής ζωής συμβάλλουν στην αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδιαίτερα από τις κακοήθεις νεοπλασίες στον άνθρωπο. Αν και το προσδόκιμο επιβίωσης αυξήθηκε σημαντικά τα τελευταία χρόνια και η προληπτική διάγνωση και οι φαρμακολογικές και θεραπευτικές αγωγές έχουν σημειώσει σημαντική πρόοδο, ο μέσος πολίτης παραμένει δύσπιστος και με ατεκμηρίωτη ενημέρωση. Μέσα από την επιλεκτική και «παραπλανητική» παρουσία στατιστικών από τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης (ΜΜΕ), αποδίδει την αυξημένη θνησιμότητα στα «προϊόντα του βιομηχανικού πολιτισμού». Αντίθετα, ο η μακροβιότητα, οι αλλαγές κουλτούρας και ο μοντέρνος «τρόπος ζωής» (διατροφή, κάπνισμα, παχυσαρκία, έλλειψη άσκησης, αλκοολούχα ποτά) δεν προβάλλονται στο βαθμό που αντιπροσωπεύουν τις βασικές πρωτογενείς αιτίες στις χρόνιες ασθένειες, κακοήθεις νεοπλασίες και πρόωρους θανάτους. Οι εκστρατείες όμως ενη-

Major risk factor for morbidity and mortality in developed countries and in Greece “Products of industrial civilization” or “lifestyle changes”?

**A. Valavanidis, Th. Vlachogianni**

Department of Chemistry, University of Athens, Athens, Greece

**ABSTRACT** Numerous epidemiological studies and time trends in morbidity and mortality in developed countries have established the principal causes of chronic diseases and various types of cancer in humans. Awareness of environmental pollution problems in the 1960s formulated the false believe, in broad parts of the population, that chemical products and new technologies of everyday contribute in the increasing rates of morbidity and mortality, especially for malignant neoplasms in humans. Although longevity increased substantially in the last decades, preventive measures, pharmacological and medical interventions made vast advances, the common citizen remains very skeptical and relies on unconventional explanations. Selective and unregistered information by the mass media provided the false impression that “products of the industrial civilization” are the main culprits of the increasing mortality. In contrast, longevity, cultural changes of modern lifestyles (diet, smoking, obesity, decreasing exercise and alcoholic drinks) are not projected to the same degree as major and principal causes of chronic diseases and various types of cancer. National and international campaigns of recent years against smoking, better diet, timely diagnosis and pharmacological interventions have been proved highly beneficial. Statistical data of the last decade show substantial decreases of morbidity and mortality by various cancers in developed

μέρωσης σε διεθνές και εθνικό επίπεδο για αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, η διακοπή του καπνίσματος και οι προόδοι στην πρόληψη και φαρμακολογική θεραπεία καρκίνων έχουν ήδη αποδώσει σημαντικά οφέλη. Οι στατιστικές της τελευταίας δεκαετίας δείχνουν εμφανώς μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας, ιδιαίτερα για τις κακοήθειες νεοπλασίες. Το γεγονός αυτό δεν έχει προβληθεί με ιδιαίτερη έμφαση από τα ΜΜΕ με αποτέλεσμα να αμφισβητούνται σημαντικές προληπτικές εφαρμογές και πρακτικές υγιεινής της καθημερινής ζωής. Αντίθετα, προβάλλονται δευτερεύουσες και μικρής εμβέλειας κίνδυνοι για την υγεία του ανθρώπου από μοντέρα χημικά προϊόντα, εκθέσεις στην περιβαλλοντική ρύπανση και ηλεκτρονικές συσκευές με παραπλανητικές και υπερβολικές εκτιμήσεις. Στην ανασκόπηση αυτή καταγράφονται οι κυριότερες αιτίες θνησιμότητας και νοσηρότητας σε διεθνή κλίμακα, στις αναπτυγμένες χώρες, στη Ευρώπη και στην Ελλάδα, με έμφαση στις κακοήθειες νεοπλασίες, καθώς και τα νοσήματα που προκαλούν χρόνιες αναπηρίες.

**Λέξεις ευρετηρίου** Διαχρονικές τάσεις, θνησιμότητα, νοσηρότητα, κακοήθειες νεοπλασίες, αναπτυγμένες χώρες, χρόνιες ασθένειες, αναπηρίες.

*Αλληλογραφία:* Α. Βαλαβανίδης, Αγίας Σοφίας 26, 171 23 Ν. Σμύρνη, Αθήνα  
e-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

*countries and in Europe. These facts are not presented very rigorously by the mass media causing a lack of information on preventative measures and practices of everyday activities. At the same time secondary causes and health risks are given more prominence in the news, such as chemicals, pollutants, electrical and electronic equipment, with exaggerated claims. In this review we present the main causes of global morbidity and mortality with emphasis on developed countries, Europe and Greece. We present mostly the causes of malignant neoplasms and chronic diseases that cause major disabilities.*

**Key words** Time trends, morbidity, mortality, malignant neoplasms, developed countries, chronic diseases, disabilities.

*Corresponding author:* A. Valavanidis, 26 Agias Sofias street, GR-171 23 N. Smyrni, Greece  
e-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

## 1. Εισαγωγή: Βασικές αιτίες θνησιμότητας σε αναπτυγμένες βιομηχανικές χώρες

Στις αναπτυγμένες βιομηχανικές χώρες το φάσμα της νοσηρότητας και θνησιμότητας έχει μεταβληθεί δραματικά τα τελευταία 50 χρόνια. Ο μέσος όρος αναμενόμενης ζωής (προσδόκιμο επιβίωσης) έχει αυξηθεί από 45–48 έτη (1900) σε 76–81 έτη (2000). Οι λοιμώδεις και παρασιτικές νόσοι έχουν μειωθεί δραματικά, ενώ αντίθετα αυξήθηκαν οι ασθένειες φθοράς. Οι αιτίες θνησιμότητας εντοπίστηκαν ιδιαίτερα στις καρδιαγγειακές ασθένειες, τα κακοήθη νεοπλάσματα και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Οι κυριότερες αιτίες, εκτός από τη γήρανση, σχετίζονται βασικά με τη διατροφή, τις καπνισματικές συνήθειες, την παχυσαρκία, την καθιστική ζωή, τις ιατρογενείς λοιμώξεις και τη μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Σε παγκόσμια κλίμακα, οι θάνατοι από νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος αποτελούν πλέον το 50% του συνόλου, οι κακοήθειες νεοπλασίες το 20–22%, τα νοσήματα του

της εντοπίστηκαν ιδιαίτερα στις καρδιαγγειακές ασθένειες, τα κακοήθη νεοπλάσματα και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Οι κυριότερες αιτίες, εκτός από τη γήρανση, σχετίζονται βασικά με τη διατροφή, τις καπνισματικές συνήθειες, την παχυσαρκία, την καθιστική ζωή, τις ιατρογενείς λοιμώξεις και τη μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Σε παγκόσμια κλίμακα, οι θάνατοι από νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος αποτελούν πλέον το 50% του συνόλου, οι κακοήθειες νεοπλασίες το 20–22%, τα νοσήματα του

αναπνευστικού το 5% και τα τροχαία το 5%. Το φάσμα αυτό αιτιών θανάτου είναι παρόμοιο και στη χώρα μας.<sup>1-3</sup>

Οι κακοήθεις νεοπλασίες στον άνθρωπο (διάφοροι τύποι καρκίνου) στις αναπτυγμένες βιομηχανικές χώρες έχουν καταστεί τις τελευταίες δεκαετίες η δεύτερη αιτία θανάτου μετά από τα νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος. Η αλματώδης αύξηση τους στις δεκαετίες μετά το 1945 οδήγησε πολλούς επιστήμονες να συσχετίσουν τη διαχρονική τάση με τον εξελιξη του «βιομηχανικού πολιτισμού», την αυξημένη ρύπανση του περιβάλλοντος και την έκθεση σε καρκινογόνες χημικές ουσίες στο εργασιακό περιβάλλον.<sup>4-6</sup>

Συστηματική καταγραφή των δεδομένων σε αναπτυγμένες χώρες (ΗΠΑ, Καναδάς, Δ. Ευρώπη, Ιαπωνία, Αυστραλία, κ.λπ.) το 2002 βρήκε ότι στα 11 εκατομμύρια θανάτους που συνέβησαν, το 27% οφείλονταν σε νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος (καρδιαγγειακά, ισχαιμική καρδιοπάθεια, εγκεφαλικά επεισόδια, κ.λπ.), το 21% σε υπερλιπιδαιμίες και το 21% σε κακοήθεις νεοπλασίες. Οι επιστήμονες ανέλυσαν ορισμένους παράγοντες και βρήκαν ότι χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, έλλειψη φυσικής άσκησης, υπερκατανάλωση αλκοόλ και παχυσαρκία συμβάλλουν σε περίπου στο 33% των πρόωρων θανάτων. Η περιβαλλοντική ρύπανση (ατμοσφαιρική ρύπανση και νερών, εργασιακό περιβάλλον, μόλυβδος, και άλλοι παράγοντες) ήταν υπεύθυνη για περίπου 4,5% των πρόωρων θανάτων. Αλλά ακόμη και αν λάβουμε υπόψη τη ρύπανση εσωτερικών χώρων, τη ρύπανση εδαφών και νερών από λιπάσματα, φυτοφάρμακα, καρκινογόνα απόβλητα κ.λπ., το ποσοστό αυτό δεν ξεπερνάει το 7-8,5% των πρόωρων θανάτων.<sup>7</sup>

## 2. Μύθοι και πραγματικότητα για την υγεία του ανθρώπου

Ο πληθυσμός του πλανήτη μας ξεπέρασε το 2010 τα 6,3 δισεκατομμύρια και αυξάνεται με αλματώδεις ρυθμούς, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο ρυθμός αύξησης του πληθυσμού είναι αποτέλεσμα της μείωσης της βρεφικής και παιδικής θνησιμότητας, της βελτίωσης των όρων υγιεινής του πόσιμου νερού και της εγκατάστα-

σης δικτύων αποχέτευσης, της καλύτερης διατροφής και των επιτευγμάτων της φαρμακευτικής και ιατρικής τεχνολογίας.<sup>8</sup>

Τα τελευταία χρόνια όμως, έχουν αυξηθεί οι φοβίες για πολλές τεχνολογικές εξελίξεις: πρόσθετα τροφίμων, φυτοφάρμακα, χλωριωμένο πόσιμο νερό, μεταλλαγμένα τρόφιμα, ραδιενέργεια, φορητά τηλέφωνα, κεραιές, κ.λπ. Τα ΜΜΕ έχουν παίξει σημαντικό ρόλο στη διάδοση της «νεφελώδους» αυτής ανησυχίας, ιδιαίτερα για τους καρκίνους, και την ανησυχητική «τρομολαγνία» για τα είδη των περιβαλλοντικών κινδύνων στην υγεία του ανθρώπου με έμφαση στα παιδιά. Η επιλεκτική αρθρογραφία και η διόγκωση των αρνητικών αποτελεσμάτων ιατρικών και τοξικολογικών ερευνών είναι καθημερινό φαινόμενο.<sup>9</sup>

Οι συστηματικές έρευνες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization, WHO) έχουν ξεκαθαρίσει τις πραγματικές διαστάσεις των πρωταρχικών αιτιών-κινδύνων για την υγεία του ανθρώπου σε παγκόσμια κλίμακα. Η ΠΟΥ διαχώρισε τους κινδύνους-αιτίες σε παραδοσιακούς και μοντέρνους.<sup>7,10</sup>

- α. Παραδοσιακοί κίνδυνοι που συνδέονται με την έλλειψη οικονομικής ανάπτυξης, όπως η φτώχεια, ο υποσιτισμός, η μητρική, περιγεννητική και βρεφική θνησιμότητα. Επίσης, η έλλειψη καθαρού πόσιμου νερού, οι ελλείψεις βασικής αποχέτευσης σε σπίτια και κοινότητες, οι λοιμώδεις και παρασιτικές νόσοι, η ρύπανση εσωτερικών χώρων από ανοικτές εστίες θέρμανσης με ξύλα και βιομάζα, και η διάθεση απορριμμάτων σε ανοιχτές χωματερές.
- β. Μοντέρνοι κίνδυνοι, όπως η αστική ατμοσφαιρική και βιομηχανική ρύπανση, η ρύπανση των νερών από τοξικές χημικές ουσίες, η απώλεια στρατοσφαιρικού όζοντος, οι κλιματικές αλλαγές, τα υπολείμματα φυτοφαρμάκων, η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, οι νέες τεχνολογίες, οι θάνατοι από τροχαία ατυχήματα, κ.λπ.<sup>7</sup>

Οι σημαντικές αλλαγές που επιτεύχθηκαν στις συνθήκες ζωής για τις αναπτυγμένες χώρες έχουν εξαλείψει σε μεγάλο βαθμό τις τελευταίες δεκαετίες τις παρασιτικές και λοιμώδεις νόσους (φυματίωση, ελονοσία, κ.λπ.) με αντίστοιχη αύξηση του μέσου όρου αναμενόμενης ζωής. Οι

επιστήμονες συμφωνούν ότι οι παράγοντες που συνέβαλαν σε αυτό είναι η καλύτερη διατροφή και ψυκτική διατήρηση τροφίμων, το καθαρό πόσιμο νερό και η συστηματική αποχέτευση, οι καλής ποιότητας οικίες και τα επιτεύγματα της φαρμακευτικής και ιατρικής τεχνολογίας.<sup>11</sup>

Η εξάλειψη όμως των «κλασικών» παλαιών νοσημάτων και η αύξηση της διάρκειας ζωής είχε ως αποτέλεσμα να αυξηθούν νέες βιολογικές αιτίες που σχετίζονται με τη γήρανση και τα νοσήματα φθοράς. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο διαβήτης, η υπέρταση, η παχυσαρκία, οι κακοήθειες νεοπλασίες και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα έγιναν βασικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας.<sup>12</sup>

Οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι του μοντέρνου «βιομηχανικού πολιτισμού» ήταν φυσικό να υπερτονισθούν σε αντίθεση με τον «τρόπο ζωής». Η είδηση για μία καρκινογόνο ουσία (π.χ. διοξίνες) στα τρόφιμα λαμβάνει διαστάσεις πανικού για τον απλό πολίτη, ενώ η ίδια ουσία σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον καπνό του τσιγάρου ή στην ψημένη στα κάρβουνα μπριζόλα περνάει απαρατήρητη. Αντίθετα στις αναπτυσσόμενες χώρες η μάστιγα των λοιμωδών και παρασιτικών νοσημάτων κυριαρχούν ακόμα, ενώ τις τελευταίες δεκαετίες αυξάνονται κατακόρυφα και τα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι διάφοροι τύποι καρκίνου, λόγω αλλαγών του τρόπου ζωής.<sup>13-15</sup>

### **3. Στατιστικά δεδομένα για τις σημαντικότερες αιτίες-κινδύνους θνησιμότητας σε διεθνή κλίμακα**

Μεγάλος αριθμός στατιστικών ερευνών, που αποτέλεσαν την υποδομή για τις εκθέσεις της WHO, κατέγραψαν με επιστημονικά στατιστικά δεδομένα τις κυριότερες αιτίες-κινδύνους για τη θνησιμότητα στον άνθρωπο.<sup>16</sup>

Το 2002 έγινε καταγραφή 55 εκατομμυρίων θανάτων (78% των θανάτων σε αναπτυσσόμενες χώρες και 22% σε αναπτυγμένες). Οι αιτίες ταξινομήθηκαν ανάλογα με τον αριθμό θανάτων.

1. Αρτηριακή υπέρταση: 7,14 εκατομμύρια θάνατοι (εκ των οποίων 3 εκατομμύρια σε αναπτυγμένες χώρες). Καρδιαγγειακά νοσήματα,

ισχαιμικές νόσοι, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

2. Καπνιστικές συνήθειες: 4,9 εκατομμύρια θάνατοι, εκ των οποίων 2,5 εκατομμύρια στις αναπτυγμένες χώρες. Κυρίως νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος και καρκίνος του πνεύμονα.
3. Υπερλιπιδαιμίες: 4,4 εκατομμύρια θάνατοι.
4. Χαμηλό βάρος σώματος (λιποβαρής, υποσιτισμός, φτώχεια): 3,75 εκατομμύρια θάνατοι. Τα 3,5 εκατομμύρια σε χώρες του «Τρίτου Κόσμου».
5. Σεξουαλική ζωή χωρίς προφυλάξεις (unsafe sex): 2,9 εκατομμύρια θάνατοι, το 90% των θανάτων στις αναπτυσσόμενες χώρες, ιδιαίτερα μετά την επιδημία του AIDS/HIV που μαστιάζει τις χώρες της Αφρικής και Ασίας.
6. Ελλιπής διατροφή (μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, έλλειψη βιταμινών και αντιοξειδωτικών): 2,7 εκατομμύρια θάνατοι (1,8 εκατομμύρια σε αναπτυσσόμενες χώρες).
7. Υψηλός δείκτης μάζας-σώματος (BMI, body-mass index) παχυσαρκία: 2,5 εκατομμύρια θάνατοι. Η παχυσαρκία αποτελεί αιτία νοσημάτων φθοράς και κακοήθων νεοπλασιών. Το 60% σε αναπτυγμένες χώρες.
8. Περιοσμένη φυσική άσκηση: 1,9 εκατομμύρια θάνατοι. Αφορά ιδιαίτερα ανθρώπους τρίτης ηλικίας που δεν ασκούνται αλλά και νεότερες ηλικίες. Συσχετιζόμενες νόσοι: διαβήτης, καρκίνος του μαστού, οστεοπόρωση, οστεοαρθρίτιδα, καρκίνος του προστάτη, κ.λπ.
9. Οινόπνευματώδη ποτά: 1,8 εκατομμύρια θάνατοι, ιδιαίτερα λόγω κατανάλωσης μεγάλων ποσοτήτων αλκοολούχων ποτών.
10. Ακάθαρτο πόσιμο νερό (απουσία υγιεινής πόσιμου νερού και αποχέτευσης): 1,73 εκατομμύρια πρόωροι θάνατοι (το 90% σε χώρες του «Τρίτου Κόσμου» και μεγάλο ποσοστό σε παιδιά).
11. Ρύπανση εσωτερικών χώρων: από χρήση ξύλου και βιομάζας για μαγείρεμα και θέρμανση σε κλειστούς χώρους: 1,6 εκατομμύρια θά-

- νατοι. Όλοι οι θάνατοι σε χώρες του «Τρίτου Κόσμου».
12. Τροχαία ατυχήματα: 1,1 εκατομμύρια θάνατοι. με αυξητική τάση.
  13. Μειωμένη πρόσληψη σιδήρου: 0,84 εκατομμύρια θάνατοι λόγω αναιμίας και αυξημένης μητρικής και βρεφικής θνησιμότητας. Η πλειοψηφία των θανάτων σε αναπτυσσόμενες χώρες.
  14. Ατμοσφαιρική ρύπανση σε πόλεις: 0,8 εκατομμύρια θάνατοι. Το 75% των θανάτων συμβαίνουν σε μεγάλες πόλεις των αναπτυσσόμενων και αναπτυσσόμενων χωρών λόγω καρκίνου του πνεύμονα και νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος.
  15. Μειωμένη πρόσληψη ψευδαργύρου: 0,79 εκατομμύρια θάνατοι. Αιτίες: κακή διατροφή, διάρροια, ελονοσία, πνευμονικές ασθένειες σε παιδιά κάτω των 5 ετών. Αποκλειστικά σε χώρες του «Τρίτου Κόσμου».
  16. Μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης Α: 0,77 εκατομμύρια πρόωρων θανάτων. Η έλλειψη βιταμίνης Α προδιαθέτει σε διάρροια, ελονοσία, ιλαρά και λοιμώδη νοσήματα. Η πλειοψηφία των θανάτων αναφέρθηκε σε αναπτυσσόμενες χώρες.
  17. Μη ασφαλείς ιατρικές επεμβάσεις: 0,5 εκατομμύρια θάνατοι. Ιατρικές ενέσεις και άλλες πρακτικές που προκαλούν λοιμώδη νοσήματα, ηπατίτιδα, κίρρωση ήπατος, HIV, μη αποτελεσματικές χημειοθεραπείες και εγχειρίσεις, κ.λπ.
  18. Εκθέσεις στο εργασιακό περιβάλλον: 0,47 εκατομμύρια θάνατοι λόγω έκθεσης σε καρκινογόνες ουσίες, αιωρούμενα σωματίδια, τοξικά αέρια, κ.λπ.
  19. Εργατικά ατυχήματα: 0,31 εκατομμύρια θάνατοι. Το 70% σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου δεν λαμβάνονται μέτρα υγιεινής και ασφάλειας.
  20. Έκθεση σε μόλυβδο: 0,23 εκατομμύρια θάνατοι. Ο μόλυβδος προκαλεί σειρά νοσημάτων, όπως αναιμία, νευρολογικά και καρδιοαγγειακά νοσήματα.
  21. Παράνομα ναρκωτικές ουσίες (αμφεταμίνες, κοκαΐνη, ηρωΐνη, κ.λπ.): 0,2 εκατομμύρια πρόωροι θάνατοι το 2002.
- Άλλες αιτίες θανάτου με μικρότερα ποσοστά είναι οι εκούσιες και ακούσιες δηλητηριάσεις, η σεξουαλική κακοποίηση παιδιών, τα κληρονομικά νοσήματα, οι δολοφονικές πράξεις, οι πόλεμοι και άλλες αιτίες μικρότερης σημασίας.
- Συμπερασματικά, από τις στατιστικές αυτές βλέπουμε ότι οι κυριότερες αιτίες πρόωρης θνησιμότητας είναι συνδεδεμένες με τα νοσήματα φθοράς και τον «τρόπο ζωής» (διατροφή, χοληστερόλη, κάπνισμα, αλκοολούχα ποτά, παχυσαρκία κ.λπ), ενώ η περιβαλλοντική ρύπανση, το εργασιακό περιβάλλον και τα εργατικά ατυχήματα προκαλούν σχετικά μικρό ποσοστό θανάτων.

#### **4. Κατάταξη των κυριότερων ειδών νοσημάτων που ευθύνονται για την αύξηση της θνησιμότητας, σε παγκόσμια κλίμακα**

Όταν ταξινομηθούν συγκεντρωτικά οι αιτίες θνησιμότητας (αναπτυσσόμενες, αναπτυσσόμενες και χώρες του «Τρίτου Κόσμου») τότε οι στατιστικές δείχνουν μία άλλη ενδιαφέρουσα εικόνα. Η κατάταξη, κατά σειρά συχνότητας, των κυριότερων τύπων ασθενειών που οδηγούν αναπόφευκτα στο πρόωρο θάνατο και τα αντίστοιχα ποσοστά τους σε διεθνή κλίμακα (σε πληθυσμό περίπου 6.000.000.000 και για περίπου 55 εκατομμύρια θανάτων το 2002), έχει ως ακολούθως:<sup>16</sup>

1. Καρδιαγγειακά νοσήματα: 30%.
2. Λοιμώδη και παρασιτικά νοσήματα (φυματίωση, σύφιλη, τέτανος, ηπατίτιδα, AIDS, ελονοσία, τράχωμα, λέπτρα, κ.λπ.): 19%.
3. Κακοήθεις νεοπλασίες: 12,5% (εκ των οποίων πρώτος ο καρκίνος του πνεύμονα, με 2,2%, που οφείλεται κατά 85–90% στο κάπνισμα).
4. Θάνατοι από ατυχήματα: 9,1% (τροχαία 2,1%, δηλητηριάσεις 0,6%, πυρκαγιές 0,5%, πτώσεις 0,7%, πνιγμοί 0,7%).
5. Λοιμώξεις του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος: 7%.

6. Χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος (άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια): 6,5%.
7. Μητρική και περιγεννητική θνησιμότητα (κυρίως λόγω λοιμώξεων): 5,2%.
8. Νοσήματα του πεπτικού συστήματος (κίρρωση ήπατος, έλκος στομάχου): 3,5%.
9. Θάνατοι που επήλθαν από πρόθεση, πολέμους και εγκληματικότητα: 2,8%, εκ των οποίων αυτοκτονίες 1,5%, εγκληματικότητα 1%, πόλεμος 0,3%.
10. Νευροψυχιατρικές διαταραχές (σχιζοφρένεια, επιληψία): 1,9%.
11. Σακχαρώδης διαβήτης: 1,7%.
12. Νοσήματα του ουροποιητικού συστήματος: 1,5%.
13. Νευροεκφυλιστικά νοσήματα (v. Alzheimer, v. Parkinson): 1,1%.
14. Διατροφικές ελλείψεις (βιταμίνη Α, υποσιτισμός, κ.λπ): 0,9%.
15. Συγγενείς ανωμαλίες: 0,9%.
16. Διατροφικές και ενδοκρινικές ανωμαλίες: 0,4%.
17. Νοσήματα των μυοσκελετικών ιστών, νοσήματα του δέρματος, ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.λπ: 0,45%.

Συμπερασματικά, σε διεθνή κλίμακα τα καρδιαγγειακά νοσήματα διατηρούν την πρώτη θέση (σχετίζονται με τη γήρανση του ανθρώπου), αλλά στη δεύτερη θέση είναι οι λοιμώδεις και παρασιτικές αιτίες (κυρίως στις χώρες του «Τρίτου Κόσμου»), οι διάφοροι τύποι καρκίνοι μετακινούνται στην τρίτη, τα ατυχήματα στην τέταρτη θέση και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος στην πέμπτη. Συνολικά οι πρώτες 5 αιτίες αφορούν το 78% των θανάτων, ενώ σημαντικό ποσοστό οφείλεται σε νοσήματα φθοράς και διατροφικές ελλείψεις.

## 5. Οι κυριότερες αιτίες για τη θνησιμότητα από κακοήθεις νεοπλασίες

Το υψηλό ποσοστό, 20–25%, των θανάτων από κακοήθεις νεοπλασίες στις αναπτυγμένες βιομη-

χανικές χώρες έχει δημιουργήσει τη διαδεδομένη αντίληψη ότι συσχετίζονται με τα προϊόντα του «βιομηχανικού πολιτισμού» και ιδιαίτερα με την ρύπανση του περιβάλλοντος. Η διαχρονική εξέλιξη, ο επιπολασμός και η επίπτωση των διαφόρων τύπων καρκίνων, έχει μελετηθεί διεξοδικά τις τελευταίες δεκαετίες σε πολλές χώρες.<sup>17–20</sup>

Με βάση τα στατιστικά στοιχεία πολλών χωρών (ιδιαίτερα των ΗΠΑ που είναι αντιπροσωπευτική αναπτυγμένη βιομηχανική χώρα με συστηματικές στατιστικές) έχουν γίνει ποσοτικές εκτιμήσεις των αιτίων-κινδύνων για τους διάφορους τύπους καρκίνου που εμφανίζονται στον άνθρωπο. Οι έρευνες αυτές έχουν καταλήξει σε γενικά συμπεράσματα που τεκμηριώθηκαν με επιστημονικά δεδομένα τα τελευταία χρόνια.<sup>21,22</sup> Η ταξινόμηση έχει γίνει κατά σειρά βαρύτητας, σε (%) ποσοστά.

*Διατροφή και παχυσαρκία:* 35% (υψηλή κατανάλωση ζωικών λιπών, παστά, καπνιστά τρόφιμα, υψηλή κατανάλωση κρέατος, έλλειψη φρούτων και λαχανικών, υψηλή ενεργειακή πρόσληψη μέσω τροφής).

*Κάπνισμα:* 30–35% (συνεργική δράση του καπνού του τσιγάρου με άλλους καρκινογόνους παράγοντες, όπως οι εκθέσεις στο εργασιακό περιβάλλον).

*Καθιστική ζωή:* 5% (αυξημένη εσωτερική θερμοκρασία, αιτία μεταβολικών διεργασιών που συμβάλλουν στην έναρξη και προαγωγή της καρκινογένεσης).

*Εργασιακό περιβάλλον, καρκινογόνες ουσίες:* 5% (πρόσφατα μέτρα υγιεινής και ασφάλειας και απαγόρευση καρκινογόνων χημικών ουσιών μείωσαν σημαντικά τον επαγγελματικό καρκίνο).

*Περιγεννητικοί παράγοντες/ανάπτυξη:* 5% (χρωμοσωμικές βλάβες κατά τη γονιμοποίηση, ορμονικές διαφοροποιήσεις).

*Ιοί:* 5% (ευθύνονται για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, αλλά και ορισμένους καρκίνους των γεννητικών οργάνων).

*Αναπαραγωγή/ορμονικοί παράγοντες, σεξουαλική συμπεριφορά:* 3% (καρκίνοι των γεννητικών οργάνων, λοιμώξεις, ορμονικές μεταβολές).

Οινοπνευματώδη ποτά: 3% (μεταβολισμός, μη-χανισμοί καρκινογένεσης).

Περιβαλλοντική ρύπανση (αέρας, νερά, έδαφος, εσωτερικοί χώροι): 2%.

Ιοντίζουσα ακτινοβολία/υπεριώδης ηλιακή ακτινοβολία: 2% (ακτινοθεραπεία, ακτίνες-Χ, καρκίνος του δέρματος από έκθεση στο ήλιο).

Φάρμακα/ιατρικές επεμβάσεις: 1% (φαρμακευτική αγωγή, χειρουργεία).

Αλάτι/πρόσθετα τροφίμων/άλλες λοιμώξεις: 1%.

Η ταξινόμηση βαρύτητας των διαφόρων αιτιών καρκίνου, σε πολλούς απλούς πολίτες θα έρθει ως μεγάλη έκπληξη, όπως το συνειδητοποιούμε στα μαθήματα προς τους φοιτητές του πανεπιστημίου. Από την κατάταξη των αιτιών-κινδύνων για κακοήθεις νεοπλασίες φαίνεται ότι η διατροφή, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η έλλειψη άσκησης συμβάλλουν συνολικά στο 75% των διαφόρων τύπων καρκίνου στον άνθρωπο. Αντίθετα, το εργασιακό περιβάλλον συμβάλλει μόνο στο 5% των θανάτων και το ποσοστό θεωρείται ότι κυμαίνεται τώρα στο 3% λόγω εφαρμογής νομοθεσιών υγιεινής και ασφάλειας που περιόρισαν σημαντικά τις καρκινογόνες ουσίες και τους επαγγελματικούς καρκίνους. Η ατμοσφαιρική ρύπανση (συμπεριλαμβανομένης και της ρύπανσης των εσωτερικών χώρων από καύση ξύλων, ξυλάνθρακα και οι άλλες μορφές ρύπανσης νερών και εδάφους) αντιπροσωπεύουν σχετικά μικρό ποσοστό, της τάξης του 2%, των κινδύνων για ανάπτυξη κακοήθων νεοπλασιών.

Η αντίληψη ότι η ρύπανση, οι συνθετικές χημικές ουσίες, τα υπολείμματα φυτοφαρμάκων στα τρόφιμα, η ραδιενέργεια και οι νέες τεχνολογίες είναι οι πιο σημαντικές αιτίες καρκίνου είναι δι-αδεδομένη, λόγω της παραπλανητικής πληροφόρησης. Τα τελευταία όμως χρόνια η εκστρατεία ενημέρωσης προσανατολίζουν την κοινή γνώμη στο να κατανοήσει ότι το κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος εξωγενής παράγοντας θνησιμότητας από καρκίνο,<sup>23-25</sup> ενώ η διατροφή, η παχυσαρκία και η έλλειψη άσκησης συμβάλλουν άμεσα και σε μεγάλο βαθμό στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαφόρων τύπων καρκίνου στον άνθρωπο.<sup>26,27</sup>

## 6. Αλλαγές του «τρόπου ζωής».

### Υπάρχει αύξηση ή μείωση των κακοήθων νεοπλασιών την τελευταία δεκαετία;

Οι κακοήθεις νεοπλασίες είναι ασθένειες γήρανσης και βιολογικής φθοράς. Για να εμφανισθούν νεοπλασματικοί όγκοι απαιτείται έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες, συσσώρευση μεταλλάξεων στο DNA των κυττάρων και μακρά λανθάνουσα περίοδος προαγωγής. Είναι αναπόφευκτο λοιπόν να αυξάνονται όσο αυξάνεται ο μέσος όρος ζωής του ανθρώπου. Το 80-85% των κακοήθων νεοπλασιών εμφανίζονται σε ηλικίες άνω των 65 ετών.<sup>28</sup>

Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από κακοήθεις νεοπλασίες και οι επαγγελματικοί καρκίνοι παρακολουθούνται συστηματικά από το 1930 από εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς. Τα στατιστικά δεδομένα των περισσότερων χωρών καταχωρούνται σε πολλές επιδημιολογικές έρευνες και σε στατιστικά δελτία της WHO, του IARC (International Agency for Research on Cancer) και των εθνικών αντικαρκινικών ιατρικών υπηρεσιών (Ευρώπη και ΗΠΑ).<sup>29-31</sup>

Οι κακοήθεις νεοπλασίες σε διεθνή κλίμακα αυξάνονται με συνεχή ρυθμό μέχρι και σήμερα. Μεταξύ 1990 και 2000 η αύξηση ήταν 22% (επίπτωση και θνησιμότητα). Ο «πόλεμος κατά του καρκίνου» (“war on cancer”) ξεκίνησε με ενθαρρυντικές εκστρατείες σε πολλές αναπτυγμένες χώρες ήδη από τη δεκαετία του 1970 και παρά τις αρχικές αμφισβητήσεις σημειώνει επιτυχίες.<sup>32-34</sup>

Από το 1980 σε ορισμένες αναπτυγμένες χώρες διαπιστώθηκε στατιστική τάση μείωσης της θνησιμότητας από διάφορους τύπους καρκίνου. Οι συστηματικές και μακροχρόνιες εκστρατείες ενημέρωσης των διεθνών και εθνικών οργανώσεων υγείας, ιδιαίτερα κατά του καπνίσματος είχαν καταφανές αποτέλεσμα. Συνεχίσθηκαν με εκστρατείες ενημέρωσης για τη διατροφή και την παχυσαρκία, καθώς και των προληπτικών ιατρικών εξετάσεων, ιδιαίτερα για τον καρκίνο του μαστού και των γεννητικών οργάνων.

Την ίδια περίοδο σημειώνεται αλματώδης αύξηση των καρκίνων στις αναπτυσσόμενες χώρες λό-

γω των αλλαγών του «τρόπου ζωής», την αύξηση των καπνισματικών συνηθειών, τη μεγαλύτερη κατανάλωση κρέατος, τη μείωση των φρούτων και λαχανικών, τη παχυσαρκία και τη καθιστική ζωή.<sup>35</sup>

Τα πρώτα «ενθαρρυντικά» νέα για μείωση της θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες εμφανίσθηκαν στις αρχές της δεκαετίας 1990 στις ΗΠΑ και στη Δ. Ευρώπη, σε μια εποχή όπου ακόμη επικρατούσαν οι ορολογίες «επιδημία» καρκίνων και οι ανοδικές τάσεις για ορισμένους τύπους επισκίαζαν τη συνολική εικόνα της στατιστικής μείωσης για την τελευταία δεκαετία.<sup>36-38</sup>

Τα στατιστικά στοιχεία (προτυπωμένα ή προτυποποιημένα κατά ηλικία), τόσο για την επίπτωση (διάγνωση νέων περιπτώσεων) όσο και τη θνησιμότητα από κακοήθεις νεοπλασίες έδειξαν καταφανώς ότι παρουσιάζουν πτωτικές τάσεις και μειώθηκαν σε χώρες της Β. Αμερικής και της Δ. Ευρώπης και η τάση μείωσης συνεχίζεται. Η μεν θνησιμότητα για τους κυριότερους καρκίνους, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη και των 15 πιο σημαντικών καρκίνων παρουσιάζουν μειώσεις της τάξης 1–2,5% κατ' έτος, η δε επίπτωση παρουσιάζει μείωση 0,8% κατ' έτος λόγω της διάγνωσης νέων περιπτώσεων καρκίνων προστάτη και μαστού.<sup>39,40</sup> Αν και λεπτομερέστερες αναλύσεις δείχνουν ότι γίνονται θετικές αλλά λανθασμένες (false positive) διαγνώσεις κακοήθων όγκων.<sup>41</sup>

Οι αναλυτικές στατιστικές έρευνες στις ΗΠΑ που παρουσιάζονται κάθε χρόνο και εντοπίζουν το ενδιαφέρον τους στους σημαντικότερους καρκίνους, δείχνουν ότι η θνησιμότητα από κακοήθεις νεοπλασίες την περίοδο 1971–1990 αυξήθηκε κατά 7,8% για τους άνδρες και κατά 6,9% για τις γυναίκες, ενώ από την περίοδο 1991–1995 άρχισαν να μειώνονται σταθερά και με ποσοστά που ήταν άνω του 1,5% κατ' έτος. Στη στατιστική του 2007 διαπιστώνεται ότι η θνησιμότητα σε άνδρες και γυναίκες από καρκίνο μειώθηκε κατά 13,6% στην περίοδο 1991–2004. Ο κυριότερος παράγοντας της μείωσης ήταν για τον καρκίνο του πνεύμονα, ιδιαίτερα στους άνδρες, η αντικαπνιστική εκστρατεία. Στις γυναίκες, ο κυριότερος καρκίνος, αυτός του μαστού μειώθηκε κατά >6% λόγω συστημα-

τικής και καλύτερης διάγνωσης και αλλαγών στη διατροφή. Οι σημαντικότερες μειώσεις παρατηρήθηκαν στους καρκίνους του στομάχου, ορθού/παχέος εντέρου, προστάτη, ουροδόχου κύστης, στόματοφάρυγγα και στις λευχαιμίες. Στις γυναίκες η μείωση είναι μικρότερη λόγω αύξησης του καρκίνου του πνεύμονα, ως αποτέλεσμα της πρόσφατης αύξησης των καπνιστριών.<sup>42,43</sup>

Στην Ευρώπη, τα τελευταία στατιστικά στοιχεία για την περίοδο 1988–1997 δείχνουν ότι η μείωση ήταν μεγαλύτερη 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 στομάχου, στοματοφάρυγγα, παχέος εντέρου, μαστού, οισοφάγου, λάρυγγα που παρουσίασαν σημαντικές μειώσεις (σε ορισμένες περιπτώσεις άνω του 10%). Ο περιορισμός του καπνίσματος και η καλύτερη διατροφή είναι οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες που έπαιξαν σημαντικό ρόλο στις μειώσεις αυτές.<sup>44-46</sup>

Οι ευρωπαϊκές χώρες που πέτυχαν τα καλύτερα αποτελέσματα στην εκστρατεία “Europe Against Cancer” (που ξεκίνησε το 1985), σε σχέση με τον αναμενόμενο αριθμό θανάτων το 2000 (με βάση τη διαχρονική τάση που επικρατούσε την προηγούμενη δεκαετία), ήταν οι: Φινλανδία (–16%), η Αυστρία (–17%) και το Ηνωμένο Βασίλειο (–16%). Η Πορτογαλία και η Ισπανία παρουσίασαν αυξήσεις. Επίσης, η Ελλάδα παρουσίασε αύξηση, αλλά μόνο +1% από την αναμενόμενη για το έτος 2000.<sup>44-46</sup>

Οι νεότερες στατιστικές για την Ευρώπη που μελετούν την περίοδο τις περιόδους 1990–1994 μέχρι 2000–2004 δείχνουν μείωση –9% για τους άνδρες και –8% για τις γυναίκες με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται στις μεσαίες ηλικίες. Η μειωμένη θνησιμότητα θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της αντικαπνιστικής εκστρατείας, της σημαντικής μείωσης των καπνιστών και σε αντιστοιχία της μείωσης του καρκίνου του πνεύμονα κατά 16%. Επίσης μειώθηκαν σημαντικά οι καρκίνοι του γαστρικού συστήματος και του παχέος εντέρου στους άνδρες και οι καρκίνοι του

μαστού και τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες της Ευρώπης.<sup>47</sup>

Παρόλ' αυτά οι κακοήθεις νεοπλασίες παραμένουν ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας. Το 2006 (τελευταία εκτίμηση) αναμένονται, περίπου, 3.200.000 νέοι καρκίνοι στις Ευρωπαϊκές χώρες και 1.700.000 θάνατοι. Οι πιο σημαντικοί νέοι καρκίνοι, όσον αφορά την επίπτωση, είναι ο καρκίνος του μαστού (13,5%), του ορθού/παχέος εντέρου (13%), και ο καρκίνος του πνεύμονα (12%), ενώ όσον αφορά τη θνησιμότητα πρώτος έρχεται ο καρκίνος του πνεύμονα (20%).<sup>48</sup>

Όλα τα στατιστικά στοιχεία των τελευταίων δεκαετιών για την Ελλάδα δείχνουν ότι τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας από κακοήγη νεοπλασμάτα ήταν σχετικώς χαμηλότερα σε σχέση με τις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Η Ελλάδα κατατάσσεται το 2004 στη 19η θέση ως προς τη θνησιμότητα από καρκίνο στους άνδρες (209/1000.000 πληθυσμό) και στη 23η ως προς τη θνησιμότητα για τις γυναίκες (108/100.000).<sup>49</sup>

Στην Ελλάδα στην περίοδο 1955–1987 οι σημαντικότερες διαχρονικές μεταβολές εμφανίζονται στα νεοπλασμάτα της τραχείας, βρόγχων και των πνευμόνων στους άνδρες και του μαστού στις γυναίκες, όπου παρουσιάζεται αύξηση της θνησιμότητας, ενώ στα νεοπλασμάτα του στομάχου και του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζεται μείωση.<sup>50,51</sup> Τα τελευταία 15 χρόνια η ελάττωση της θνησιμότητας από νεοπλασμάτα του πνεύμονα ήταν μόνο 3,2%, ενώ στην ίδια χρονικά περίοδο η μείωση στην Ευρωπαϊκή Ένωση ήταν 15,7%. Οι στατιστικές δείχνουν υψηλό ποσοστό καπνιστών, 50% των ανδρών και 37% των γυναικών, ενώ σε άλλες χώρες τα ποσοστά των καπνιστών έχουν μειωθεί σε 20% και 25% του πληθυσμού, αντίστοιχα. Επίσης στην αύξηση συμβάλλει η γήρανση του πληθυσμού, η αυξανόμενη παχυσαρκία και οι «ανθυγιεινές» διατροφικές συνήθειες όπως και μείωση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών μεταξύ των νέων.<sup>44</sup>

Στις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης υπάρχει συστηματική καταγραφή της επίπτωσης, θνησιμότητας και επιβίωσης των διαφόρων τύπων καρκίνου ώστε να διαμορφωθούν στρατηγικές αντιμε-

τώπισης των αυξανόμενων διαχρονικών τάσεων, εκτός από την Ελλάδα και το Λουξεμβούργο.<sup>52</sup> Οι διαχρονικές τάσεις θνησιμότητας κακοήθων νεοπλασμάτων σε διάφορα διαμερίσματα της χώρας (π.χ. Αττική και Θεσσαλονίκη) δείχνουν επίσης αρκετές στατιστικές διαφορές μεταξύ των περιοχών που μπορούν να εξηγηθούν από διαφορετικές εκθέσεις σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, διατροφή και καπνισματικές συνθήκες.<sup>53</sup> Η θνησιμότητα της περιόδου 1967–1996 επιβεβαιώνει τις γενικές τάσεις της μεταπολεμικής ανάπτυξης της χώρας, μείωση της βρεφικής θνησιμότητας και των λοιμωδών και παρασιτικών νόσων και αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και του καρκίνου που σχετίζεται με τον τρόπο ζωής στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης.<sup>54</sup>

Σημαντική παρέμβαση στον τομέα της υγείας του Ελληνικού πληθυσμού και ιδιαίτερα για τις κακοήθεις νεοπλασίες, με μελέτες και στατιστικές έρευνες, έχουν προσφέρει οι ερευνητές του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.<sup>55–57</sup> Το 2008 συνέβαλαν στη σύνταξη και διαμόρφωση του Εθνικού Σχεδίου Δράσης για τον Καρκίνο 2008–2012, όπως και στην Εθνική Αντικαρκινική Εκστρατεία ([www.anticancer.gov.gr](http://www.anticancer.gov.gr)).<sup>58</sup>

Οι επιστήμονες αναμένουν ότι οι αριθμοί θα αυξηθούν για τις ηλικίες άνω των 65 ετών με δεδομένη τη μακροβιότητα και τη γήρανση του πληθυσμού τις επόμενες δεκαετίες. Ο καρκίνος του στομάχου είναι ο τύπος καρκίνου που μειώνεται δραστικά σε όλες τις χώρες με τη βελτίωση της διατροφής και την αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Οι εκστρατείες εναντίον του καπνίσματος και οι απαγορεύσεις για «άκαπνους» κοινόχρηστους χώρους στις περισσότερες χώρες αναμένεται να μειώσει τους καρκίνους του πνεύμονα στην Ευρώπη. Στην Ελλάδα, παρά τις απαγορεύσεις και τις «αυστηρές» νομοθεσίες για το κάπνισμα στους εσωτερικούς κοινόχρηστους χώρους αντιμετωπίζεται τεράστια δυσκολία εφαρμογής τους. Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κακοήθων νεοπλασιών και ο περιορισμός του θα έχει σύντομα ευεργετικά στην υγεία του πληθυσμού.<sup>59,60</sup>

## 7. Χρόνια νοσήματα και αναπηρίες, το μεγάλο πρόβλημα των μοντέρνων κοινωνιών

Μία ακόμη μάστιγα των μοντέρνων κοινωνιών είναι οι χρόνιες αναπηρίες. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου για την υγεία του ανθρώπου που αν και δεν επιφέρουν το θάνατο, μπορούν να τον καταστήσουν ανάπηρο ή ανάικτο για κανονική ζωή και εργασία, υπό συνεχή ιατρική παρακολούθηση και φαρμακευτική αγωγή.

Οι χρόνιες αναπηρίες δημιουργούν προβλήματα στην εργασία, ανατρέπουν την οικονομική και κοινωνική υπόσταση του ασθενούς, επηρεάζουν την ίδια την οικογένειά του και τις υπηρεσίες υγείας. Οι επιστήμονες της WHO εδώ και πολλά χρόνια υπολογίζουν το δείκτη DALY (disability adjusted life years – Προσαρμοσμένα χρόνια ζωής με αναπηρία,) που αντιπροσωπεύει ένα άλλο επίσης σημαντικό μέτρο επίπτωσης των διαφόρων πρωταρχικών κινδύνων στην υγεία του ανθρώπου.<sup>11,61,62</sup>

Οι κυριότεροι παράγοντες-κίνδυνοι για χρόνιες αναπηρίες στον άνθρωπο, κατατασσόμενοι ανάλογα με τη σπουδαιότητα και ποσοστό τους στο σύνολο των ατόμων με αναπηρίες (υπολογίζονταν σε 1,46 δισεκατομμύρια άτομα το 2000 σε παγκόσμια κλίμακα) είναι:

1. Χαμηλό βάρος σώματος (υποσιτισμός): 9,5% (αφορά 140 εκατομμύρια άτομα, κυρίως σε χώρες του «Τρίτου κόσμου»). Σε σχέση με το 1990 έχει επιτευχθεί μείωση από τα 220 εκατ. που είχαν καταγραφεί τότε.
2. Σεξουαλική ζωή χωρίς προφυλάξεις: 6,2%. Αφορά κυρίως τις αναπτυσσόμενες χώρες και ιδιαίτερα την Αφρική με 45 εκατομμύρια περιπτώσεις AIDS/HIV.
3. Αρτηριακή υπέρταση: 4,5% (εκ των οποίων 1,5% στις αναπτυσσόμενες χώρες).
4. Καπνισματικές συνήθειες: 4% (1,5% στις αναπτυσσόμενες χώρες).
5. Οινόπνευματώδη (αλκοολισμός, άτομα ανάικτα για εργασία): 3,8%
6. Έλλειψη καθαρού νερού και υγιεινής: 3,7% (αποκλειστικά σε αναπτυσσόμενες χώρες).
7. Υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα: 2,8%.

8. Εσωτερική ρύπανση από καπνό (χρήση ξύλων-βιομάζας) (χρόνια αναπνευστικά προβλήματα): 2,6%.
9. Έλλειψη σιδήρου: 2,4%.
10. Υψηλός δείκτης μάζας-σώματος (BMI): 2,3% (παχύσαρκα άτομα που δεν μπορούν να εργασθούν).
11. Εργασιακό περιβάλλον (ασθένειες και ατυχήματα): 1% (επαγγελματικές νόσοι και εργατικά ατυχήματα).
12. Ναρκωτικά: 0,8% (άτομα με περιορισμένες δυνατότητες εργασίας).

Από το 1990 έχουν βελτιωθεί ορισμένες συνθήκες στις αναπτυσσόμενες χώρες και έχουν περιορισθεί οι ασθένειες και οι θάνατοι από υποσιτισμό, έλλειψη καθαρού πόσιμου νερού και αποχέτευσης (αποτέλεσμα η μείωση των θανάτων από διάρροια). Παρά τις προσπάθειες της ΠΟΥ και άλλων διεθνών οργανισμών, η επιδημία AIDS/HIV στην Υποσαχάρια Αφρική και διάφορα λοιμώδη και παρασιτικά νοσήματα έχουν προκαλέσει σημαντικές καταστροφές ανθρώπινων ζωών στην περιοχή αυτή.

## 8. Συμπεράσματα

Οι διάφοροι τύποι καρκίνου είναι κυρίως ασθένειες «φθοράς» και σε μεγάλο βαθμό η αύξηση της επίπτωσης και θνησιμότητας οφείλονται στο μεγαλύτερο ποσοστό των ανθρώπων που ζουν πέρα των 75 ετών. Οι κακοήθειες νεοπλασίες είναι κυρίως αποτέλεσμα των «αλλαγών στον τρόπο ζωής» και σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό στα «προϊόντα του βιομηχανικού πολιτισμού». Καλύτερη διατροφή και η διακοπή του καπνίσματος (κυριότερες αιτίες) μπορούν να συμβάλλουν αποφασιστικά στη μείωση της επίπτωσης και θνησιμότητας. Παρά τις αρχικές απαισιόδοξες προβλέψεις για τη «μάχη κατά του καρκίνου», οι εθνικές εκστρατείες κατά του καπνίσματος και υπέρ της υγιεινής διατροφής απέδωσαν, ήδη μέσα σε 20 χρόνια, τα πρώτα θετικά αποτελέσματα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τα αποτελέσματα είναι σημαντικά από οικονομικής πλευράς λόγω της μείωσης των εξόδων νοσηλείας, απώλειας εργασιμων ημερών, κ.λπ., αλλά κυρίως για το κοινωνικό κόστος της πρόωρης απώλειας νέων ατόμων.

## Βιβλιογραφία

1. Mathers CD, Boema T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. Review. *Br Med Bull* 2009, 92:7–32
2. Mathers CD, Loncan D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006, 3: e442
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006, 367:1747–1757
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide frequency of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993, 54:594–606
5. 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
6. Βαλαβανίδης Α. Περιβάλλον και Κακοήθειες Νεοπλασίες. Εξωγενείς-περιβαλλοντικοί παράγοντες καρκινογένεσης στον άνθρωπο και εκτίμηση κινδύνου. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2000
7. World Health Organization. World Health Report 2004. WHO publications, Switzerland, 2004
8. Powles J. Changes in disease patterns and related social trends. Review. *Soc Sci Med* 1992, 35:377–387
9. Reynolds T. News headlines feed on fear of cancer risk, experts say. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:9–11
10. WHO. Global Estimates of Disease Caused by the Environment and Occupational Risks. Geneva, Switzerland, 2002. ([www.who.int/peh/burden/globalestim.htm](http://www.who.int/peh/burden/globalestim.htm))
11. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002, 360:1347–1360
12. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoom S et al. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study. *PLoS Med* 2004:e27
13. Lemal M, Van den Bulck J. Television news exposure is related to fear of breast cancer. *Prev Med* 2009, 48:189–192
14. Stryker JE, Moriarty CM, Jensen JD. Effects of newspaper coverage on public knowledge about modifiable cancer risks. *Health Commun* 2008, 23:380–390
15. Βιολάκης Β, Βαλαβανίδης Α. Διάχυση της ενημέρωσης σχετικά με τις συνέπειες της έκθεσης σε καρκινογόνους χημικούς παράγοντες. *Ιατρική* 1999, 75: 319–324
16. WHO. Global Estimates of Disease Caused by the Environment and Occupational Risks. Geneva, Switzerland, 2002. ([www.who.int/peh/burden/globalestim.htm](http://www.who.int/peh/burden/globalestim.htm))
17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74–108
18. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5, Version 2.0, Lyon-France, IARC Press, 2004
19. Steward SL, King JB, Thompson TD et al. Cancer mortality surveillance—United States, 1990–2000. *MMWR Surveill Summ* 2004, 53:1–108
20. Jemal A, Thun MJ, Ries LA et al. Annual report to the nation on the status of cancer 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:1672–1694
21. Colditz G, De Jong W, Hunter D et al. Harvard Report on Cancer Prevention. Vol. 1. *Cancer Causes Control* 7(Suppl): S3–S59, 1996. Vol 2. *Cancer Causes Control* 1996, 8(Suppl): S1–S50
22. Trichopoulos D, Li FP, Hunter DJ. What causes cancer? *Sci Am* 1996, 275:50–54
23. de Moor JJ, Elder K, Emmons KM. Smoking prevention and cessation interventions for cancer survivors. Review. *Semin Oncol Nurs* 2008, 24:180–192
24. Smith S. Smoking cessation and health inequality: an equity audit. *Nurs Times* 2006, 102:38–40
25. Cagle BB. Kicking butt. A review of smoking cessation strategies. Review. *Adv Nurs Pract* 2004, 12:61–64
26. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: evidence from human studies. Review. *Cancer Lett* 2010, 293:133–143
27. Chiuve SE, Willett WC. The 2005 Food Guide Pyramid: an opportunity lost? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007, 4:610–620
28. Banerjee AA, Wang Z, Kong D, et al. Aging and inflammation: etiological culprits of cancer. *Curr Aging Sci* 2009, 2:174–186
29. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 (<http://gobocan.iarc.fr>)
30. Bray F, Guerra Yi M, Parkin DM. The comprehensive cancer monitoring programme in Europe. *Eur J Public Health* 2003, 13(Suppl):61–66
31. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF et al. Annual report to the nation on the status of cancer 1975–2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:1258–1261
32. Cairns J. The treatment of diseases and the war against cancer. *Sci Am* 1985, 253:51–60
33. Kolata G. Is the war on cancer being won? *Science* 1985, 229:543–544
34. Bailar JC, III, Smith EM. Progress against cancer? *New Engl J Med* 1986, 314:1226–1232
35. Danaei G, Hoorn SV, 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
36. Doll R. Are we winning the war against cancer? *Clin Oncol* 1992, 4:257–266
37. Editorial. The cancer epidemic: fact or misinterpretation? *Lancet* 1992, 340:399–400
38. Cole P, Rodu B. Declining cancer mortality in the United States. *Cancer* 1996, 78:2045–2048
39. Jemal A, Thun MJ, Ries LA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:1672–1694
40. Edwards BK, Ward E, Kohler BA et al. Annual report of the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010, 116:544–573
41. Welch HG, Black WC. Over diagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011, 102:605–613
42. Byers T. Two decades of declining cancer mortality: progress with disparity. *Annu Rev Public Health* 2010, 31:121–132

43. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007, 57:43–66
44. 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
45. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005, 16:481–488
46. 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
47. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010, 21:1323–1360
48. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007, 18:581–592
49. Στατιστικά στοιχεία για τον καρκίνο στην Ελλάδα (OECD: Health at a Glance 2007) (<http://www.bestrong.org.gr/el/learncancer/statisticscancer/greece>)
50. Κογεβίνας Μ, Κατσουγιάννη Κ, Maisonneuve Ρ και συν. Θνησιμότητα από κακοήγη νεοπλασμάτα στις χώρες της ΕΟΚ, 1955–1987. *Ιατρική* 1993, 64:264–274
51. Καφάτος Α, Παπουτσάκης Γ. Δείκτες θνησιμότητας του Ελληνικού πληθυσμού. Σχέση με αγωγή υγείας και μεσογειακή δίαιτα. *Ιατρική* 1998, 73:287–301
52. Bastos J, Peleteiro B, Gouveia J et al. The state of the art of cancer control in 30 European countries in 2006. *Int J Cancer* 2010, 126:2700–2715
53. Mostratos Z, Domeyer PR, Michalis D. Cancer mortality in Greece: where are we heading? A 20-year comparative study in four Greek counties. *Cent Eur J Public Health* 2008, 14:111–116
54. Nikolaidis G, Zavras D, Bonikos D et al. Trends of mortality rates during the last thirty years in Greece. *J Med Syst* 2004, 28:607–616
55. Τούντας Ι. Η υγεία του Ελληνικού πληθυσμού. Έκθεση του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2001
56. Παπαδοπούλου Ν, Τούντας Ι. Δείκτες θνησιμότητας του ελληνικού πληθυσμού. *Ιατρική* 2001, 80:119–130
57. Σημαντικά στοιχεία για την υγεία του Ελληνικού πληθυσμού από τον Γ. Τούντα (παρουσίαση μελέτης του Κέντρου Μελετών Υπηρεσιών Υγείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών), 17/10/2007 (<http://www.mednutrition.gr/content/view/719/34/>)
58. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον Καρκίνο 2008–2012. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, Αθήνα, 2008 ([http://www.ygeianet.gov.gr/HealthMapUploads/Files/Karkinos\\_teliko.pdf](http://www.ygeianet.gov.gr/HealthMapUploads/Files/Karkinos_teliko.pdf))
59. Strong K, Mathers C, Epping-Jordan J et al. Preventing cancer through tobacco and infection control: how many lives can we save in the next ten years. *Eur J Cancer Prev* 2008, 17:153–161
60. Laniado-Laborin R. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): parallel epidemics of the 21st century. *Int J Environ Res Public Health* 2009, 6:2009–2224
61. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006, 367:1747–1757
62. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T et al. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav* 2006, 97:313–321

Υποβλήθηκε 14.04.2010

Εγκρίθηκε 11.05.2010

## Η επίδραση της σωματικής άσκησης στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού

Χρ. Τεσσερομάτη,<sup>1</sup> Α. Κώτσιου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, <sup>2</sup>«Αρεταίειο» Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η σωματική άσκηση αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόληψης και αντιμετώπισης των νόσων τρόπου ζωής (life style) –υπερλιπιδαιμία, διαβήτη, υπέρταση, καρδιαγγειακές νόσοι– ελαττώνοντας την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, αυξάνοντας τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας στον ορό και βελτιώνοντας την αγγειακή αιματική ροή. Ποσοτικά οι εννοϊκές μεταβολές φαίνεται να είναι συνάρτηση της έντασης και της διάρκειας της άσκησης. Η σωματική δραστηριότητα δρα προληπτικά στην ανάπτυξη παχυσαρκίας ιδιαίτερα στους εφήβους. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αυξάνονται κατά τη διάρκεια της άσκησης με δυννητικές επιπτώσεις στη φαρμακοκινητή ορισμένων φαρμάκων με όξινη pKa (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή αντιβιοτικά π.χ. β-λακτάμες) λόγω ανταγωνιστικής σύνδεσης με τη λευκωματίνη του ορού. Η έντονη σωματική καταπόνηση προκαλεί οξειδωτικό stress και διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα, ενώ κινητοποιούνται αμυντικοί και αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί για την προστασία του οργανισμού. Η βαρεια σωματική άσκηση προκαλεί διαταραχές και στο ισοζύγιο των πρωτεϊνών, μεταξύ αυτών και της α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης επηρεάζοντας τη σύνδεση και φαρμακοκινητική των αλκαλικών φαρμάκων π.χ. των β-αναστολέων. Φαίνεται ότι η μέτριας έντασης αλλά τακτική προπόνηση δρα ευεργετικά τόσο στις λιπιδαιμικές παραμέτρους όσο και στους ανοσοποιητικούς, αντιοξειδωτικούς και αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού. Η σωματική άσκηση είναι ευεργετική μόνο εάν είναι συχνή και διηλεκτική.

**Λέξεις ευρετηρίου** Σωματική άσκηση, λιπίδια ορού.

*Αλληλογραφία:* Χρ. Τεσσερομάτη, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μ. Ασίας, 75, 115 27 Αθήνα  
e-mail: ctesser@med.uoa.gr

## Effect of physical activity on serum lipids

Chr. Tesseromatis,<sup>1</sup> A. Kotsiou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Medical School, University of Athens, <sup>2</sup>“Aretaieion” Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

**ABSTRACT** Treatment of lifestyle diseases, as hyperlipidemia, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease, requires physical activity on a regular basis. Regular exercise is associated with beneficial changes in serum lipids, reducing serum cholesterol and triglycerides and increasing high density lipoproteins. There is a dose-response relation between the amount and duration of exercise and its benefits. Physical activity helps also in prevention of adolescence obesity. Free fatty acids levels rise with exercise is associated with changes in drugs pharmacokinetics, mainly those with acidic pKa (non-steroid anti-inflammatory drugs or β-lactam antibiotics) due to competitive serum albumin binding. Although moderate training enhances many aspects of immune function, exhaustive exercise may impair immune responses causing oxidative stress which is counterbalanced via antioxidant and defense mechanisms of the organism. Intensive exercise induce modifications in protein balance and rise in α1- acid glycoprotein levels that may interfere with alkaline (e.g β-blockers) drugs' protein binding and pharmacological effect. It seems that most beneficial effects of physical activity on lipidemic profile, on immune, antioxidative and on defense body mechanisms, can be attained through moderate-intensity activity. Regular physical activity is required to maintain these good training effects because exercise is beneficial only if it is followed for extended periods of time.

**Key words** Physical exercise, serum lipids.

*Corresponding author:* Chr. Tesseromatis, Department of Pharmacology, Medical School, University of Athens, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: ctesser@med.uoa.gr

## 1. Εισαγωγή

Η αντιμετώπιση των νόσων τρόπου ζωής (life style), όπως υπερλιπιδαιμία, διαβήτης, υπέρταση και καρδιαγγειακές νόσοι, απαιτεί καθημερινή σωματική άσκηση. Συνεχής μετρίας εντάσεως σωματική άσκηση βελτιώνει τη λειτουργία των μυών, την ικανότητα του οργανισμού να προσλαμβάνει και να αξιοποιεί το  $O_2$  και την ικανότητα διαστολής των αγγείων ως απάντηση στις μεταβιβαστικές ουσίες.<sup>1</sup>

Επιπλέον, η άσκηση ως «θεραπευτικό μέσο» για την αντιμετώπιση και πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων, αποσκοπεί στην ελάττωση των λιπιδίων του ορού [ολική χοληστερόλη (TC), τριγλυκερίδια (TG), λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL)] και αύξηση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL). Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν τόσο ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης ορού και της σοβαρότητας των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων, ώστε να θεωρηθεί ότι η μείωση κατά 1% της χοληστερόλης του ορού, ελαττώνει την επίπτωση εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων κατά 2–3%.<sup>2,3</sup>

Έχει περιγραφεί, μετά από διάφορης βαρύτητας σωματική άσκηση, αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 7 mg/dL άνω της αρχικής τιμής σε επαναλαμβανόμενο ημερήσιο πρόγραμμα βάδισης-jogging και μόνο κατά 2 mg/dL σε εφάπαξ ημερήσιο πρόγραμμα.<sup>4</sup>

Αν και υπάρχει πληθώρα αναφορών που συγκρίνουν την ένταση και τη διάρκεια της άσκησης με τις λιποπρωτεΐνες και τα τριγλυκερίδια του ορού, δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί ένας βαθμός άσκησης ως ένταση ή διάρκεια που να αποδίδει τη βέλτιστη ευεργετική επίδραση.

## 2. Άσκηση και λιπίδια

Όπως φαίνεται από παρατηρήσεις σε 2242 άτομα, άσκηση μεγάλης έντασης, όπως jogging ή κολύμβηση ελαττώνει τα τριγλυκερίδια του ορού κατά 10 mg/dL και αυξάνει την HDL κατά 5 mg/dL. Από άλλη μελέτη παρατήρησης σε 46.074 άτομα φάνηκε ότι η ήπια άσκηση (βάδισμα) ελάττωσε τα TG κατά 10 mg/dL ενώ αύξησε τα επίπεδα της HDL μόνο κατά 3 mg/dL.<sup>5</sup>

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ερευνητικής ομάδας από την Ιαπωνία φαίνεται ότι το επίπεδο καταπόνησης επιδρά διαφορετικά στα λιπίδια του ορού. Έτσι, έγινε προσδιορισμός των λιπιδίων του ορού σε φλεβικό αίμα 12 υγιών εθελοντών (5 αρρένων και 7 θηλέων ηλικίας 28 ετών). Εκτιμήθηκαν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL και ελευθέρων λιπαρών οξέων (FFA), πριν από την έναρξη (μετά από 12ωρη νηστεία), κατά τη διάρκεια, 1 h και 24 h μετά το πέρας της άσκησης. Τα τριγλυκερίδια ελαττώθηκαν στατιστικά σημαντικά ( $P < 0,05$ ) χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο ειδών καταπόνησης. Τα FFA αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της άσκησης αλλά περισσότερο στη μέτρια καταπόνηση. Η ελάττωση των TG μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη κάθαρση ή ελαττωμένη σύνθεση των λιποπρωτεϊνών στις οποίες προσδένονται τα TG.<sup>6</sup>

Η αύξηση των FFA μπορεί να έχει επιπτώσεις στις μεταβολές των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των φαρμάκων ιδιαίτερα εκείνων με όξινη pKa, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή ορισμένα αντιβιοτικά π.χ. οι β-λακτάμες και άλλα. Συγκεκριμένα, τα FFA συνδέονται με τη λευκωματίνη του ορού στην ίδια θέση σύνδεσης με τα όξινα φάρμακα. Όταν υπάρχει περίσσεια FFA, εκτοπίζονται τα φάρμακα από τη λευκωματίνη, αυξάνεται το φαρμακολογικά δραστικό ελεύθερο κλάσμα τους, και κατά συνέπεια και το φαρμακολογικό αποτέλεσμα, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει επιθυμητή δράση ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων ή μπορεί να οδηγήσει σε τοξική δράση, ειδικά όταν πρόκειται για φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος.<sup>7,8</sup>

Σε μελέτες που αξιολογήθηκαν οι μεταβολές των λιπιδίων του ορού βάσει της αθροιστικής δράσης της σωματικής άσκησης παρατηρήθηκαν τα εξής: Όταν οι συμμετέχοντες ακολουθούσαν το πρόγραμμα παρατεταμένης άσκησης 500 kcal ανά συνεδρίαση (treadmill walking/jogging), παρουσίαζαν αύξηση της HDL κατά 2 mg/dL ενώ στο πρόγραμμα τριών ξεχωριστών συνεδριών των 167 kcal είχαν αύξηση της τάξεως των 7 mg/dL ( $P < 0,05$ ). Το γεγονός αυτό συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι η διακεκομμένη ημερήσια προπόνηση, με την ίδια κατανάλωση θερμίδων, έχει ευνοϊκότερη επίδραση στην αύξηση της HDL, συγκρι-

τικά με πρόγραμμα παρατεταμένης άσκησης.<sup>4</sup> Σε πειραματικές μελέτες κολύμβησης επιμύων σε ψυχρό νερό 4 °C, παρατηρήθηκε αύξηση των FFA και ελάττωση της TC και των TG. Πιθανώς η αύξηση των FFA να οφείλεται σε λιπόλυση και κινητοποίηση λίπους ως αποτέλεσμα διέγερσης του συμπαθητικού από τη στρεσογόνο επίδραση της σωματικής άσκησης. Η πτώση δε της ολικής χοληστερόλης θα μπορούσε να αποδοθεί στις αυξημένες ανάγκες του οργανισμού σε χοληστερόλη, αφού αποτελεί το κύριο συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης και έτσι εξισορροπείται η καταβολική δράση της άσκησης.<sup>9,10</sup>

Σε συγκριτική κλινική μελέτη μελετήθηκαν τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σε μετα-εμμηνοπαυσιακές αθλήτριες και σε γυναίκες που έκαναν καθιστική ζωή με/ή χωρίς ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ). Φάνηκε ότι οι αθλήτριες χωρίς ΟΘΥ είχαν την καλύτερη αγγειακή αιματική ροή όπως αυτή εκτιμήθηκε με πληθυσμογραφία (dual-energy x-ray absorbtion) συγκρινόμενες με τις υπόλοιπες μελετηθείσες ομάδες γυναικών ( $P < 0,05$ ). Πρέπει να σημειωθεί ό,τι τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL καθώς και ο δείκτης μάζας λίπους ήταν χαμηλότερα στις αθλήτριες από ό,τι στην ομάδα μαρτύρων ( $P < 0,05$ ). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η έντονη και παρατεταμένη σωματική άσκηση έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη λειτουργία του ενδοθηλίου των μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών, ενώ η προσθήκη ΟΘΥ δε φαίνεται να προσφέρει περαιτέρω βελτίωση.<sup>11</sup>

Όσον αφορά στην παρατεταμένη σωματική καταπόνηση (π.χ. Μαραθώνιος δρόμος) έχει παρατηρηθεί αύξηση των TG και TC αμέσως μετά τη λήξη, ελάττωση κατά 30% μετά από 24 h, επάνοδος δε στις βασικές τιμές μετά από μία εβδομάδα. Για 3 μέρες η HDL παραμένει υψηλή ενώ η LDL ελαττωμένη. Επιπλέον, ο αθηρωματικός δείκτης TC/HDL είναι ελαττωμένος επί 3ήμερο. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η καταπόνηση ήταν τέτοια που διπλασίασε τα επίπεδα της γαλακτικής δεϋδρογενάσης αμέσως μετά το πέρας του αγώνα και αύξησε στο 15πλάσιο τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης.<sup>12</sup>

Παλαιότερη κλινική μελέτη ερεύνησε το άμεσο αποτέλεσμα της μυϊκής άσκησης στα λιπίδια του

ορού αλλά και τη διάρκεια των μεταβολών αυτών σε αθλήτριες Μαραθωνίου δρόμου (42 km) με αιμοληψίες που έγιναν 24 h πριν και 10 min, 1, 2, 5 μέρες μετά. Η ολική χοληστερόλη ήταν σαφώς ελαττωμένη 1 ημέρα μετά τον αγώνα και παρέμεινε χαμηλή 3–5 ημέρες μετά, η LDL ελαττώθηκε για 1 ημέρα μετά, ενώ η HDL ήταν αυξημένη 24 h μετά, αφού συνυπολογίστηκαν και οι μεταβολές του όγκου του πλάσματος. Επιπλέον, ο αθηρωματικός δείκτης HDL/TC παρέμεινε αυξημένος 24 h μετά. Τα TG ήταν αυξημένα μετά τον αγώνα αλλά επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά 24 h. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι στις γυναίκες η παρατεταμένη στρεσογόνος άσκηση επιφέρει μεταβολές στα λιπίδια του ορού για αρκετές μέρες.<sup>13</sup>

Η σωματική άσκηση σύμφωνα με κλινικές μελέτες βελτιώνει την ένταση των επώδυνων παροξυσμών ισχιαλγίας. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα σε επίμυες προκάλεσε αύξηση των κυττάρων των μεσοσπονδύλιων χόνδρων. Φαίνεται ότι η βελτίωση των παροξυσμών ισχιαλγίας μπορεί να οφείλεται και στη μέσω της άσκησης βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων του ορού δεδομένου ότι η συχνότητα ισχιαλγίας είναι μεγαλύτερη παρουσία υπερλιπιδαιμίας.<sup>14–17</sup>

### 3. Άσκηση και ανοσοποιητικό σύστημα

Κατά την έντονη σωματική καταπόνηση π.χ. ενός Μαραθωνίου δρόμου παρατηρούνται διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα με εμφάνιση βλαβών στο δέρμα, στο βλεννογόνο της ανώτερης αναπνευστικής οδού, στους πνεύμονες, στην περιτοναϊκή κοιλότητα, στο αίμα και στους μυς. Οι πιο εκτεταμένες μεταβολές παρατηρούνται στα μακροφάγα, ουδετερόφιλα και φυσικά φονικά κύτταρα (NK). Φαίνεται ότι κατά τη σωματική άσκηση κινητοποιούνται διάφοροι μηχανισμοί όπως έκλυση ορμονών, αυξημένη συγκέντρωση κυτταροκινών, μεταβολές της θερμοκρασίας του σώματος, αύξηση της αιματικής ροής και αφυδάτωση. Κατά τη φάση αυτή της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (διαρκείας 3–72 h) ο οργανισμός καθίσταται ευαίσθητος σε λοιμώξεις από ιούς και βακτηρίδια. Διάφορες διαιτητικές ουσίες και φάρμακα έχουν χορηγηθεί

χωρίς επιτυχία, για την ανάταξη αυτής της κατάστασης, μεταξύ αυτών σακχαρούχα ροφήματα τα οποία αν και ήταν πιο αποτελεσματικά στην αύξηση των ορμονών του stress και των κυτταροκινών, καταστέλλουν τα NK και τα T-λεμφοκύτταρα.<sup>18,19</sup>

#### 4. Άσκηση και παχυσαρκία

Στα παιδιά και τους εφήβους η σωματική δραστηριότητα δρα προληπτικά στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και καρδιαγγειακών νοσημάτων στη μετέπειτα ζωή τους. Σε μετρήσεις 5 συνεχών εβδομάδων σε άρρενες εφήβους που ασκούντο, συγκριτικά με μη ασκούμενα άτομα ίδιας ηλικίας, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο σωματικό βάρος. Η άσκηση οδήγησε σε μικρή, αλλά στατιστικώς σημαντική, πτώση του λίπους των μηρών και του υποδόριου κοιλιακού λίπους (SAAT) (-4,6% vs 1,5%,  $P > 0,03$  και 1,7% vs 0,8%,  $P < 0,02$ , αντίστοιχα), ενώ στον ενδοπυελικό λιπώδη ιστό (IAAT) δεν παρατηρήθηκε διαφορά. Αντίθετα, οι μη ασκούμενοι είχαν περισσότερο λίπος στους μηρούς (5,2% vs 1,7%,  $P < 0,01$ ), SAAT (1,8% vs 0,6%,  $P < 0,007$ ) και IAAT (4,5% vs 1,1%,  $P < 0,0007$ ). Η άσκηση στους εφήβους οδήγησε σε ελάττωση του σωματικού λίπους αλλά δεν επηρέασε τις λιπιδαιμικές παραμέτρους του ορού.<sup>20</sup>

#### 5. Άσκηση και οξειδωτικές διεργασίες

Η επίδραση της εξαντλητικής μυϊκής καταπόνησης στην οξείδωση των λιπιδίων έδειξε αυξημένη οξείδωση των VLDL και LDL χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών, η δε αντιοξειδωτική ικανότητα ήταν ιδιαίτερα περιορισμένη. Σε δείγματα αίματος αθλητριών παρατηρήθηκε πτώση διαφόρων παραμέτρων του ορού, όπως λευκωματίνης, ουρικού οξέος και γλουταθειόνης, καθώς και 21,5% πτώση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του αίματος με αυξημένη οξειδωτική ευαισθησία κατά 70,3% συγκριτικά με τους άρρενες αθλητές. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην έκταση της μυϊκής καταστροφής, όπως εκτιμήθηκε από τα επίπεδα CK, ούτε στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών του ορού (VLDL+LDL).<sup>21</sup> Μια ενδεχόμενη ευεργετική επί-

δραση της άσκησης θα μπορούσε να τεκμηριωθεί από την αύξηση της HDL και στα δύο φύλα.

Η σωματική άσκηση προκαλεί διαταραχές του ισοζυγίου των μεταβολικών προϊόντων της άσκησης δηλαδή των αντιδρωσών ελευθέρων ριζών  $O_2$  και της αντιοξειδωτικής αντίστασης του οργανισμού, οδηγώντας σε οξειδωτικό stress. Οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να έχουν ευεργετική δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά και αρνητική επίδραση στα λιπίδια του ορού (αύξηση), στην οξείδωση του DNA ή στις πρωτεΐνες του ορού (υποπρωτεϊναιμία).<sup>22</sup> Το οξειδωτικό stress είναι σημαντική παράμετρος της σωματικής άσκησης που προκαλείται λόγω διαταραχής της ομοιόστασης του οργανισμού. Το σύστημα παραγωγής οξειδωτικών μορίων βρίσκεται σε ισορροπία με την αμυντική διεργασία του οργανισμού, μέσω αντιοξειδωτικών παραγόντων. Για τον περιορισμό των βλαπτικών διεργασιών του οξειδωτικού stress απαιτείται προστασία με αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως καταλάση, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, υπεροξειδίου της δεσμουτάσης αλλά και από μη ενζυμικές ουσίες όπως βιταμίνες (E τοκοφερόλη, A ρετινόλη, C ασκορβικό οξύ), γλουταθειόνη και ουρικό οξύ.<sup>23</sup> Διαταραχές του ισοζυγίου ελευθέρων ριζών και αντιοξειδωτικής δράσης μπορεί να οδηγήσουν σε κατάσταση οξειδωτικού stress που παρατηρείται στη διεργασία της γήρανσης αλλά και ευθύνεται ενδεχόμενα για την ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων όπως καρκίνο ή νόσο του Parkinson. Η προπόνηση μπορεί να έχει θετική και αρνητική δράση στον οργανισμό ως σύνολο που εξαρτάται από την ένταση (το φορτίο) του απαιτούμενου έργου της δεδομένης άσκησης, αλλά και από το είδος της άσκησης (πίν. 1).

Η οξειδωτική διεργασία φαίνεται να ευοδώνεται από τη μυϊκή κόπωση και σωματική εν γένει καταπόνηση, όπως άλλωστε αποδείχθηκε και από δικές μας πειραματικές μελέτες όπου το stress κολύμβησης σε νερό 22 °C προκάλεσε ελάττωση της δραστηριότητας, ανάλογα με τη διάρκεια κολύμβησης, της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE), της  $K^+/Na^+$  ATPάσης, της  $Mg^{++}$  ATPάσης καθώς και των επιπέδων των ολικών πρωτεϊνών στον εγκεφαλο επιμύων, ως δείγμα οξειδωτικού stress προφανώς μέσω ελευθέρων ριζών.<sup>24</sup> Στη συνέχεια, η *in vivo* χορήγηση καρνιτίνης, 300 mg/kg, που δρα

**Πίνακας 1.** Σωματική άσκηση σε σχέση με λιπιδαιμικές παραμέτρους και οξειδωτικό stress

Άσκηση	Παράμετροι	Συγγραφείς
Jogging/κολύμβηση μεγάλης έντασης	↓ TG, ↑ HDL	Hata 2000 <sup>5</sup>
Κυλιόμενος διάδρομος σε σχέση με πρόσληψη VO <sub>2</sub> max (30-60%)	↓ TG, ↑ FFA	Tsetsonis 1995 <sup>6</sup>
Κυλιόμενος διάδρομος VO <sub>2</sub> max (70%) αθροιστική προσπάθεια vs διακεκομμένη/24 h	↑ HDL αθροιστικής < ↑ HDL διακεκομμένης	Mestek 2006 <sup>4</sup>
Άσκηση+οιστρογονική υποκατάσταση	Αιματική ροή-ενδοθήλιο – LDL: καλύτερα χωρίς οιστρογόνα	Hagmar 2006 <sup>11</sup>
Άσκηση+αναβολικά	↓ HDL (54%)	Alen 1984 Hartgens 2004 <sup>31</sup> Tesseromatis 2001 <sup>30</sup>
Μαραθώνιος δρόμος 42 km	↑ TG και TC, στη λήξη ↓ 30%, 24h μετά ↓ TC/HDL, 1 εβδομάδα μετά	Kobayaski 2006 <sup>12</sup> Goodyear 1991 <sup>13</sup>
Μαραθώνιος δρόμος 42 km	Συσσώρευση κυτταροκινών ↑ TNF ↓ άμυνας ανοσοποιητικού ↑ οξειδωτικές διεργασίες	Nieman 2007 <sup>9</sup> Kaikkonen 2002 <sup>21</sup> Gleeson 2005 <sup>18</sup> Kato 2006 <sup>30</sup> Finaud 2006 <sup>22</sup>
Άσκηση	↑ οξειδωτικές διεργασίες	Urso 2003 <sup>23</sup> Tsakiris 2006 <sup>24</sup> Gougoura 2007 <sup>26</sup>
Άσκηση	Υποπρωτεΐναιμία	Haralamnie 1976 <sup>27</sup> Petibois 2003 <sup>28</sup>
Άσκηση/οσφυαλγία	Πόνος με ↑ BMI+λιπίδια	Leino-Arjas 2006 <sup>14</sup> Hart 2010 <sup>13</sup> Brisby 2010 <sup>16</sup> Kauppila 2009 <sup>17</sup>

TC: ολική χοληστερόλη, TG: τριγλυκερίδια, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα, BMI: δείκτης μάζας σώματος

ως μεταφορέας λιπιδίων αλλά και ως αντιοξειδωτικός παράγοντας επανέφερε τη δραστηριότητα των AchE, K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> ATPάσης, Mg<sup>++</sup> ATPάσης, καθώς και τα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών στον εγκέφαλο επιμύων, στις αρχικές τιμές.<sup>25</sup>

Στον ελληνικό πληθυσμό παρατηρήσεις σε παιδιά 9-11 ετών ασχολούμενα με την αθλητική κολύμβηση συγκριτικά με μη αθλητές έδειξε αύξηση του οξειδωτικού stress και της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού σε σχέση με τους μη αθλητές. Οι αθλητές είχαν ελαττωμένη γλουταθειόνη GSH κατά 37%, συγκρινόμενοι με τους μη αθλητές (P<0,01). Η οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG) δε διέφερε, ενώ ο λόγος GSH/GSSG ήταν μικρότερος κατά 43% στους κολυμβητές σε σχέση με τους μάρτυρες (P<0,01). Γενικότερα, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα βρέθηκε κατά 28%

χαμηλότερη στους κολυμβητές σε σχέση με τους μάρτυρες. Φαίνεται ότι τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα στο οξειδωτικό stress και διαθέτουν μικρότερη αντιοξειδωτική αντίσταση.<sup>26</sup>

## 6. Άσκηση και ισοζύγιο πρωτεϊνών

Έχει παρατηρηθεί ότι η άσκηση επηρεάζει τις πρωτεΐνες του αίματος αλλά και το μεταβολισμό του σιδήρου και του χαλκού. Άρρενες αθλητές κολύμβησης (2 ώρες ημερησίως) ηλικίας 19,3±2,1 ετών, συγκρινόμενοι με μάρτυρες από το γενικό πληθυσμό ίδιας ηλικίας και φύλου, παρουσίασαν σε φάση ηρεμίας μικρή αύξηση των τιμών των α2-μακροσφαιρινών, της τρανσφερίνης και του χαλκού. Μετά από σωματική καταπόνηση (κολύμβηση 2 km) αυξάνεται η α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη χωρίς μεταβολές της α1-

αντιθρυψίνης, της σερουλοπλασμίνης και του σιδήρου σε σχέση με τους μάρτυρες. Αντίθετα, μετά από ήπια άσκηση παρατηρήθηκε μόνο μικρή μεταβολή του μεταβολισμού του σιδήρου. Οι μεταβολές των επιπέδων των γλυκοπρωτεϊνών συνοδεύονται και από διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων. Αυτό αποδεικνύεται από τη σύνθεση μακρών αλύσων λιπαρών οξέων στο ήπαρ και από την εκτεταμένη οξειδωση των λιποπρωτεϊνών του αίματος. Στη συνέχεια, επέρχεται δυσλειτουργία του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων που οδηγεί σε καταβολισμό των πρωτεϊνών. Η αύξηση των γλυκοπρωτεϊνών ακολουθείται από αύξηση των αμινοξέων που προφανώς υποδηλώνει καταβολισμό αυτών των πρωτεϊνών.<sup>27</sup>

Η παρατηρούμενη κατά τη σωματική άσκηση ελάττωση της α1 όξινης γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να διαταράξει τη φαρμακοκινητική των αλκαλικής αντιδράσεως φαρμάκων π.χ. των β-αναστολέων, διότι οι υπάρχουσες θέσεις πρωτεϊνικής συνδέσεως είναι και αυτές ελαττωμένες, οπότε περισσότερο δραστικό φάρμακο είναι διαθέσιμο με αποτέλεσμα αύξηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος.<sup>28</sup>

Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση των στεροειδικών αναβολικών επηρεάζει τις λιποπρωτεΐνες του αίματος.<sup>29,30</sup> Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση 45 mg/ημερησίως nandrolone decanoate για 8 εβδομάδες σε άρρενες και θήλεις αθλητές υψηλών προδιαγραφών, που υποβάλλονταν σε βαρεία σωματική

άσκηση, επέφερε στατιστικώς σημαντική πτώση κατά 54% της HDL χοληστερόλης σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων ( $P < 0,001$ ). Επομένως, η χρήση αναβολικών θα μπορούσε να ενισχύσει τον κίνδυνο επίπτωσης στεφανιαίας νόσου.<sup>31</sup>

Τέλος, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι η σωματική καταπόνηση (1 h σε κυλιόμενο διάδρομο τύπου treadmill σε θηλυκούς μυς BALB/c) προκάλεσε αύξηση της ιντερλευκίνης IL-6 και πτώση του TNFα (tumor necrosis factor alpha). Όταν στα πειραματόζωα μετά το τέλος της άσκησης χορηγήθηκε ενδοτοξίνη (λιποσακχαρίτες) από βακτηρίδια υπεύθυνα για την ανάπτυξη νόσου του περιοδοντίου, παρατηρήθηκε ότι η σωματική άσκηση ανέστειλε τη σύνθεση TNFα, γεγονός που ενδεχομένως ασκεί αμυντική δράση έναντι της ενδοτοξίνης.<sup>32</sup>

Συμπερασματικά, η συστηματική σωματική άσκηση ακόμη και αν δεν επιφέρει σημαντική απώλεια βάρους, δρα ευεργετικά σε πολλές λιπιδαιμικές παραμέτρους. Τα καλύτερα αποτελέσματα παρέχει η μεγαλύτερη σε χρονική διάρκεια και όχι τόσο σε ένταση εβδομαδιαία άσκηση. Η ένταση της άσκησης φαίνεται να είναι λιγότερο σημαντική στην απάντηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων.

Τέλος, ακόμη και η μικρή σε χρονική διάρκεια σωματική προσπάθεια είναι κατά πολύ αποτελεσματικότερη όσον αφορά στα λιπίδια του ορού απ' ό,τι η πλήρης αποχή από οποιαδήποτε δραστηριότητα σωματικής προπόνησης.<sup>33</sup>

### Βιβλιογραφία

1. Fattirolli F, Cellai T, Burgisser C. Physical activity and cardiovascular health a close link. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003, 60:73-78
2. Expert Panel. Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *J Am Med Assoc* 1993, 269:3015-3023
3. Manson JE, Tosterson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992, 326:1406-1416
4. Mestek ML, Garner JC, Plaisance EP et al. Blood lipid responses after continuous and accumulated aerobic exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2006, 16:245-254
5. Hata Y, Nakajima K. Life-style and serum lipids and lipoproteins. *J Atheroscler Thromb* 2000, 7:177-197
6. Tsetsonis NV, Hardman AE. The influence of the intensity of treadmill walking upon changes in lipid and lipoprotein variables in healthy adults. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995, 70:329-336
7. Tesseromatis C, Trichilis A, Tsivos E et al. Does stress influence ampicillin concentration in serum and tissues? *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2001, 26:167-171
8. Tesserommatis C, Tsopanakis C, Symeonoglou G et al. How harmless is FFA enhancement? *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1996, 21:213-215
9. Tsopanakis C, Tesserommatis C. Cold swimming stress: effects on serum lipids, lipoproteins and LCAT activity in male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 38:813-816
10. Μαστοράκος Γ, Παυλάτου ΜΓ, Σαλάκος Ν. Μηχανισμοί stress στους αθλητές. Στο: Σάπκας ΑΓ (Συντ) *Κατώσεις-*

- παθήσεις στα αθλήματα υγρού στίβου. Εκδ. Καυκάς. Αθήνα, 2007, 98–106
11. Hagmar M, Eriksson MJ, Lindholm C et al. Endothelial function in post-menopausal former elite athletes. *Clin J Sport Med* 2006, 16:247–252
  12. Kobayashi J, Murase Y, Asano A et al. Effect of walking with a pedometer on serum lipid and adiponectin levels in Japanese middle-aged men. *J Atheroscler Thromb* 2006, 13:197–201
  13. Goodyear LJ, Van Houten DR, Fronsoe MS et al. Immediate and delayed effects of marathon running on lipids and lipoproteins in women. *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23:641
  14. Leino AP, Kaila KL, Solovieva S et al. Serum lipids and low back pain: an association? A follow-up study of a working population sample. *Spine* 2006 20, 31:1032–1037 *Sports Med* 2007, 37:412–415
  15. Hart JM, Weltman A, Ingersoll CD. Quadriceps activation following aerobic exercise in persons with low back pain and healthy controls. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2010, 25:847–851 (Epub, June 2010)
  16. Brisby H, Wei AQ, Molloy T et al. The effect of running exercise on intervertebral disc extracellular matrix production in a rat model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010, 35:1429–1436
  17. Kauppila LI. Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain—a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009, 37:661–670 (Epub March 2009)
  18. Gleeson M, Bishop NC. The T cell and NK cell immune response to exercise. *Ann Transplant* 2005, 10:43–48
  19. Nieman DC. Marathon training and immune function. *Sports Med* 2007, 37:412–415
  20. Eliakim A, Makowski GS, Brasel JA et al. Adiposity, lipid levels, and brief endurance training in nonobese adolescent. Males. *Int J Sports Med* 2000, 21:332–337
  21. Kaikkonen J, Porkkala SE, Tuomainen TP et al. Exhaustive exercise increases plasma/serum total oxidation resistance in moderately trained men and women, whereas their VLDL + LDL lipoprotein fraction is more susceptible to oxidation. *Scand J Clin Lab Invest* 2002, 62:599–607
  22. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med* 2006, 36:327–358
  23. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003, 189:41–54
  24. Tsakiris T, Angelogianni P, Tesseromatis C et al. Alterations in antioxidant status, protein concentration, acetylcholinesterase, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, and Mg<sup>2+</sup>-ATPase activities in rat brain after forced swimming. *Int J Sports Med* 2006, 27:19–24
  25. Tsakiris T, Angelogianni P, Tesseromatis C et al. The effect of L-Carnitine on the modulated rat brain concentration, acetylcholinesterase, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, and Mg<sup>2+</sup>-ATPase activities induced by forced swimming. *Br J Sports Med* 2008, 42:367–372
  26. Gougoura S, Nikolaidis MG, Kostaropoulos IA et al. Increased oxidative stress indices in the blood of child swimmers. *Eur J Appl Physiol* 2007, 100:235–239
  27. Haralambie G, Keul J, Theumert F. Changes in serum proteins, iron and copper in swimmers before and after altitude training (author's transl). *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1976, 35:21–31
  28. Petibois C, Cazorla G, Poortmans JR, Deleris G. Biochemical aspects of overtraining in endurance sports: the metabolism alteration process syndrome. *Sports Med* 2003, 33:83–94
  29. Allén M, Rahkila P. Reduced high-density lipoprotein-cholesterol in power athletes: use of male sex hormone derivatives, an atherogenic factor. *Int J Sports Med* 1984, 5:341–342
  30. Skoura C, Mourouzis C, Saranteas T et al. Masseteric hypertrophy associated with administration of anabolic steroids and unilateral mastication: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001, 92:515–518
  31. Hartgens F. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med* 2004, 38:253–259
  32. Kato T, Kaneko S, Kilizula R et al. Periodontopathic bacterial endotoxin-induced tumor necrosis factor alpha production was inhibited by exercise in mice. *Immunol Med Microbiol* 2006, 47:262–266
  33. Kraus WE, Houmard J, Duscha BD et al. Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. *NEJM* 347:1483–1492

Υποβλήθηκε 28.03.2010  
Εγκρίθηκε 11.05.2010

Εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα  
προστάτη σε νεαρό  
ενήλικα ασθενή  
Παρουσίαση ενδιαφέρουσας  
περίπτωσης και ανασκόπηση  
της βιβλιογραφίας

Σ. Απέργης,<sup>1</sup> Δ.Κ. Φιλιππιάδης,<sup>2</sup> Μ.Γ. Γκέλη<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Ακτινολογικό Τμήμα, Μονάδα Υπερηχοτομογραφίας, Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, <sup>2</sup>Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, ΠΓΝΑ «Αττικό», Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Το προστατικό εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα συναντάται σπάνια σε ενήλικες. Νεαρός ασθενής, ηλικίας 18 ετών, προσήλθε στο νοσοκομείο αναφέροντας άλγος στην περιοχή του περινέου και δυσουρία από διμήνου. Ο απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία ανέδειξε την παρουσία μάζας στον προστάτη αδένα και διογκωμένους λαγόνιους λεμφαδένες. Η ιστολογική εξέταση ταυτοποίησε τη μάζα ως εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα του προστάτη. Η υπολογιστική τομογραφία θώρακος ανέδειξε πλευριτική συλλογή και οζώδεις αλλοιώσεις στους πνεύμονες που αποδόθηκαν σε μεταστάσεις. Έγινε συνδυασμός χειρουργικής εξαίρεσης, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας. Το προστατικό εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα είναι μια σπάνια κλινική οντότητα σε ενήλικες, ενώ λιγότερες από δεκαπέντε περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα.

**Λέξεις ευρετηρίου** Προστάτης, εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, απεικονιστικές μέθοδοι, συνδυαστική θεραπεία.

Αλληλογραφία: Μ.Γ. Γκέλη, Λεωφ. Αλεξάνδρας 171, 115 22 Αμπελόκηποι, Αθήνα  
e-mail: myrgel@gmail.com

Prostate embryonal  
rhabdomyosarcoma  
in a young adult  
Case report and review  
of the literature

S. Apergis,<sup>1</sup> D.K. Filippiadis,<sup>2</sup> M.G. Gkeli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Radiology, Unit of Sonography, "Saint Savvas" Anticancer Oncological Hospital, Athens, <sup>2</sup>2nd Department of Radiology, "Attikon" University General Hospital of Athens, Athens, Greece

**ABSTRACT** Prostate embryonal rhabdomyosarcoma is rarely reported in adult patients. An 18 year old patient presented to our hospital complaining for 2 months lasting pain in perineal region and dysuria. Sonography and Magnetic Resonance scan demonstrated prostate mass and enlarged iliac lymph nodes. Histologic examination revealed this mass to be an embryonal rhabdomyosarcoma, whilst thoracic Computed Tomography showed pleural effusion and metastatic lesions of the lung. Patient began combination of surgical removal, radiotherapy and supplementary chemotherapy. Prostate embryonal rhabdomyosarcoma is a rare clinical entity whenever adult patients are concerned with, to the best of our knowledge, fewer than fifteen cases reported, till date.

**Key words** Prostate, embryonal rhabdomyosarcoma, radiological imaging, combination therapy.

Corresponding author: M.G. Gkeli, 171 Alexandras Ave., GR-115 22 Ampelokipi, Athens, Greece  
e-mail: myrgel@gmail.com

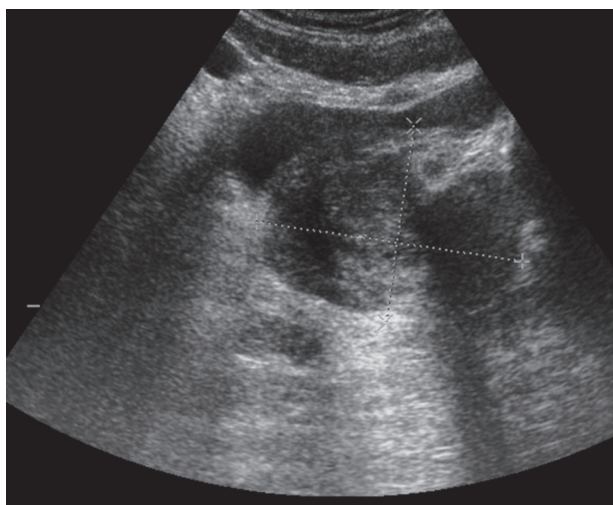
Το εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα είναι η πιο συχνή κακοήθεια του προστάτη αδένου στην παιδική ηλικία, η οποία εντούτοις συναντάται σπάνια σε ενήλικες ασθενείς και έχει πτωχή πρόγνωση.<sup>1</sup> Είναι υψηλής κακοήθειας όγκος που προέρχεται από τα αδιαφοροποίητα μεσεγχοματικά κύτταρα του ραβδωτού μυός.<sup>2</sup> Ο όγκος αντιστοιχεί σε λιγότερο από το 1% όλων των κακοηθειών του προστάτη<sup>3</sup> και περίπου στο 30% των προστατικών σαρκωμάτων.<sup>4</sup>

### Περιγραφή περιπτώσεως

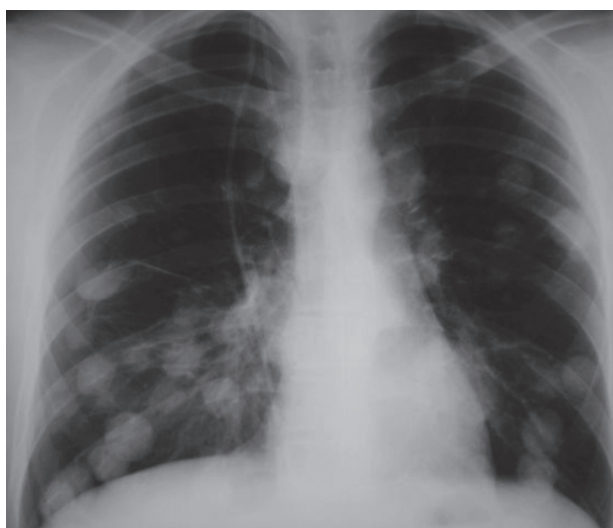
Ασθενής, ηλικίας 18 ετών, προσήλθε στο νοσοκομείο μας αιτιώμενος άλγος στην περιοχή του περινέου και δυσουρία από διμήνου. Ο απεικονιστικός έλεγχος που ακολούθησε περιελάμβανε υπερηχογράφημα νεφρών, κύστεως και προστάτου και μαγνητική τομογραφία κάτω κοιλίας. Το υπερηχογράφημα ανέδειξε μεγάλη, υποηχογενή, ανομοιογενή και ασαφών ορίων διόγκωση του προστάτη, ενώ οι νεφροί και η ουροδόχος κύστη δεν παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα (εικ. 1). Η μαγνητική τομογραφία απεικόνισε την παρουσία μάζας στον προστάτη αδένου και διογκωμένους λαγόνιους λεμφαδένες. Η ιστολογική εξέταση ταυτοποίησε τη μάζα ως εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα του προστάτη. Ακολούθησε ακτινογραφία θώρακος (εικ. 2) και αξονική τομογραφία θώρακος, που ανέδειξε πλευριτική συλλογή και οζώδεις αλλοιώσεις στον πνεύμονα που αποδόθηκαν σε μεταστατικές εστίες (εικόνες 3, 4). Το σπινθηρογράφημα οστών και η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα, ενώ το ολικό PSA ήταν 1,45 ng/mL και το ελεύθερο PSA 0,18 ng/mL.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία με CEVAIE, χημειοθεραπευτικό σχήμα που χορηγείται για 21 ημέρες και εναλλάσσεται διαδοχικά, από τις ακόλουθες τριάδες φαρμάκων: ifosfamide-vincristine-D-Actinomycin, Carboplatin-Epirubicin-Vincristine, Ifosfamide-Vincristine-Etoposide.

Η μαγνητική τομογραφία που ακολούθησε μετά το πέρας της χημειοθεραπείας ανέδειξε ελάχιστη βελτίωση αναφορικά με το μέγεθος της μάζας, η οποία απεικονίστηκε να εφάπτεται και να απωθεί την ουροδόχο κύστη και το ορθοσιγμοειδές. Ο επόμενος θεραπευτικός χειρισμός ήταν η επιλογή μιας συνδυαστικής θεραπείας, η οποία περιελάμβανε τη χειρουργική εξαίρεση τμήματος της μάζας, την ακτινοθεραπεία της περιοχής και τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία.



**Εικόνα 1.** Υπερηχογράφημα ουροδόχου κύστης και προστάτη. Επιμήκης τομή. Αναδεικνύεται μεγάλη, υποηχογενής, ανομοιογενής και ασαφών ορίων διόγκωση του προστάτη

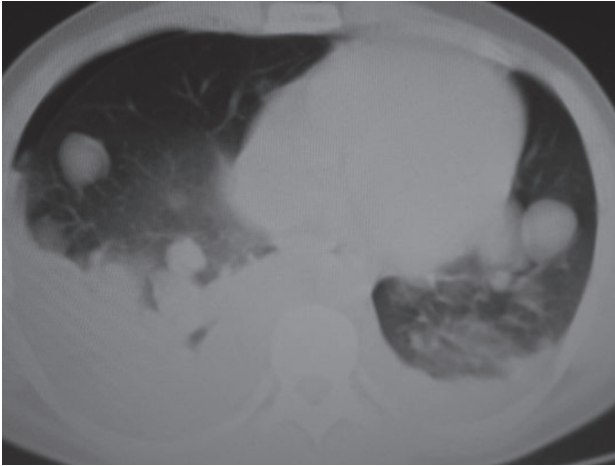


**Εικόνα 2.** Ακτινογραφία θώρακος. Οπισθοπρόσθια λήψη. Αναδεικνύονται πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις στους πνεύμονες που αφορούν σε δευτερογενείς εντοπίσεις

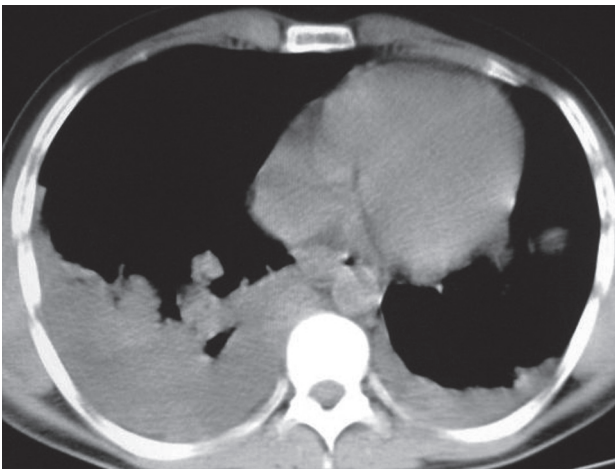
### Συζήτηση

Αν και το εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα είναι η πιο συχνή κακοήθεια του προστάτη αδένου στην παιδική ηλικία (μέση ηλικία εμφάνισης τα 5 έτη), ο όγκος εμφανίζεται σπάνια στους ενήλικες και έχει δυσμενή πρόγνωση.<sup>1</sup>

Ιστολογικά, το εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα θεωρείται ότι προέρχεται από τα αδιαφοροποίη-



**Εικόνα 3.** Αξονική τομογραφία θώρακος. Πνευμονικό παράθυρο. Αναδεικνύονται οζώδεις σκιάσεις στους πνεύμονες που αφορούν σε δευτερογενείς εντοπίσεις



**Εικόνα 4.** Αξονική τομογραφία θώρακος. Παράθυρο μεσοθωρακίου. Αναδεικνύονται οζώδεις σκιάσεις στους πνεύμονες που αφορούν σε δευτερογενείς εντοπίσεις και πνευμονική συλλογή

τα μεσεγχυματικά κύτταρα που κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης περιβάλλουν το μεσονεφρικό πόρο του περιφερικού ουροποιογεννητικού συστήματος και ενσωματώνονται στην κύστη και τον προστάτη υφιστάμενα ραβδομυοβλαστική διαφοροποίηση σε δεύτερο χρόνο.<sup>5</sup> Η ιστοπαθολογική εξέταση θα αποκαλύψει ανώριμα μικρά στρογγυλά κύτταρα με πλειόμορφο πυρήνα και παραγγειακό κυτταρόπλασμα, ραβδομυοβλάστες με ταινίες ηωσινόφιλου κυτταροπλάσματος που

είναι θετικοί για τις χρωστικές δεσμίνη, βιμεντίνη και σαρκομερική ακτίνη.<sup>1,6-8</sup>

Στους ενήλικες, το εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί από τον καρκίνο του προστάτη με βάση τα κλινικά σημεία, τα οποία συνίστανται στην παρουσία ομαλής ή σταθερής προστατικής διόγκωσης κατά τη δακτυλική εξέταση του ορθού ή/και μιας υπερηβικής μάζας, σε συνδυασμό με φυσιολογικές τιμές του ειδικού προστατικού αντιγόνου στις εξετάσεις αίματος.<sup>1,6</sup> Ο ταχύς ρυθμός ανάπτυξης του όγκου έχει ως αποτέλεσμα τη διασπορά του στους τοπικούς πυελικούς λεμφαδένες, ενώ με την πάροδο του χρόνου δημιουργεί συμπτώματα απόφραξης του αυχένα της ουροδόχου κύστης και πίεση στο ορθό, που οφείλονται σε διήθηση από τον όγκο της ουρήθρας ή και των σπερματοδόχων κύστεων και του ορθού. Επιπλέον, οι πνεύμονες, το ήπαρ και τα οστά (οστεοβλαστικές εντοπίσεις) είναι τα όργανα στα οποία μεθίσταται συχνότερα.<sup>6</sup>

Εκτός από την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις, στη διάγνωση σημαντικό ρόλο κατέχουν τα απεικονιστικά ευρήματα του υπερηχογραφήματος, της αξονικής τομογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας, μέθοδοι οι οποίες επιπλέον δύνανται να συμβάλλουν στην καθοδηγούμενη βιοψία. Το υπερηχογράφημα αξιολογεί την παρουσία και την τοπική έκταση της μάζας, η οποία στην αξονική τομογραφία φαίνεται ως μάζα χαμηλής πυκνότητας ιστού με υπόπυκνες νεκρωτικές περιοχές, ενώ ελέγχει και την ύπαρξη διογκωμένων λαγόνιων λεμφαδένων. Οι ανασυνθέσεις της αξονικής τομογραφίας και η μαγνητική τομογραφία αναδεικνύουν τη διήθηση της ουροδόχου κύστης και του τοιχώματος του ορθού, της περιτονίας του Denonvilliers και του ανελκτήρα μύος του πρωκτού.<sup>7</sup>

Η θεραπεία του προστατικού εμβρυϊκού ραβδομυοσαρκώματος περιλαμβάνει τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου (ριζική κυστεοπροστατεκτομή που συνδυάζεται με την πυελική εξαίρεση), η οποία σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνει την κλινική έκβαση στα παιδιά, με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης το 74%.<sup>2</sup> Η έκβαση αυτή δε συναντάται στους ενήλικες ασθενείς, πιθανόν λόγω της καθυστερημένης κλινικής εκδήλωσης της νόσου

στην οποία οφείλεται και η τοπική και απομακρυσμένη διασπορά, που παρατηρείται κατά το χρόνο διάγνωσης.<sup>1</sup>

Σε περιπτώσεις ενηλίκων ασθενών, λόγω του μικρού αριθμού των αναφερομένων περιπτώσεων και της μικρής εμπειρίας αντιμετώπισης του εμβρυϊκού ραβδομυοσαρκώματος σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, δεν αναφέρεται ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση. Αν και απαιτείται περισσότερη εμπειρία και περαιτέρω μελέτες, η εντύπωση είναι ότι η έγκαιρη διάγνωση του προστατικού εμβρυϊκού ραβδομυοσαρκώματος και η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση θα ωφελήσει τους ενήλικες ασθενείς με τον ίδιο τρόπο όπως τα παιδιά.

Συμπερασματικά, το εμβρυϊκό ραβδομυοσαρκώμα είναι η πιο συχνή κακοήθεια του προστάτη στην παιδική ηλικία, αλλά είναι μια σπάνια κλινική οντότητα στους ενήλικες. Η διάγνωση της νόσου πέραν των κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων, βασίζεται στην ιστοπαθολογική εξέταση. Λιγότερες από δεκαπέντε περιπτώσεις εμβρυϊκού ραβδομυοσαρκώματος του προστάτη σε ενήλικες ασθενείς έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι ουρολόγοι, οι ακτινολόγοι και οι παθολόγοι/ογκολόγοι πρέπει να ενθουμούνται αυτή την κλινική οντότητα, ειδικά όταν γίνεται αναφορά σε ενήλικες, δεδομένου ότι η πρόωρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπεία δύναται να αυξήσει το ποσοστό επιβίωσης.

#### Βιβλιογραφία

1. Nabi G, Dinda AK, Dogra PN. Primary embryonal rhabdomyosarcoma of prostate in adults: Diagnosis and management. *Intern Urol Nephrol* 2002, 34:531–534
2. Segura Huerta A, Lopez Tendero P, Yuste Izquiero A et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate. Report of a case and review of the literature. *Actas Urol Esp* 2001, 25:144–149
3. Lazar EB, Whitman GJ, Chew FS. Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate. *AJR* 1996, 166:1661–1672
4. Smith BH, Dehner LP. Sarcoma of prostate gland. *Am J Clin Pathol* 1972, 58:43–50
5. Batsakis JG. Urogenital rhabdomyosarcoma: histogenesis and classification. *J Urol* 1963, 90:180–186
6. Waring PM, Newland RC. Prostatic embryonal rhabdomyosarcoma in adults: a clinicopathological review. *Cancer* 1992, 69:755–762
7. DeJong ASH, Van Kessel-Van M, Albus-Lutter CHE. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults; immunohistochemistry as a tool for its diagnosis. *Human Path* 1987, 18:298–303
8. Molenaar WM, Osterhius AM, Ramaekers FCS. The rarity of rhabdomyosarcoma in the adults: a morphological and immunohistochemical study. *Path Res Pract* 1985, 180:400–405

Υποβλήθηκε 24.05.2010

Εγκρίθηκε 11.06.2010

Ιατρική 2010, 98(1):76–78

Iatriki 2010, 98(1):76–78

## Ο Μπετόβεν και οι θεράποντες ιατροί του

Θ.Α. Πέππας,<sup>1</sup> Α.Σ. Στεφανίδης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Γ' Παθολογικό Τμήμα, <sup>2</sup>Α' Καρδιολογικό Τμήμα,  
Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας, Πειραιάς

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Ο Μπετόβεν, μια από τις μεγαλύτερες μορφές στην ιστορία της ανθρωπότητας, χρειάστηκε συχνά να καταφύγει σε ιατρούς, συνήθως τους πλέον εξέχοντες της εποχής του. Παρά το ότι τον αντιμετώπιζαν με σεβασμό, δέος και κατέβαλαν κάθε προσπάθεια με τα τότε διαθέσιμα φαρμακευτικά και ιατρικά μέσα, η δύσκολη ιδιοσυγκρασία του συνθέτη, η εκρηκτικότητά του και, μερικές φορές, η αγένεια που εξέφραζε έθεσαν τη σχέση ιατρού-ασθενούς σε μεγάλη δοκιμασία. Μολαταύτα, η σύνδεση των ονομάτων τους με εκείνο του Τιτάνα της Μουσικής τους εξασφάλισε μια θέση στην Ιστορία της Ιατρικής.

## Beethoven and his attending Physicians

Th.A. Peppas,<sup>1</sup> A.S. Stefanidis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>3rd Department of Medicine, <sup>2</sup>1st Department of Cardiology General Hospital of Nikea, Piraeus, Greece

**ABSTRACT** Ludwig Van Beethoven, prominent figure in the history of humanity often needed seeking medical help. Although his attending physicians, usually the most distinguished of the era, faced him with respect and awe and did their best, considering the available medications and treatments of the time, Beethoven's difficult temperament, his irritability and, occasionally, his rudeness tested the doctor-patient relationship to the limits. However, the association of their names with the Titan of Music secured their place in the History of Medicine.

**Λέξεις ευρετηρίου** Διασημότητες, Ιστορία Ιατρικής, 19ος αιώνας, κίρρωση ήπατος, κώφωση, ασκίτης.

**Key words** Famous persons, History of Medicine, 19th century, liver cirrhosis, deafness, ascites.

Αποτελεί σταθερό σημείο αναφοράς σε οποιονδήποτε ασχολείται, έστω και ελάχιστα, ή απήλαυσε, έστω και μόνο λίγες φορές, κλασική μουσική το όνομα του Μπετόβεν. Η μουσική του και το όνομά του αυτόματα δημιουργούν συναισθήματα ευγνωμοσύνης σε όλη την ανθρωπότητα, ανάμεσά τους και στους ιατρούς. Οι ιατροί της εποχής του, όμως, που είχαν την τύχη ή την ατυχία να γνωρίσουν τον Μπετόβεν ως ασθενή, δοκίμασαν και άλλα συναισθήματα εκτός από το θαυμασμό.

Η σχέση του Μπετόβεν (1770–1827) με τους ιατρούς του δεν ήταν πάντοτε η καλύτερη δυνατή, καθώς η έμφυτη επαναστατικότητα του καλλιτέχνη σε κάθε μορφή αυθεντίας, η έντονη εκ μέρους

του δυσπιστία στην αποτελεσματικότητα κάθε συνιστώμενης αγωγής, συνδυαζόμενη με την καχυποψία του και το γεγονός ότι απέδιδε την κώφωσή του (ή τουλάχιστον την επιδείνωσή της) σε «ανεπαρκείς και αγνοούντες ιατρούς» (δικά του λόγια, γραμμένα στην επιστολή του 1802 που έμεινε γνωστή ως «Διαθήκη του Χάιλιγκενσταντ»),<sup>1</sup> καθώς και τέλος η συχνή χρήση από τον Μπετόβεν ιδιαίτερα προσβλητικών χαρακτηρισμών έθεταν τη σχέση αυτή σε συχνή δοκιμασία.

Ο πρώτος θεράπων ιατρός, με την πραγματική σημασία της λέξης, που αναφέρεται στη βιογραφία του Μπετόβεν είναι ο προσωπικός του φίλος Dr Franz Gerhard Wegeler. Γιος Αλσατού

Αλληλογραφία: Θ.Α. Πέππας, Ι. Χρυσοστόμου 24, 171 22, Ν. Σμύρνη  
e-mail: th.a.peppas@gmail.com

Corresponding author: Th.A. Peppas, 24 I. Chrysostomou street, GR-171 22 Nea Smyrni, Athens, Greece  
e-mail: th.a.peppas@gmail.com

αστού, παιδικός φίλος του Μπετόβεν, καθώς η γνωριμία τους αρχίζει από το 1784 στην Μπον, σπούδασε ιατρική και έγινε ένας από τους πιο διακεκριμένους ιατρούς της εποχής του, με κύριες διακρίσεις τη θέση του Καθηγητή της Μαιευτικής το 1799, τη θέση του Πρύτανη στο Πανεπιστήμιο της Μπον<sup>2</sup> αλλά πάνω από όλα μία μεγάλη φιλία με τον Μπετόβεν όπως προκύπτει από μία μακρά αλληλογραφία μέχρι το θάνατο του συνθέτη, όπου τα προβλήματα υγείας ελάχιστη μόνο θέση κατέχουν. Η πρώτη αναφορά των προβλημάτων ακοής γίνεται σε επιστολή προς τον Wegeler από τη Βιέννη με ημερομηνία 29 Ιουνίου 1801, και η περιγραφή των συμπτωμάτων (εμβοές, απώλεια στην ακοή των υψηλής συχνότητας τόνων) καταδεικνύει την άποψη της νευροαισθητικού τύπου κώφωσης, συνοδευόμενη από το χαρακτηρισμό «γάϊδαρο» σε κάποιο ιατρό που του συνέστησε ψυχρά λουτρά για τα ενοχλήματα αυτά. Ο Μπετόβεν επανέρχεται στο θέμα σε επιστολή της 16ης Νοεμβρίου του ίδιου έτους με την εμπιστοσύνη του εμφανή από τα πρώτα λόγια «όσο λίγο κι αν θέλω να συζητήσω τέτοια θέματα, προτιμώ να το κάνω με σένα παρά με οποιονδήποτε άλλο» και παραθέτει την αγωγή που του συνέστησε ο ιατρός Vering, χωρίς πάντως άλλους χαρακτηρισμούς!<sup>1,2</sup> Ο ίδιος ο Wegeler έγραψε και εξέδωσε τις αναμνήσεις, σημειώσεις και επιστολές του και αυτό απετέλεσε ένα πολύτιμο και, κυρίως αξιόπιστο και έγκυρο, βοήθημα στη δομή της ογκώδους Μπετοβενικής βιογραφίας.<sup>3</sup>

Από τους 15 περίπου διακεκριμένους ιατρούς της εποχής στη Βιέννη όπου κατά καιρούς απευθύνθηκε ο Μπετόβεν πρέπει κυρίως να αναφερθούν οι Johann Peter Frank, ο Jakob, Ritter (ιππότης) von Staudenheimer, ο Giovanni Malfatti, ο Braunhofer και ο Andreas Wawruch που αντιμετώπισε την τελευταία κρίση του Τιτάνα, και που τον παρακολούθησε ιατρικά στην πορεία του προς την Αθανασία το 1827.

Ο Johann Peter Frank, ήταν διάσημος παθολόγος της εποχής του και θεωρείται στην ιατρική ιστορία ως ο πατέρας της προληπτικής ιατρικής. Υπήρξε φίλος του Μπετόβεν, ήταν καθηγητής του πανεπιστημίου και διευθυντής του Γενικού Νοσοκομείου της Βιέννης, μένοντας πολύ κοντά σε αυτό στον αριθμό 20 της Alserstrasse, στην οποία ήταν και μία –από τις πολυάριθμες,

πάνω από 60– κατοικίες στην οποία έμεινε ο Μπετόβεν. Καθώς ο ιατρός ήταν μεγάλος θαυμαστής της μουσικής, όπως και ο γιος του Dr Joseph von Frank, του οποίου μάλιστα τις ερασιτεχνικές συνθέσεις διόρθωνε ο Μπετόβεν, η σχέση τους υπήρξε αρκετά καλή, αλλά ήταν ήδη πολύ μεγάλης ηλικίας από την αρχή της γνωριμίας τους και πέθανε πολύ πριν τον Μπετόβεν.<sup>2</sup>

Ο Jakob Staudenheimer, [Ritter (ιππότης) von Staudenheimer] που υπήρξε θεράπων του Μπετόβεν περιοδικά, κατά τα έτη 1816–1820, για προβλήματα κωλικοειδών αλγών και εντερικών διαταραχών, επέμενε σε αυστηρή συμμόρφωση των οδηγιών και των ιατρικών του συνταγών. Αυταρχικός ευγενής, αυλικός ιατρός του Αυτοκράτορα Ιωσήφ του Δεύτερου, δεν ήταν συνηθισμένος στην αμφισβήτηση της αυθεντίας του, κάτι που ο Μπετόβεν δεν ήταν ιδιαίτερα πρόθυμος να πράττει πάντοτε, ιδίως όταν δεν εύρισκε την απαιτούμενη ανακούφιση. Δεν πρέπει βέβαια να λησμονηθεί πόσο πενιχρές ήταν οι φαρμακευτικές επιλογές της εποχής.<sup>2,4,5</sup>

Ο Giovanni Malfatti (ή Johann Malfatti, κατά τη γερμανική γραφή του ονόματός του), ιδρυτικό μέλος της Ιατρικής Εταιρείας της Βιέννης, γνωρίστηκε με τον Μπετόβεν στα 1806 και ήταν θεράπων ιατρός του από το 1808 μετά το θάνατο του Dr Schmidt. Στα 1811 εμφανίζεται να συνιστά λουτρά στο Tepplitz ως αγωγή σε χρόνιο πρόβλημα κεφαλαλγιών (οι οποίες μάλλον ήταν αποτέλεσμα χρονίας παγκολπίτιδας), αλλά παρά τη φιλία και τον απεριόριστο θαυμασμό απομακρύνθηκε το 1816 μετά από διαφωνία (και αρκετές προσβολές), έμελλε όμως να επανεμφανισθεί ιατρικά, λίγο πριν το τέλος.<sup>2</sup>

Ο Dr Anton Braunhofer, Καθηγητής της Γενικής Φυσικής Ιστορίας στο Πανεπιστήμιο της Βιέννης γνωρίζεται, και αναλαμβάνει ιατρικά τον Μπετόβεν το έτος 1820. Η σχέση τους αρχίζει εξαιρετικά και ο συνθέτης του αφιερώνει τη φωνητική σύνθεση “Abendlied, untern gestirnen Himmel”. Στα τετράδια συνομιλιών του Μπετόβεν υπάρχουν σαφείς οι οδηγίες του, όταν ο Μπετόβεν τον καλεί στις 18 Απριλίου 1825 για «φλεγμονή των εντέρων» (αφού ο Staudenheimer δεν ανταποκρίνεται στην πρόσκληση της κατ’ οίκον επίσκεψης) «όχι κρασί, όχι καφές, όχι μπαχαρικά οιαδήποτε είδους». «Ένα νόσημα δεν εξαφανίζεται σε μία ημέρα. Δε θα σας

ενοχλήσω για πολύ με φάρμακα, αλλά πρέπει να συμμορφωθείτε με τη δίαιτα, και όχι να πεινούσατε από αυτή». Η αγωγή αποδίδει και ένα μήνα μετά ο Μπετόβεν είναι σε θέση να εργαστεί και να απευθύνει τη 13η Μαΐου στο ιατρό του επιστολή με ασυνήθιστα έντονη έκφραση ευγνωμοσύνης αλλά και χιούμορ.<sup>1,2,4</sup>

Τελευταίος ιατρός που θα αναλάβει τον Μπετόβεν μέλλει να είναι ο Dr Andreas Wawruch (1771–1842) Τσέχος, γεννημένος στο Nemtschutz της Μοραβίας. Αρχικά σπούδασε θεολογία, αλλά πριν τη χειροτονία του ήλθε στη Βιέννη και αποφάσισε να σπουδάσει Ιατρική. Έγινε βοηθός –και γαμπρός– του Καθηγητού Hildenbrand, Διευθυντή του Γενικού Νοσοκομείου της Βιέννης, μετέπειτα γίνεται ο ίδιος Καθηγητής Γενικής Παθολογίας και Φαρμακολογίας στο Πανεπιστήμιο της Πράγας και επανέρχεται στη Βιέννη ως Καθηγητής Παθολογίας και διευθυντής των παθολογικών κλινικών στο νοσοκομείο της Βιέννης. Ήταν επίσης φιλόμουσος και ερασιτέχνης βιολοντσελίστας. Όταν ο Μπετόβεν γυρίζει από το Gneixendorf στη Βιέννη στις 2 Δεκεμβρίου 1826, με πυρετό, βήχα, πλευροδυνία, αιμόπτυση και οίδημα των κάτω άκρων στέλνει επιστολή στον Braunhofer, που όμως δεν έρχεται λόγω μεγάλης απόστασης. Ο Staudenheim που καλείται μετά, υπόσχεται να έλθει, αλλά δεν το πράττει. Έτσι καλείται ο Wawruch που συστήνεται με σεβασμό στο τετράδιο συνομιλιών του συνθέτη «Κάποιος που σέβεται μέγιστα το όνομά σας και θα κάνει ό,τι δυνατόν για να σας δώσει μία ταχεία ανάρρωση – Καθηγητή Wawruch». Παρά το ότι η αντιμετώπιση της αρχικής νόσου, πιθανότατα πνευμονίας, με αντιπυρετικά (αμυγδαλέλαιο και ελιξήριο από σαλέπι) είναι επιτυχής, η περαιτέρω πορεία είναι επιδείνωση που σύμφωνα με όλα τα γραφόμενα

(και μεγάλης αξίας είναι η ίδια η καταγραφή της τελικής νόσου από τον Wawruch) ήταν αποτέλεσμα ρήξης αντιρρόπησης ηπατικής κίρρωσης.<sup>2–7</sup> Εμφανίζεται ίκτερος και ασκίτικη συλλογή. Παρά την ορθή αντιμετώπισή του από τον Wawruch, ο Μπετόβεν δεν είναι και πολύ ικανοποιημένος και η έκφραση «γάϊδαρος» δεν αργεί να επαναληφθεί όταν ο ιατρός εμφανίζεται για επίσκεψη. Η παρακέντηση του ασκίτη που γίνεται πρώτη φορά την 20ή Δεκεμβρίου από τον Dr Johann Seibert διευθυντή της χειρουργικής κλινικής (Primarwundarzt) στο Allgemeines Krankenhaus αποδίδει 11 λίτρα από αχυρόχρουν υγρό και ανακουφίζει ιδιαίτερα τον ασθενή, βελτιώνοντας την διάθεση του Μπετόβεν που παρομοιάζει τον ιατρό με τον Μωυσή που τρυπάει το βράχο.<sup>2</sup> Η κίρρωση όμως δε θα ελεγχθεί, η επανασυλλογή είναι ταχεία και θα χρειασθούν άλλες 4 παρακεντήσεις. Κύριος θεράπων ιατρός είναι πάντα ο Wawruch, με ιατρική ορθότητα, συνέπεια και σεβασμό, αλλά θα τον δει ιατρικά και ο Malfatti, η αγωγή του οποίου (αραιό διάλυμα κρασιού με σιρόπι) δεν είναι μάλλον ορθή, αλλά γίνεται πολύ πιο ευπρόσδεκτη από τον Μπετόβεν. Η επιδείνωση είναι συνεχής και ο Μπετόβεν θα καταλήξει, μέσα σε μία τρομερή χιονοθύελλα, στις 26 Μαρτίου του 1827, λίγο πριν τις 6 το απόγευμα.

Η νεκροτομή θα γίνει τη μεθεπομένη από τον Dr Johann Wagner και με βοηθό ένα από τα πλέον διάσημα ονόματα της Παθολογικής Ανατομικής, τον Carl von Rokitansky (1804–1878). Το όνομά του φέρουν οι κόλποι της χοληδόχου κύστης. Στη διάρκεια της μακρόχρονης επιστημονικής του σταδιοδρομίας ο Rokitansky πραγματοποίησε 59.786 νεκροτομές. Η πρώτη από αυτό το μακρό κατάλογο, αφορούσε σε μία από τις μεγαλύτερες μορφές της ανθρωπότητας. Τον Ludwig van Beethoven.<sup>2,4,8</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Anderson E. *The letters of Beethoven*. McMillan, London, 1961
2. Thayer's Life of Beethoven Rev and Forbes E (ed) Princeton University Press, Princeton NJ, 1979
3. Wegeler F, Ries F. Biographisches Notizen uber Ludwig van Beethoven (transl English: Remembering Beethoven. London, A. Deutsch, 1988)
4. London SJ. Beethoven: case report of a Titan's last crisis. *Arch Intern Med* 1964, 113:442–448
5. Larkin E. Beethoven's illness, a likely diagnosis. *Proc Royal Soc Med* 1971, 64:493–496
6. Wawruch A. Aertliche Rucklick auf Ludwig van Beethovens letzte Lebenspoche Wiener Zeitschrift 30 April, 1842
7. Landsberger M. Beethoven's medical history from a physician's viewpoint NY. *Stat J Med*, 1978:676–679
8. Singer Ch, Answorth-Underwood E. A short history of medicine (2nd ed) Oxford University Press, London, 1962

Υποβλήθηκε 22.03.2010

Εγκρίθηκε 28.04.2010

Η ΙΑΤΡΙΚΗ, έκδοση της Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών, έχει στόχο τη συνεχή επιμόρφωση των γιατρών και επιθυμεί να προβάλλει περισσότερο εργασίες με θέματα που αφορούν στη παθογένεια, στη διάγνωση και στη θεραπεία. Για την πραγμάτωση αυτού του σκοπού δημοσιεύονται στο περιοδικό:

**1. Άρθρα Σύνταξης:** Σύντομα ανασκοπικά άρθρα σε επίκαιρα ή και αμφιλεγόμενα θέματα, χωρίς περιληψη (με έως και τρεις λέξεις κλειδιά), τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα.

**2. Ανασκοπήσεις:** Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι τριών συγγραφέων.

**3. Ερευνητικές εργασίες:** Κλινικές δοκιμές, πειραματικές, και επιδημιολογικές μελέτες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο να περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα αποτελέσματα (εξαιρούνται τα δημοσιευμένα ως περιλήψεις ανακοινώσεων). Με το δεδομένο ότι η ΙΑΤΡΙΚΗ είναι γενικό ιατρικό περιοδικό, η συντακτική επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να απορρίψει εξαιρετικά εξειδικευμένες μελέτες, κατάλληλες μόνο για ειδικά περιοδικά. Οι κλινικές και οι επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν Ελληνικό πληθυσμό και έχουν γενικότερο ενδιαφέρον δημοσιεύονται κατά προτεραιότητα. Κατ' εξαίρεση και μετά από απόφαση της Συντακτικής Επιτροπής δύνανται να δημοσιευθούν αυτούσιες ερευνητικές εργασίες Ελλήνων ιατρών που δημοσιεύθηκαν σε έγκριτα περιοδικά του εξωτερικού και που τα αποτελέσματά τους αφορούν άμεσα τον ελληνικό χώρο. Οι ανωτέρω εργασίες μεταφράζονται με τη φροντίδα των συγγραφέων οι οποίοι και μεριμνούν για την εξασφάλιση γραπτής άδειας των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα.

**4. Κλινικές απόψεις:** Διαγνωστική, θεραπευτική και επιδημιολογική προσέγγιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, με δεδομένα υπέρ και κατά παρουσιαζόμενα κατά προτίμηση με τη μορφή αλγορίθμου.

**5. Κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις (ΚΠΑΣ):** Δημοσιεύονται κατόπιν προσκλήσεως από τη Συντακτική Επιτροπή προς τους οργανωτές των τακτικών κλινικοπαθολογοανατομικών συζητήσεων που γίνονται στα μεγάλα νοσοκομεία. Η δημοσίευση γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη των ιατρών (κλινικών και εργαστηριακών) που παρουσιάζουν το περιστατικό, του συζητητή και των οργανωτών. Το προς δημοσίευση κείμενο δεν πρέπει να αποτελεί απλή απομαγνητοφώνηση της εκδήλωσης. Ειδικά η συζήτηση πρέπει να υποστηρίζεται και από ανάλογη βιβλιογραφία, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο των βιβλιογραφικών παραπομπών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα της κρίσης του υποβαλλομένου προς δημοσίευση κειμένου. Στο κείμενο πρέπει να αναφέρεται η κλινική ή το νοσοκομείο που οργανώνει την ΚΠΑΣ, η κλινική που παρουσιάζει το περιστατικό, το όνομα του/των ιατρών που παρουσιάζουν το περιστατικό (το ανώτερο μέχρι δύο ονόματα), το όνομα του συζητητή και τα ονόματα των εργαστηριακών και κλινικών ιατρών που συνέβαλαν στη διάγνωση, με τη σειρά παρουσίας εκάστου. Η καταχώρηση και η βιβλιογραφική παραπομπή σε ΚΠΑΣ δεν γίνεται με τα ονόματα των συμμετεχόντων σε αυτή, αλλά με τον αριθμό του τεύχους και το έτος δημοσίευσης αυτής. Για την καλύτερη αναζήτηση της ΚΠΑΣ συνιστάται η χρησιμοποίηση ενός μικρής έκτασης τίτλου, π.χ. Ηπατοσπληνομεγαλία και πανκυτταροπενία σε ασθενή με πυρετό. Ιατρική 1996, 70:151-156. Το κείμενο μπορεί να περιλαμβάνει και ερωτήσεις του ακροατηρίου.

**6. Επίκαιρα θέματα:** Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.

**7. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις:** Γίνονται δεκτά άρθρα (μέχρι 6 συγγραφείς), εφόσον αφορούν σε νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα, εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια και έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγμένο το αποτέλεσμα.

**8. Γενικά θέματα,** τα οποία σχετίζονται με τις επιστήμες υγείας και δεν εμπήκουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού. Οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι των δύο.

**9. Εικόνες στην κλινική Ιατρική:** Δημοσιεύονται 1-2 φωτογραφίες καλής ποιότητας με συνοδό ερμηνευτικό βραχύ κείμενο και σχόλιο (έως 200 λέξεις) περιπτώσεων με ιδιαίτερο κλινικό (διαγνωστικό ή θεραπευτικό) ενδιαφέρον. Βραχύς τίτλος, μέχρι τρεις λέξεις κλειδιά και έως τρεις συγγραφείς.

**10. Σεμινάρια, στοργυλά τραπέζια.**

**11. Βιβλιοπαραρτήσεις:** Αναφέρονται ο τίτλος του βιβλίου, οι συγγραφείς, η χρονολογία και ο τόπος έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος και η τιμή πώλησης.

**12. Γράμματα προς τη Σύνταξη:** Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Δημοσιεύονται ανυπόγραφα.

**Προηγούμενη ή ταυτόχρονη δημοσίευση:** Τα άρθρα, που υποβάλλονται στην ΙΑΤΡΙΚΗ, θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Δημοσιεύονται, όμως, τελικά αποτελέσματα εργασιών, που δημοσιεύθηκαν ως πρόδρομες ανακοινώσεις. Ο συγγραφέας πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρει στη συνοδευτική επιστολή, αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει κατά οποιονδήποτε τρόπο δημοσιευθεί εν μέρει ή στο σύνολο. Στην τελευταία περίπτωση, πρέπει να συνυποβάλλονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμηθεί ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης.

**Υποβολή εργασιών:** Γίνονται δεκτές εργασίες μόνο στην ελληνική γλώσσα. Όλα τα χειρόγραφα συνοδεύονται από επιστολή, που υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η συνοδευτική επιστολή πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί και από όλους τους υπόλοιπους συγγραφείς, οι οποίοι και συνυπογράφουν την επιστολή και ότι τα πνευματικά δικαιώματα μεταβιβάζονται στο περιοδικό. Σε περίπτωση υποβολής ερευνητικής εργασίας δημοσιευμένης σε περιοδικό του εξωτερικού για αναδημοσίευση, θα τονίζεται ρητά ότι οι συγγραφείς έχουν εξασφαλίσει την έγγραφη άδεια των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα, η οποία και θα επισυνάπτεται. Τα προς δημοσίευση άρθρα υποβάλλονται σε τρία αντίγραφα (συμπεριλαμβανομένων και των εικόνων), ένα πλήρες και δύο χωρίς να αναφέρονται τα ονόματα των συγγραφέων και το νοσοκομείο, η κλινική ή το εργαστήριο προέλευσης των. Για την ταχύτερη διεκπεραίωση της κρίσης συνιστάται επιπροσθέτως, η υποβολή του πλήρους άρθρου και σε ηλεκτρονική μορφή. Όταν η εργασία γίνει αποδεκτή, το τελικό διορθωμένο κείμενο υποβάλλεται σε δύο πλήρη αντίγραφα με όλα τα στοιχεία της εργασίας (ονόματα συγγραφέων και προέλευση) καθώς και σε ηλεκτρονική μορφή. Ό,τι δημοσιεύεται στην ΙΑΤΡΙΚΗ δεν επιτρέπεται να αναδημοσιευθεί χωρίς γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης στη διεύθυνση: ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Σύνταξης, Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα.

**Έκταση άρθρων:** Τα άρθρα σύνταξης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1000 λέξεις. Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6000 λέξεις. Η Σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα δημοσίευσης ανασκοπήσεων με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να είναι συντομότερες και γενικά να μην υπερβαίνουν τις 3.000 λέξεις. Οι κλινικές απόψεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.500 λέξεις, τα επίκαιρα θέματα και οι περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τη Σύνταξη τις 400.

**Δομή του κειμένου:** Η ΙΑΤΡΙΚΗ έχει αποδεχθεί τις Ομοιόμορφες Απαιτήσεις για τα Βιοϊατρικά Περιοδικά (σύστημα Vancouver) και οι οδηγίες της προς τους συγγραφείς είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις αυτές. Τα κείμενα πρέπει να δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί συνθημομένων διαστάσεων (ISO A4 210x297 mm), με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 cm. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστές σελίδες για τον τίτλο, την περιληψη και τις λέξεις-κλειδιά, το κυρίως κείμενο, τις ευχαριστίες, τη βιβλιογραφία, τους πίνακες και τους τίτλους των εικόνων.

**Σελίδα τίτλου:** Περιλαμβάνει (α) τον τίτλο του άρθρου (μέχρι 12 λέξεις), (β) βραχύ τίτλο (όχι μεγαλύτερο των 50 χαρακτήρων), ονόματα συγγραφέων (στην ονομαστική) και τίτλο, (γ) το νοσοκομείο (ή νοσοκομεία), την κλινική (ή κλινικές), το εργαστήριο (ή εργαστήρια) όπου πραγματοποιήθηκε ή εργασία, (δ) πλήρη ταχυδρομική διεύθυνση και αριθμό τηλεφώνου και FAX του υπεύθυνου για επικοινωνία συγγραφέα. Σε περίπτωση αναδημοσίευσης ερευνητικής εργασίας θα αναγράφεται επιπλέον ο πρωτότυπος τίτλος, το περιοδικό στο οποίο δημοσιεύθηκε καθώς και το έτος, ο τόμος και οι σελίδες του περιοδικού.

**Περιληψη και λέξεις ευρητηρίου:** Οι περιλήψεις των ανασκοπήσεων και των ερευνητικών εργασιών πρέπει να αποτελούνται το πολύ από 200 λέξεις, ενώ αυτές των επίκαιρων θεμάτων και των περιγραφών περιπτώσεων ασθενών, το πολύ από 150 λέξεις.

η  
ΙΑΤΡΙΚΗ  
στο  
Internet

Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), οι οποίες αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα: Σκοπός, Υλικό-Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περιληψη παρατίθενται 3–10 λέξεις κλειδιά. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus-MESH Ελλάς, Έκδοση ΕΙΣ, ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

**Κείμενο:** Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνήθως από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό ή ασθενοί και μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφέρει το λόγο για τον οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Στη μεθοδολογία περιγράφεται το πρωτόκολλο, με βάση το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα. Αναφέρονται λεπτομερώς ο τρόπος επιλογής ασθενών ή οποιοδήποτε υλικού, καθώς και η μέθοδος η οποία εφαρμόστηκε, ώστε η ίδια έρευνα να μπορεί να αναπαραχθεί από μελλοντικούς ερευνητές. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν σε ανθρώπους, πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους. Περιγράφεται το υλικό που αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ολοκληρωμένα, αλλά σύντομα. Όσα αναφέρονται σε πίνακες, δεν επαναλαμβάνονται στο κείμενο.

Στη συζήτηση μπορεί να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ομοειδών εργασιών και περιγράφονται οι προοπτικές που διανοούνται με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα. Δεν επαναλαμβάνονται όσα έχουν αναφερθεί στα αποτελέσματα, τα οποία πρέπει να συνδέονται με τους στόχους της μελέτης. Πρέπει να αποφεύγονται αυθαίρετα συμπεράσματα, τα οποία δεν τεκμηριώνονται με τα αποτελέσματα της εργασίας.

Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών προηγείται η εισαγωγή και ακολουθούν η περιγραφή της περιπτώσεως και η συζήτηση. Στα υπολοιπα είδη άρθρων, το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα.

**Ευχαριστίες:** Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

**Βιβλιογραφικές παραπομπές:** Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς «και συν». Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται η λέξη «και».

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου –και μόνον αυτές– πρέπει να υπάρχουν στο βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελείως απαραίτητο. Στις ανασκοπήσεις, οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα Σύνταξης) πρέπει να αναφέρονται μέχρι 10 άρθρα ή μονογραφίες, για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη για το θέμα. Τα γράμματα προς τη Σύνταξη δεν πρέπει να έχουν περισσότερες από 5 βιβλιογραφικές παραπομπές.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά, με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι 3 (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης· π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY et al. *Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology* 1980, 79:311–314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως, σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous. Π.χ. *Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J* 1981, 283:628

Παραπομπές οι οποίες αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. π.χ. *Blood* 1996, 54(Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το Index Medicus. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώματα των συγγραφέων και στις συντμήσεις των περιοδικών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη έκδοσης, το έτος και οι

σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. *Πρωτόζωα*. Στο: Παθογόνοι μύκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67–113.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγραμματος το οποίο έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Weinstein L, Swartz MN. *Pathogenic properties of invading microorganisms*. In: (Στο): Sodeman WA (ed) (*ή eds ή Συντ.*) *Pathologic Physiology*. Saunders, Philadelphia, 1987:457–472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφικές παραπομπές. Άρθρα, τα οποία έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να περιληφθούν στη βιβλιογραφία. Στην τελευταία περίπτωση, μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

Η αναφορά της ελληνικής βιβλιογραφίας είναι υποχρεωτική και είναι δυνατό να αναζητηθεί από τη Ελληνική Βάση Ιατρικής Βιβλιογραφίας (ΙΑΤΡΟΤΕΚ), [www.iatrotek.org](http://www.iatrotek.org)

**Αγγλική περιληψη:** Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων και την ιδιότητά τους, τον τίτλο της εργασίας και το ίδρυμα ή το εργαστήριο από το οποίο προέρχεται η εργασία. Η περιληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 λέξεις. Η δομή, η έκταση, το περιεχόμενο και οι λέξεις κλειδιά της Αγγλικής περιληψης πρέπει να είναι αντίστοιχα αυτών της Ελληνικής περιληψης. Η ποιότητα των αγγλικών περιληψιών πρέπει να είναι αρκετά ικανοποιητική, επειδή αποτελεί σημαντικό κριτήριο αποδοχής του περιοδικού στους διεθνείς καταλόγους βιοϊατρικών περιοδικών.

**Αρίθμηση κεφαλαίων σε ανασκοπήσεις, επίκαιρα θέματα:** Όλα τα κεφάλαια αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς: 1, 2, 3 κ.λπ. Τα υποκεφάλαια φέρουν τον αριθμό του αρχικού κεφαλαίου, τελεία και ακολουθεί ο αριθμός του υποκεφαλαίου: 1.1., 1.2. ή 1.1.1., 1.2.1. κ.ο.κ.

**Πίνακες:** Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε χωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική σύντομη επεξήγηση, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητο να καταρθεί ο αναγνώστης στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις, γίνονται στο τέλος του πίνακα.

**Εικόνες:** Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σιλική μελάνη ή σε υπολογιστή και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς. Τοποθετούνται σε άρκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό που αντιστοιχεί στην εικόνα, σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων, συμβουλευθείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπο δεν πρέπει να φαίνεται. Στην αντίθετη περίπτωση, επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

**Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης:** Προκειμένου για την επιλογή των όρων και των ονομάτων (ουσιών, οντοτήτων, οργανισμών, νοσημάτων κ.λπ.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλευτούν το Λεξιλόγιο Βιοϊατρικής Ορολογίας, MeSH-ΕΛΛΑΣ. Έκδοση ΙΑΤΡΟΤΕΚ, Αθήνα, 1991. Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκοσμίως παραδεκτούς τίτλους και τις μονάδες μετρήσεων του SI. Για λεπτομέρειες, βλέπε *ΙΑΤΡΙΚΗ* 1980, 37:139.

**Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών:** Πραγματοποιείται μία φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

**Ανάτυπα:** Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εκδοτική εταιρία ΒΗΤΑ. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τη διόρθωση των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών τα οποία δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

**Για όλες τις δημοσιευόμενες εργασίες, εκτός των Άρθρων Σύνταξης, οι συγγραφείς θα καταβάλουν το ποσό των 50,00 ευρώ (για κάθε εργασία), για την κάλυψη των εξόδων διευκρίνισης και τεκμηρίωσης αυτών στις Ιατρικές Βάσεις Δεδομένων. Το ποσό θα καταβάλλεται με την υποβολή του τελικού εγκεκριμένου και διορθωμένου κειμένου στην ΕΙΣ.**

The medical journal IATRIKI, edited by the Society for Medical Studies, aims at the continuous education of doctors. To this purpose it is looking to promote scientific papers dealing with pathogenesis, diagnosis and treatment by publishing the following sections:

**1. Editorials:** Brief review articles on current and/or ambiguous topics, written after invitation of the Editorial Board. When expressing views of the Editorial Board, they are anonymous. Three key-words should be listed.

**2. Reviews:** Detailed surveys of medical subjects with the emphasis on current points of view, written by no more than three authors.

**3. Original papers:** Reports on clinical trials or experimental work and epidemiological prospective or retrospective research, based on a research protocol described in detail in the methodology section. The results of the study should not have been previously published (except in abstract form). IATRIKI is a general medical journal. Therefore, the editorial board has the right to reject papers with very limited general interest, suitable only to specialized medical journals. Clinical and epidemiological studies with particular interest to Greek healthcare workers will be given priority. Quite exceptionally original papers published in distinguished foreign journals by Greek doctors especially when their results are relevant for the Greek medical community can be republished in IATRIKI after been approved by the Editorial Board. These papers must be translated by the authors, who also have to obtain written permission by the copyright owners.

**4. Clinical points of view:** A diagnostic, therapeutic or epidemiological approach to several pathologic conditions; the data for and against should be in algorithmic form.

**5. Clinicopathological conferences (CPC):** They are published after invitation of the Editorial Board to the organizers of the fixed CPCs that take place in the big hospitals. The doctors presenting the case (both clinicians and laboratory), the discussant and the organizers must all agree to the publication. The text submitted should not be a mere transcription of a tape recording. In particular, the discussion should be supported by references, according to the respective guidelines. The Editorial Board retains the right to submit the text to peer review. The name of the clinic or hospital that organizes the CPC, the name of the department that presents the case, the name(s) of the doctor(s) that present the case (up to two names), the name of the discussant and the names of the clinicians or laboratory doctors that contributed to the diagnosis must be cited in order of presentation. The indexing and reference of the CPC is done by issue number of the journal and year of publication. Names are not cited. To help more efficient search of a CPC, a brief title should be used, e.g. Hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient with fever. *IATRIKI 1996, 70:151-156*. The text may also contain questions made by the audience.

**6. Annotations:** Brief reviews of the most recent concepts of a particular subject.

**7. Case reports:** Reports on new or very rare diseases, new diagnostic criteria or new therapeutic methods with proven results. Up to six authors may sign the paper.

**8. General articles,** related to the life sciences, but not relevant to any of the other categories. They should also be signed by up to two authors.

**9. Images in clinical practice:** 1-2 photographs of good quality accompanied by a brief explanatory text (150 words) of cases with a special clinical (diagnostic or therapeutic) interest. They should have a brief title and be signed by up to three authors. Three key-words should be listed.

**10. Seminars, round tables.**

**11. Book presentation:** They should refer to the title of the book, the authors' name(s), the number of pages, the name of the publisher, the date and the place of publication and the price.

**12. Correspondence:** Letters containing comments on papers published in the journal, preliminary results, remarks about untoward effects of drugs, judgements concerning the journal etc. They must be signed.

**Previous or duplicate publication:** Papers submitted to IATRIKI are judged for publication on the condition that the results or the paper itself have not been previously published or submitted for publication in another journal. An exception to this rule is the final research results that have been published in preliminary or abstract form. If the paper has been submitted to another journal or if it has been already published in any form, in part or in all, the author(s) must mention this fact in the cover letter. In the last case, the author(s) must also submit copies of these previous publications to the editors to judge if the conditions for publication are met.

**Submission of papers:** All papers in order to be accepted must be in Greek. All manuscripts must be accompanied by a letter, signed by the author responsible for correspondence. This cover letter must include a statement

indicating that the manuscript has been approved by all authors signing it. And that copyright is transferred to the journal. In case of submission of an original paper been already published in a foreign journal, it must be clearly stated that the authors have obtained the written permission of the copyright owners, a copy of which must be attached.

All papers published in IATRIKI are owned by the journal and are not allowed to be republished without the written consent of the Executive Editor. All papers are submitted in three copies (including figures, tables, graphs, icons etc.), one in full form and two without any identification of authors or centres in which they work, and electronically in diskette or CD.

The final revised text will be resubmitted in two full copies and electronically in a 3/4 diskette in ASCII form in the following address: IATRIKI, the Executive Editor, 76 Sevastoupoleos str, 115 26 Athens, Greece.

**Length of the articles:** Review articles must not exceed 6,000 words. However, the Editorial Board may allow the publication of longer reviews upon judgement. Original papers should be shorter, generally not exceeding 3,000 words. Clinical points of view must not exceed 1,500 words, current issues editorials, case reports 1000 words and letters to the Editor 400 words.

**Assembling a manuscript:** IATRIKI has agreed to conform to the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals (Vancouver System) and its guidelines for authors are in accordance to the above requirements.

Papers must be typed double-space in white paper of the usual dimensions (ISO A4 210x297 mm), with margins of at least 3.5 cm. A separate page must be used for the title, the abstract and keywords, the main text, the acknowledgements, the references, the tables, the figures and the figure legends. All pages must be numbered starting with the title page.

**Title page:** It contains (a) the title of the article, which must be brief (up to 12 words), (b) running title up to 50 characters, (c) name and position of the author(s), (d) institutional affiliation of each author, (e) name, address, telephone number, fax number of the author responsible for correspondence, (f) sources of financial or other support, (g) names(s) of person(s) eventually disapproving the paper.

**Abstract and key words:** Abstracts are limited to 200 words with the exception of current issues and case reports whose length is limited to 150 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions in the form of a table of contents with a short analysis. Abstracts for the original papers, should be structured into four paragraphs, under the following captions: Aim, Material or Patients and Methods, Results, Conclusions. In the same page, 3-10 key-words should be listed, chosen from the *MeSH* terms of *Index Medicus*.

**Text:** Original papers usually contain the following chapters: Introduction, Material or Patients and Methods, Results, Discussion. The introduction contains the background and the necessary references and cites the objective of the study.

The study protocol must be thoroughly described in the methodology section. Details such as the mode of patient or material selection, as well as the methodology applied must be fully disclosed in order that the research may be reproduced by future investigators. In the case of research related to human beings it must be stated that the research was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki (1975). The pharmaceutical substances used must be mentioned by their generic names. In the same chapter the data evaluated must be described and the chapter should be completed by an analysis of the statistical criteria used.

In the next chapter the results should be presented fully but briefly. Results shown in tables should not be repeated in the text.

In the Discussion, the perspectives opened up by the results of the study as well as the final conclusions are discussed.

The results must not be repeated in this section.

A comparison with the results of other similar studies may be done. The results may also be related to the objectives of the study but it is advisable to avoid arbitrary conclusions, not emerging from the results themselves.



The  
journal  
on the  
Internet

**Acknowledgements:** They are addressed only to persons who have contributed substantially.

The text of the other types of articles is structured according to the author's aims and needs. In the case reports, an introduction precedes the description of the case and the discussion.

**References:** They are numbered in the order in which they are first cited in the text. If author names are cited in the text, first author's surname is followed by et al. If there are only two authors, place an "and" between the two surnames.

All references cited in the text –and those only– must be shown in the reference section.

The number of references must be limited to those absolutely necessary. Reviews must have no more than 100 references, current issues and editorials up to 10 articles or monographs considered by the author to be necessary for complete information on the subject, and letters to the Editor up to 5 references. The reference section is organized numerically based on the consecutive numbers and order of references in the text. Cite the surnames and initials of all authors up to three (if more, add et al after the third), the title of the article, the abbreviation of journal title, the year, volume, first and last page of the publication; e.g. You CH, Lee KY, Chey WY et al. *Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology* 1980, 79:311–314. In case that no author name is given, cite Anonymous; e.g. Anonymous. *Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J* 1981, 283:628. References of papers published in supplements, must also note the number of supplement in parenthesis after the volume, e.g. Blood 1996, 54(Suppl 1):26. The abbreviations of journal titles must be compatible to Index Medicus. No full stops are placed after author acronyms and journal abbreviations. For books or monographs, list the surnames and initials of the authors, the title, and the number of edition, the editor, and the town of edition, the year and the pages cited. For chapter in a book, the reference must be written as follows: Papavasiliou ITh. Protozoa. In: *Pathogen fungi and parasites. BETA, Athens, 1983:67–113.*

If the reference consists of chapter in a book written by another author, it must be written as follows: Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Seodeman WA (ed, or eds) *Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457–472.*

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas articles accepted for publication but not yet published may be included. In this last case after the journal title abbreviation there should be an indication "to be published". Citation of Greek references

is mandatory. Greek literature can be sought at the Data Base of the Greek Medical Literature (IATROTEK), [www.iatrotek.org](http://www.iatrotek.org).

**Abstract in English:** It must include the title, the names of the authors and the institutional affiliation of each author. Otherwise it has to be constructed in the same way as the Greek one. It is important that the quality of the English abstract must be excellent, because it is a major criterion for the acceptance of the journal in the international lists of Biomedical journals.

**Chapter numbering in reviews and current issues:** All chapters must be numbered with Arabic numbers 1, 2, 3 etc. Subchapters should have the number of the initial chapter, point and the number of the subchapter, e.g. 1.1., 1.2. or 1.1.1., 1.2.1. etc.

**Tables:** They are typed double-space, in a separate page. They are numbered by the order they appear in the text, with Arabic numbers. They should have a brief, comprehensive explanation so that the reader need not turn to the text. Each column must have a brief explanatory heading. Explanations of the abbreviations should be made at the bottom of the table.

**Figures:** The figures professionally drawn in china ink or prepared using a computer and high resolution printer and the photographs, must be the original ones, to facilitate immediate photographic reproduction and printing. Indicate by pencil on the back the number of the figure, its top (with an arrow) and running title of paper. They must be placed in an envelope between two sheets of cardboard to prevent wrinkling. Legends for figures must be written in a separate page and have the number of the corresponding figure. Explanations concerning the figures may be cited in the legend. Consult the format of the journal for the size of the figures. If photographs of patients are used, make sure that their face is not shown. In the opposite case, a written consent of the patient allowing the photograph to be published should accompany the figure. All figures must be mentioned in the text and be numbered with Arabic numbers.

**Terms and units of measurement:** The authors must use the universally accepted terms and the SI units of measurement. For details see IATRIKI 1980, 37:139. For the choice of terms and names (of substances, entities, organizations, diseases etc.) please consult the MeSH of Index Medicus.

**Review of proofs:** It is done once by the authors. Major alterations are not accepted.

**Reprints:** Photocopy reproduction of published papers is not allowed. Authors can order reprints directly to the publishing company BETA medical arts, at the time of the proof's review and they are charged for their cost.

The manuscripts of the published papers are not returned to the authors.