

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ-ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2010 ΤΟΜΟΣ 98 ΤΕΥΧΗ 3-4

ιατρική

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και δημόσια υγεία
 Τραύμα ΚΝΣ στα παιδιά
 Ληκυθίτιδα-στενώσεις νεοληκύθου
 Συστροφή σιγμοειδούς
 Πρωτεϊνική σύνδεση των φαρμάκων
 Επιπολασμός ηπατίτιδας Β σε νεοσύλλεκτους
 Σέρλοκ Χόλμς-Ιατρός ή ντετέκτιβ

Electromagnetic fields and public health
 CNS trauma in children
 Pouchitis-pouch stenosis
 Sigmoid volvulus
 Drug protein binding
 Prevalence of hepatitis B in recruits
 Sherlock Holms-Doctor or detective



iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

SEPTEMBER-OCTOBER 2010 VOLUME 98 No 3-4



ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ
 ΤΕΛΟΣ
 ΤΟΥ ΕΤΟΥΣ
 Κ.Ε.Μ.Π.Α.
 Αρ. 3858

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΔΕΛΤΑΣ 1816 ΚΕΜΠΑ
 Κωδικός 4142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ
 Κατεχάκη & Αδριανείου 3 - 115 25 ΑΘΗΝΑ

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

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.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-Οργανισμοί-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. Πεφάνης

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

Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Αποτελεί κίνδυνο για την υγεία; Οι πιθανές επιπτώσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. *Λιακάκης Γ, Πόταγας Κ, Λινού Α* 179

Τραύμα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στα παιδιά. Αντιμετώπιση – Ο ρόλος των απεικονιστικών εξετάσεων. *Τσιώτου Α* 192

Ληκυθίτιδα-στενώσεις νεοληκύθου. Επιδημιολογία, αιτιοπαθογένεια, κλινική εικόνα, διάγνωση και επιτήρηση για νεοπλασία. *Τσιμπούρης ΠΚ, Καλαντζής ΧρΝ* 203

Συστροφή σιγμοειδούς. Διάγνωση και θεραπεία. *Σταματάκος Μ, Στασινού Θ, Κόντζογλου Κ* 217

Πρωτεϊνική σύνδεση των φαρμάκων. Κλινικές επιπτώσεις. *Κώτσιου Α, Τεσερομάτη Χρ* 224

Ερευνητική εργασία

Επιπολασμός της ηπατίτιδας Β σε νεοσύλλεκτους άνδρες του Πολεμικού Ναυτικού. *Σταμούλη Μ, Παναγιώτου Ι, Τότος Γρ, Βελονάκης Εμ* 232

Γενικό θέμα

Όταν ο ιατρός εμπνέει το ντετέκτιβ περισσότερο από όσο ο ντετέκτιβ τον ιατρό. Σέρλοκ Χολμς, ο αιώνιος μύθος. *Πέππας ΘΑ, Στεφανίδης ΑΣ* 237

Contents

Reviews

Electromagnetic fields. A threat for public health? Possible adverse effects on the Central Nervous System. *Liakakis G, Potagas C, Linou A* 179

Central Nervous System trauma in children. Management – The role of imaging. *Tsiotou A* 192

Pouchitis-pouch stenosis. Epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and screening for neoplasia. *Tsibouris PK, Kalantzis ChrN* 203

Sigmoid volvulus. Diagnosis and treatment. *Stamatakis M, Stasinou Th, Kontzoglou K* 217

Drug protein binding. Clinical implications. *Kotsiou A, Tesseromatis Chr* 224

Original paper

Prevalence of hepatitis B infection in young navy recruits in Greece. *Stamouli M, Panagiotou I, Totos Gr, Velonakis Em* 232

General article

When the physician inspires the detective more than the opposite; Sherlock Holmes, the eternal myth. *Peppas ThA, Stefanidis AS* 237

Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία Αποτελεί κίνδυνο για την υγεία; Οι πιθανές επιπτώσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Γ. Λιακάκης,¹ Κ. Πόταγας,² Α. Λινού³

¹Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, ²Τμήμα Νευρολογίας, ³Τμήμα Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ύπαρξη ενδείξεων ότι η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία προάγει την εμφάνιση της παιδικής λευχαιμίας είναι λογικό να δημιουργεί ανησυχία για τις πιθανές βλαβερές επιπτώσεις της, σε ό,τι αφορά στην εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου και άλλων νόσων, ιδιαίτερα σήμερα που ο γενικός πληθυσμός εκτίθεται στο συγκεκριμένο παράγοντα με αυξανόμενη ένταση και διάρκεια τόσο στο εργασιακό, όσο και στο οικιακό περιβάλλον. Η έρευνα των τελευταίων δεκαετιών για όλο το φάσμα της μη ιονίζουσας ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας προσπαθεί να αποκαλύψει πιθανούς μηχανισμούς αλλοίωσης της δομής των ιστών και παρεμβολής στη λειτουργία τους, με ιδιαίτερη έμφαση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το οποίο λειτουργεί με συχνότητες όμοιες με των πεδίων των ραδιοσυχνοτήτων (RF). Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα παρουσιάζουν πιθανή στατιστική συσχέτιση των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων με μορφές καρκίνου, και ειδικότερα των πεδίων εξαιρετικά χαμηλών συχνοτήτων (ELF) με νευροεκφυλιστικές νόσους. Η επιστημονική κοινότητα πρότεινε το 2009 τη μείωση του ορίου έκθεσης του γενικού πληθυσμού στα στατικά ηλεκτρομαγνητικά πεδία. Παράλληλα, η ύπαρξη ενός συνδρόμου υπερευαισθησίας στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία δεν μπόρεσε να αποκλειστεί και ήδη λαμβάνονται μέτρα προ-

Electromagnetic fields A threat for public health? Possible adverse effects on the Central Nervous System

G. Liakakis,¹ C. Potagas,² A. Linou³

¹Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, ²Department of Neurology, ³Department of Epidemiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Electromagnetic fields are ubiquitous in the modern society, both in occupational and domestic environment. After the emergence of evidence for the relation of extremely low-frequency magnetic fields (ELF) with childhood leukaemia, concerns have been expressed regarding other possible adverse effects of these exposures. Over the last decades, focus has shifted towards a possible biological mechanism and thereby an understanding of which aspect of the exposure might be biologically relevant. Furthermore, it is believed that the oscillatory electrical activities of alive organisms happen to be within the radiofrequency range, which makes these bioactivities potentially vulnerable to interference. According to other authors, there is an increased risk for neurodegenerative diseases related to exposure to electromagnetic fields, while the existence of a so-called electromagnetic hypersensitivity syndrome could not be excluded. The evaluation of reported data classified ELF magnetic fields as possibly carcinogenic to humans. The evidence for adverse effects of other electromagnetic fields is still inadequate, but the international Commission of non-ionizing Radiation Protection decreased the exposure limit to static electromagnetic fields in 2009. In view of the identified important gaps in knowledge and limitations of upcoming results,

στασίας των ευπαθών πληθυσμιακών ομάδων. Ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στον προσεκτικό σχεδιασμό και αποτελεσματική εφαρμογή της μελλοντικής επιστημονικής έρευνας, έτσι ώστε να ξεπεραστούν οι όποιοι περιορισμοί και αδυναμίες των εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα.

Λέξεις ευρετηρίου Ηλεκτρομαγνητικά πεδία, καρκίνος, όγκος, νευροτοξικότητα.

Αλληλογραφία: Γ. Λιακάκης, Διός 11, 152 35 Βριλήσσια
e-mail: g_liakakis@yahoo.com

further experimental and epidemiological studies would have to be conducted.

Key words Electromagnetic fields, cancer, tumour, neurotoxicity.

Corresponding author: G. Liakakis, 11 Dios street, GR-152 35 Vrilissia, Athens, Greece
e-mail: g_liakakis@yahoo.com

1. Πρόλογος

Τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία (Electromagnetic Field, EMF) παρουσιάζονται σήμερα σχεδόν παντού, τόσο λόγω της ευρύτατης χρήσης της ηλεκτρικής ενέργειας, όσο και της εφαρμογής των νέων τεχνολογιών ασύρματης επικοινωνίας. Η ανησυχία για τις πιθανές επιπτώσεις στην υγεία του πληθυσμού από την έκθεση στη συγκεκριμένη ακτινοβολία, οδηγεί την επιστημονική κοινότητα σε διαρκή έρευνα και έλεγχο για τις πιθανές αυτές βλαβερές συνέπειες, την κατανόηση του μηχανισμού αυτών με σκοπό τον περιορισμό τους, καθώς και τον εντοπισμό των περισσότερο εκτεθειμένων ομάδων του πληθυσμού με στόχο την προστασία τους.

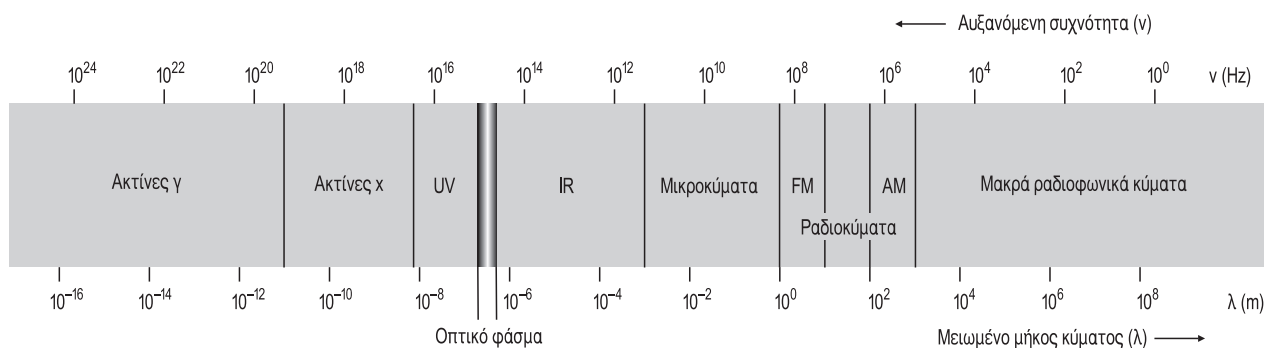
Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στις επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, δεδομένου ότι η γεινίαση με τις συσκευές κινητής τηλεφωνίας όπως και για κάθε μορφή EMF θα μπορούσε να προκαλέσει παρεμβολές στη λειτουργία του –η οποία βασίζεται σε ηλεκτρικά δυναμικά– ή και δομικές βλάβες, σύμφωνα πάντα με τους προταθέντες βιολογικούς μηχανισμούς, που εδώ όμως αφορούν σε έναν ιστό με σχεδόν μηδαμινή αναγεννητική ικανότητα.

2. Εισαγωγή

Τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία βρίσκονται παντού. Η Γη περιβάλλεται από ένα στατικό μα-

γνητικό πεδίο έντασης μεταξύ 25 μT και 65 μT . Σε αυτό προστίθενται τα διάφορα πεδία και οι πηγές ακτινοβολίας ανθρώπινης προέλευσης. Το φάσμα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας (εικ. 1) διαχωρίζεται βάσει της συχνότητας f σε διάφορους τύπους που μελετώνται και αξιολογούνται χωριστά, ως προς την εφαρμογή και τις βιολογικές τους επιπτώσεις. Εκτός από τις υπέρυθρες ακτίνες (IR) και τα μικροκύματα που βρίσκουν ευρύτατη εφαρμογή σε διάφορες ηλεκτρικές συσκευές καθημερινής χρήσης, στο φάσμα με συχνότητα μικρότερη από αυτήν της ορατής ακτινοβολίας διακρίνονται οι ραδιοσυχνότητες (RF, $100 \text{ kHz} < f \leq 300 \text{ GHz}$), οι παρεμβαλλόμενες ενδιάμεσες συχνότητες (IF), οι εξαιρετικά χαμηλές συχνότητες (ELF, $0 \text{ Hz} < f \leq 300 \text{ Hz}$) και τα στατικά πεδία (πίν. 1).

Οι ιονίζουσες ακτινοβολίες x και γ μπορούν με τη θραύση χημικών δεσμών και σχηματισμό πρωτονίων να επιδράσουν καταστροφικά σε βιολογικά συστήματα, ενώ τα μικροκύματα διαθέτουν αρκετή ενέργεια ώστε να προκαλέσουν την υπερθέρμανση των ιστών. Η παρούσα ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας αναφέρεται στις συχνότητες ELF, IF και RF καθώς και στα στατικά πεδία που δεν μπορούν να σπάσουν χημικούς δεσμούς ή να προκαλέσουν τη θέρμανση ιστών, αλλά που οι πιθανές επιβλαβείς δράσεις τους βρίσκονται υπό διερεύνηση.¹



Εικόνα 1. Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα (πηγή: www.Ktf-split.hr)

Πίνακας 1. Συχνές πηγές έκθεσης σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία

Πεδία-συχνότητες	Παραδείγματα πηγών έκθεσης
Στατικά: 0 Hz	Προβολή video, MRI και άλλος διαγνωστικός εξοπλισμός, βιομηχανική ηλεκτρόλυση, συσκευές κόλλησης μετάλλων
ELF: 0–300 Hz	Δίκτυο παροχής ηλεκτρικού ρεύματος, οικιακές ηλεκτρικές συσκευές, ηλεκτροκινητήρες αυτοκινήτων, τραμ και αμαξοστοιχιών
IF: 300 Hz–100 kHz	Αντικλεπτικά συστήματα καταστημάτων, συστήματα hands-free, ανιχνευτές μετάλλων
RF: 100 kHz–300 GHz	Κινητή τηλεφωνία, κεραίες τηλεόρασης και ραδιοφωνίας, radar, φούρνοι μικροκυμάτων, MRI

IF: ενδιάμεσες συχνότητες, RF: ραδιοσυχνότητες, ELF: εξαιρετικά χαμηλές συχνότητες

Τα ανώτερα επιτρεπτά όρια έκθεσης στη μη ιονίζουσα ακτινοβολία όπως δημοσιεύονται από τον Οργανισμό International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) συνοψίζονται στον πίνακα 2.^{2,3} Με εξαίρεση αυτά των στατικών πεδίων, τα οποία αναθεωρήθηκαν το 2009, τα όρια που δημοσιεύονται από τον παραπάνω οργανισμό έχουν διατηρηθεί αμετάβλητα από το 1998.

3. Στατικά πεδία

3.1. Πηγές έκθεσης

Οι εργαζόμενοι σε χώρους όπως η βιομηχανία παραγωγής αλουμινίου και η χημική βιομηχανία όπου πραγματοποιείται παραγωγή με τη χρήση της ηλεκτρόλυσης, εκτίθενται σε στατικά μαγνητικά πεδία των οποίων η ισχύς κυμαίνεται

Πίνακας 2. Επιτρεπτά όρια έκθεσης στη μη ιονίζουσα ακτινοβολία για το γενικό πληθυσμό^{2,3}

Έκθεση	Επιτρεπόμενα όρια της ICNIRP για το γενικό πληθυσμό
Στατικά πεδία	0,4 T
50Hz (ELF)	100 μ T
60Hz (ELF)	83 μ T
900, 1800, 1900 MHz (RF)	SAR=0,08 W/kg έκθεση σώματος SAR=2,0 W/kg τοπική έκθεση

RF: ραδιοσυχνότητες, ELF: εξαιρετικά χαμηλές συχνότητες

από 4 έως 50 mT,⁴ που συνήθως προκαλείται από ισχυρούς ανορθωτές εναλλασσόμενης τάσης. Διάφορες εργασίες συγκόλλησης μετάλλων, όπως και ηλεκτρικά συστήματα κίνησης αμαξοστοιχιών, παράγουν στατικά μαγνητικά πεδία. Οι μαγνητικοί τομογράφοι που χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως στη διάγνωση, εκθέτουν τους εξεταζόμενους σε πεδία ισχύος έως και 3 T, ενώ ισχυρότερη έκθεση αναμένεται για νεότερους τύπους τομογράφων που θα χρησιμοποιηθούν στο μέλλον. Οι τεχνικοί που χειρίζονται τις συγκεκριμένες συσκευές εκτίθενται σε πεδίο ισχύος περί τα 5 mT.

3.2. Σύνοψη δεδομένων

Οξείες εκδηλώσεις προκαλούμενες από στατικά μαγνητικά πεδία, π.χ. ναυτία, ίλιγγος, μεταλλική γεύση και φωτοφάνεια, μπορούν να παρατηρηθούν κατά την κίνηση εντός πεδίων έντασης μεγαλύτερης από 2 T.⁵ Ανάλογα φαινόμενα δεν έχουν παρατηρηθεί σε πεδία μικρότερης έντασης.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της μακροχρόνιας έκθεσης σε στατικά μαγνητικά πεδία, η βιβλιογραφία που αφορά σε μελέτες σε πειραματόζωα παρέχει προς το παρόν ελάχιστες πληροφορίες. Υπάρχουν αναφορές για πιθανές επιγενετικές επιδράσεις καθώς και σποραδικές μελέτες για επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό, το ανοσοποιητικό και το μυοσκελετικό σύστημα, αλλά η πλειοψηφία των ερευνητών εστιάζει στον κίνδυνο καρκινογένεσης.

Ένας αριθμός μελετών έχει αξιολογήσει στατιστικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε εργαζομένους στη βιομηχανία παραγωγής αλουμινίου και στη χημική βιομηχανία, καθώς και σε συγκολλητές. Οι περισσότερες από αυτές εστιάζουν σε έκθεση σε παράγοντες διαφορετικούς από τα μαγνητικά πεδία, όπως είναι π.χ. οι πολυκυκλικί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, και παρέχουν, συνεπώς, περιορισμένες πληροφορίες όσον αφορά στην τεκμηρίωση πιθανών κινδύνων λόγω έκθεσης σε στατικά μαγνητικά πεδία. Τα πιθανά αποτελέσματα της έκθεσης στα στατικά μαγνητικά πεδία δε συσχετίστηκαν με συγκεκριμένη παθολογία. Οι λίγες μελέτες που επέτρεψαν να εκτιμηθεί η έκθεση ορισμένων επαγγελματικών ομάδων σε EMF,⁶ απέτυχαν να αποδώσουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σχετιζόμενου με την έκθεση αυτή.

3.3. Περιορισμοί

Εκτός από το γεγονός ότι δεν τεκμηριώνουν συγκεκριμένες αρνητικές επιδράσεις της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, οι διαθέσιμες μέχρι στιγμής έρευνες υπόκεινται σε διάφορους επιπλέον περιορισμούς. Συνήθως συγκρίνουν την επίπτωση και τη θνητότητα από καρκίνο των συγκεκριμένων εργαζομένων με τις τιμές που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό, με συνέπεια τα αποτελέσματα να επηρεάζονται πιθανώς από το φαινόμενο καλής υγείας του εργατή ("healthy worker effect"). Αυτό φαίνεται σε εργασίες οι οποίες αποδίδουν στην υπό μελέτη ομάδα συνολικά μικρότερη επίπτωση και θνητότητα από αυτές που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό. Οι περισσότερες από τις έρευνες διαθέτουν μικρό δείγμα εκτεθειμένων ατόμων, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να ανιχνεύσουν μια πιθανή ήπια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης

καρκίνου. Το δείγμα μαρτύρων κρίνεται επίσης συχνά ανεπαρκές.

Ένα επιπρόσθετο πρόβλημα στις μελέτες επαγγελματικών ομάδων είναι το γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι εργαζόμενοι εκτίθενται ταυτόχρονα και σε μία σειρά επιπρόσθετων πιθανών παθογόνων παραγόντων. Οι εργάτες της βιομηχανίας αλουμίνιου εκτίθενται σε πλήθος παραγόντων του πετρελαίου, χημικών και άλλων παραγόντων, όπως είναι οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, το διοξείδιο του θείου και η θερμότητα.⁷ Οι εργάτες της χημικής βιομηχανίας εκτίθενται στον υδράργυρο, το χλώριο και την άσβεστο (αμίαντος). Οι εργαζόμενοι και στα δύο είδη βιομηχανίας εκτίθενται επίσης σε μαγνητικά πεδία των οποίων η συχνότητα κυμαίνεται από 50 έως 300 Hz και η ένταση από 0,3 έως 10 μT .⁸ Οι συγκολλητές εκτίθενται επιπλέον τόσο σε μαγνητικά πεδία RF και ELF, όσο και στις αναθυμιάσεις που παράγονται κατά τη συγκόλληση.

3.4. Περίληψη των κυριότερων ανασκοπήσεων

Τα στατικά μαγνητικά πεδία και οι πιθανές επιπτώσεις τους στην υγεία δεν έχουν τύχει της ίδιας προσοχής με τα RF και ELF πεδία. Για το λόγο αυτό, ελάχιστες είναι οι ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας που έχουν συμπεριλάβει την έκθεση σε αυτόν τον τύπο πεδίου. Η αξιολόγηση που έγινε από τον Οργανισμό International Agency for Research on Cancer (IARC) για τα στατικά και τα ELF ηλεκτρομαγνητικά πεδία⁷ επικεντρώθηκε κυρίως στα πεδία ELF. Καταλήγοντας, η έκθεση του IARC αναφέρει ότι λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την καρκινογόνο ιδιότητα των στατικών ηλεκτρικών και μαγνητικών πεδίων, και την έλλειψη σχετικών δεδομένων από πειράματα σε ζώα, τα στατικά πεδία κατηγοριοποιούνται στην ομάδα 3, στους παράγοντες δηλαδή των οποίων η καρκινογόνος δράση δεν έχει πιστοποιηθεί.

4. Πεδία ELF

4.1. Πηγές έκθεσης

Ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία δημιουργούνται κατά την παραγωγή, μεταφορά και χρήση ηλεκτρικής ενέργειας. Η ισχύς του ηλεκτρικού πεδίου αυξάνεται ανάλογα με την τιμή της τάσης ή του

δυναμικού. Η ισχύς ενός μαγνητικού πεδίου αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση του ηλεκτρικού ρεύματος που το παράγει. Τόσο τα μαγνητικά, όσο και τα ηλεκτρικά πεδία εξασθενούν ταχέως κατά την απομάκρυνση από την πηγή τους, πολύ δε περισσότερο όταν αυτή είναι σημειακή, παρά όταν πρόκειται για μια ηλεκτροφόρο γραμμή. Τα ηλεκτρικά πεδία μειώνονται περαιτέρω από παρεμβαλλόμενα αντικείμενα, όπως π.χ. κτίρια, στα οποία εμφανίζουν ελάχιστη διεισδυτικότητα. Δεν ισχύει το ίδιο όμως για τα μαγνητικά πεδία τα οποία λόγω υψηλής διεισδυτικότητας –επίσης για τους διάφορους ιστούς– δεν περιορίζονται εύκολα.

Ιδιαίτερη πρόοδος έχει σημειωθεί στις μεθόδους καταγραφής και αποτίμησης της έκθεσης. Στις παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες, η οικιακή έκθεση σε μαγνητικά πεδία υπολογιζόταν μέσω της κατηγοριοποίησης των κατοικιών σε σχέση με την απόστασή τους από κοντινές ηλεκτροφόρες πηγές, π.χ. γραμμές διαφορετικών τάσεων. Ακολούθως, σε μια προσπάθεια αντικειμενικότερης κατηγοριοποίησης, ελήφθη επιπλέον υπόψη η τάση κάθε ηλεκτροφόρου γραμμής καθώς και η διακύμανση αυτής μέσα στο χρόνο.⁹ Με την εξέλιξη ειδικών συσκευών μέτρησης των μαγνητικών πεδίων κατέστη δυνατή η μέτρηση σε συγκεκριμένα σημεία, π.χ. στο υπνοδωμάτιο κάποιου ατόμου, καταγράφοντας επίσης διακύμανση τιμών για χρονικό διάστημα 24–48 h. Παρομοίως, όσον αφορά στην επαγγελματική έκθεση, η αρχική καταγραφή συγκεκριμένων εργασιών σε μια λίστα υψηλής έκθεσης εξελίχθηκε κατόπιν ειδικών μετρήσεων και λεπτομερών επαγγελματικών ιστορικών στο σχηματισμό συγκεκριμένων μοντέλων επαγγελματικής έκθεσης. Κατά τον τρόπο αυτόν, θεωρείται ότι η λανθασμένη κατηγοριοποίηση έχει βαθμιαία περιοριστεί.

4.2. Σύνοψη δεδομένων

Η έρευνα σχετικά με τη μακρόχρονη έκθεση στα ηλεκτρομαγνητικά πεδία ELF έχει εστιάσει στον καρκίνο, τις επιγενετικές επιδράσεις, καθώς και τις νευροεκφυλιστικές και καρδιαγγειακές νόσους.

Οι μελέτες *in vitro* που αφορούν στην καρκινογόνο επίδραση των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων

έχουν εξετάσει διάφορες βιολογικές διεργασίες, υπό ποικίλες συνθήκες και επί διαφορετικών κυτταρικών σειρών και ιστών. Για τα πεδία ELF δεν έχει βρεθεί ότι προκαλούν καρκίνο, πολλοί ερευνητές όμως προτείνουν ότι μπορεί να ενισχύουν την πιθανότητα εμφάνισης ή να επιταχύνουν την εξέλιξη της νόσου. Νεότερες ανασκοπήσεις υποστηρίζουν την ύπαρξη μεταβολών σε κυτταρικό επίπεδο επί έκθεσης σε μαγνητικά πεδία ισχύος >100 μT ,^{7,10,11} αλλά παραμένει άγνωστο με ποιο μηχανισμό αυτές συμβαίνουν.

Οι μέχρι τώρα πραγματοποιηθείσες έρευνες για τον καρκίνο διαχωρίζονται γενικά σε αυτές που αφορούν σε οικιακή και εκείνες που αφορούν σε επαγγελματική έκθεση. Ελάχιστες μελέτες συνδυάζουν και τις δύο πηγές έκθεσης.^{12,13} Λόγω των δεδομένων από παλαιότερες έρευνες που δε συνέδεσαν την οικιακή έκθεση με την εμφάνιση καρκίνου, και της προσδοκίας πολλών ερευνητών ότι η επαγγελματική έκθεση είναι πιθανό να παρουσίαζε πολύ ισχυρότερη στατιστική συσχέτιση με τον καρκίνο σε σύγκριση με την οικιακή, η τελευταία επικεντρώθηκε κυρίως στα παιδιά. Πιθανή εξαίρεση αποτελεί η έρευνα γύρω από τον καρκίνο του μαστού, η οποία πρόσφατα παρουσιάζει μεγάλο αριθμό μελετών.

Η ανησυχία που ανέκυψε από τις πρώτες δημοσιεύσεις, οι οποίες πριν από τρεις δεκαετίες συσχέτισαν για πρώτη φορά την παιδική λευχαιμία με τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία ELF, οδήγησε σε πλήθος νέων ερευνών, ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων.¹⁴ Μία εκ των παραπάνω¹⁵ αποδίδει διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε παιδιά για έκθεση >0,4 μT . Μία δεύτερη ανάλυση¹⁶ χρησιμοποιώντας χαμηλότερο όριο έκθεσης απέδωσε σχετικό κίνδυνο ίσο με 1,7 για παιδιά που εκτέθηκαν σε πεδία ισχύος >0,3 μT . Μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί ανάλογα ισχυρή στατιστική συσχέτιση για καρκίνο του εγκεφάλου ή άλλης εντόπισης σε παιδιά που υπόκεινται σε οικιακή έκθεση σε ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία. Αυτό ωστόσο μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται στο γεγονός ότι προς το παρόν δεν έχουν γίνει έρευνες της απαιτούμενης έκτασης και μεθοδολογίας.

Έρευνες ήδη από τη δεκαετία του 1980 έδωσαν ενδείξεις για πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης

λευχαιμίας, όγκων του εγκεφάλου και καρκίνου του μαστού σε εργασίες με αυξημένη έκθεση σε ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία. Ιδιαίτερη ώθηση προς αυτήν την κατεύθυνση έδωσε η υπόθεση ότι η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού μέσω της υποέκκρισης μελατονίνης. Οι μέχρι στιγμής έρευνες δεν έχουν αποδείξει στατιστική συσχέτιση της έκθεσης στην ακτινοβολία με την εμφάνιση κάποιων τύπων καρκίνου του εγκεφάλου ή λευχαιμίας, τόσο κατά τη μελέτη συγκεκριμένων περιστατικών, όσο και στις μετα-αναλύσεις.^{17,18}

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία έχει τη δυνατότητα να επηρεάζει τον καρδιακό ρυθμό, κάτι που ακολούθως θα μπορούσε να συνδεθεί με την εμφάνιση οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αυτό οδήγησε τους Savitz et al¹⁹ σε σχετική έρευνα, η οποία αποκάλυψε αυξημένη επίπτωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και αρρυθμιών επί έκθεσης σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια από άλλους ερευνητές, με μόνη εξαίρεση κάποιο εύρημα μη στατιστικά σημαντικού αυξημένου κινδύνου για OEM.²⁰

Η επίδραση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στους απογόνους ατόμων που εκτέθηκαν σε αυτήν, μελετήθηκε σε αρκετές έρευνες, χωρίς όμως να υπάρχουν σαφή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα. Η χρήση ηλεκτρικής κουβέρτας από εγκύους δε φάνηκε να προκαλεί αύξηση του αριθμού αποβολών ή να επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου.²¹ Άλλες μελέτες εντόπισαν αυξημένο κίνδυνο αποβολής σε εγκύους που εκτέθηκαν σε πεδία ισχύος μεγαλύτερης του 1,6 μT .²² Γενικότερα, η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία ενοχοποιήθηκε για αύξηση της επίπτωσης όγκων στον εγκέφαλο και διαταραχών της ανάπτυξης του εμβρύου, χωρίς αυτό να συνοδεύεται σε κάθε περίπτωση από αδιάσειστα στοιχεία. Ανάλογα συμπεράσματα είναι δύσκολο να εξαχθούν δίχως προσεκτικό σχεδιασμό της έρευνας.

4.3. Περιορισμοί

Η συσχέτιση των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων με χρόνιες νόσους παρουσιάζει εγγενείς δυσκολίες, οι οποίες εντοπίζονται στα παρακάτω κυρίως

σημεία. Οι περισσότερες από τις χρόνιες νόσους είναι σπάνιες και έχουν μακρά λανθάνουσα περίοδο, ακόμα και υπό την επίδραση γνωστών παραγόντων κινδύνου. Η μελέτη δυσχεραίνεται συχνά από την ύπαρξη μικρού αριθμού περιστατικών και την ανάγκη αναδρομικών μελετών των οποίων ο σχεδιασμός και η υλοποίηση θεωρούνται δύσκολα. Ένας μικρός σχετικός κίνδυνος είναι πολύ πιο πιθανό να διαφεύγει της σύλληψης από τη στατιστική επεξεργασία. Παρομοίως, παρουσιάζεται πολύ πιο δύσκολο για τους επιστήμονες να δικαιολογήσουν τη στατιστική συσχέτιση ενός παράγοντα κινδύνου με μια νόσο, τον παθογενετικό μηχανισμό της οποίας δε γνωρίζουν επαρκώς.

Η εκτίμηση της έκθεσης στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία είναι εξαρχής δύσκολη. Το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο δε γίνεται αντιληπτό με τις αισθήσεις, βρίσκεται παντού, έχει πολλαπλές πηγές και παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις με το χρόνο και την απόσταση. Δεδομένης της πολλαπλής έκθεσης κάποιου ατόμου σε διαφορετικά περιβάλλοντα κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της ζωής του, είναι πολύ σημαντικό η στατιστική ανάλυση να περιλαμβάνει όλους αυτούς τους τύπους έκθεσης, προκειμένου να αποφευχθούν λανθασμένα συμπεράσματα.

4.4. Περίληψη των κυριότερων ανασκοπήσεων

Η βιβλιογραφία για έρευνες γύρω από τα πεδία ELF είναι αρκετά πλούσια. Παρά την πολυφωνία σχετικά με τη βλαπτική τους επίδραση και τον πιθανό μηχανισμό της, οι ερευνητές γενικά συμφωνούν ότι μέχρι στιγμής, με εξαίρεση την παιδική λευχαιμία, δεν υπάρχουν απτά στοιχεία για το συσχετισμό άλλων νόσων με την έκθεση στα πεδία. Παρόλ' αυτά, κάτι τέτοιο δεν μπορεί να αποκλείσει την εύρεση των στοιχείων αυτών στο μέλλον. Για το λόγο αυτό στην έκθεσή της το 2002 η IARC καταλήγει: «Υπάρχουν σήμερα κάποιες ενδείξεις για την καρκινογόνο δράση των μαγνητικών πεδίων ELF στην εμφάνιση παιδικής λευχαιμίας. Τα μέχρι στιγμής στοιχεία για τη συσχέτιση άλλων μορφών καρκίνου με τα πεδία ELF κρίνονται ανεπαρκή. Παρομοίως ανεπαρκή είναι τα δεδομένα από σχετική έρευνα σε πειραματόζωα». Οι παραπάνω εκτιμήσεις οδήγησαν στην

κατηγοριοποίηση των πεδίων ELF στην ομάδα 2B, στους παράγοντες δηλαδή εκείνους με πιθανή καρκινογόνο δράση στον άνθρωπο.

5. Πεδία IF

5.1. Πηγές έκθεσης

Οι ενδιάμεσες συχνότητες αντιστοιχούν στο φάσμα μεταξύ 300 Hz και 100 kHz. Ο τρόπος με τον οποίο επιδρούν σε βιολογικά συστήματα αφορά στα φυσικά φαινόμενα του επαγόμενου ρεύματος και της διηλεκτρικής απορρόφησης, όπου καθοριστικό ρόλο παίζει ο τύπος του πεδίου και η συχνότητα. Σε χαμηλές συχνότητες είναι δυνατή η διέγερση νευρικών κυττάρων, ενώ σε υψηλότερες μπορεί να παρατηρηθεί θέρμανση ιστών.

Οι συχνότητες IF αποτελούν το λιγότερο μελετημένο τύπο ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, ο οποίος όμως είναι παρών σε διάφορες δραστηριότητες της καθημερινής μας πρακτικής, όπως στα αντικλεπτικά συστήματα των καταστημάτων, στους ανιχνευτές μετάλλων και τα αξεσουάρ hands-free. Άλλες εφαρμογές αφορούν σε τύπους ηλεκτροκινητήρων, συσκευές ανάγνωσης μαγνητικών καρτών και προβολής video. Οι τελευταίες, καθώς και οι κεραίες ραδιοφωνίας, μπορούν να αποτελέσουν πηγές έκθεσης των οποίων οι τιμές υπερβαίνουν κατά πολύ τα επιτρεπόμενα όρια. Το ίδιο ισχύει και για κάποιες συσκευές κόλλησης μετάλλων, οι οποίες παράγουν μαγνητικά πεδία συχνότητας μερικών εκατοντάδων kHz και ισχύος περί τα 100 μ T. Απαραίτητη συνεπώς είναι η διατύπωση ειδικών συστάσεων για το γενικό πληθυσμό και τις ειδικά εκτιθέμενες επαγγελματικές ομάδες, όπως και η αναθεώρηση των ορίων έκθεσης.

5.2. Σύνοψη δεδομένων

Οι μέχρι στιγμής επιδημιολογικές έρευνες επί των πεδίων IF παρέχουν ανεπαρκή στοιχεία για την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων για την υγεία. Πρόκειται για παλαιότερες μελέτες επί επαγγελματικών ομάδων, κυρίως χειριστών συσκευών προβολής video, τηλεγραφιστών και εργαζομένων στη ραδιοφωνία, οι οποίες στερούνται ακριβών μετρήσεων έκθεσης. Οι έρευνες αυτές,²³

αξιολογήθηκαν στην ανασκόπηση του ΠΟΥ και της ICNIRP.²⁴⁻²⁶ Τα αποτελέσματα αναφέρονται σε πιθανή συσχέτιση της έκθεσης με καρδιαγγειακά συμβάματα, καρκίνο και προβλήματα αναπαραγωγής.

5.3. Περίληψη των κυριότερων ανασκοπήσεων

Δεδομένου ότι η πραγματοποιηθείσα έρευνα επί των πεδίων IF περιλαμβάνει μικρό αριθμό περιστατικών οξείας έκθεσης, η κατανόηση των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών όσον αφορά στη μακροχρόνια έκθεση είναι επισφαλής.²⁷ Για το λόγο αυτό, όπως και για τη διαρκώς αυξανόμενη έκθεση του πληθυσμού, και σε αυτό το φάσμα συχνοτήτων της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας απαιτείται περαιτέρω εργαστηριακή και επιδημιολογική έρευνα.

6. Πεδία RF

6.1. Πηγές έκθεσης

Μεταξύ των διαφόρων πηγών ακτινοβολίας RF, αυτή στην οποία ο πληθυσμός εκτίθεται συχνότερα και περισσότερο είναι η κινητή τηλεφωνία. Η τεχνολογία αυτή χρησιμοποιεί συχνότητες από 450 έως 2500 MHz, παρόλο που οι νεότερες εξελίξεις έχουν διευρύνει το φάσμα αυτό. Άλλες πηγές έκθεσης για το γενικό πληθυσμό είναι οι μεταδότες ραδιοφωνίας και τηλεόρασης που λειτουργούν σε συχνότητες μεταξύ 200 kHz και 900 MHz. Στις επαγγελματικές μορφές έκθεσης περιλαμβάνονται οι συσκευές κόλλησης PVC με λειτουργία RF, η τεχνολογία παραγωγής ημιαγωγών και τα ραντάρ, κάθε ένα από τα οποία παράγει πεδίο διαφορετικής συχνότητας. Όσον αφορά στην έκθεση από τα κινητά τηλέφωνα, που είναι και η σημαντικότερη, αυτή εντοπίζεται κυρίως στην περιοχή της κεφαλής που γειτνιάζει στο ακουστικό και την κεραία. Η ακτινοβολία έκθεσης μειώνεται εκθετικά με την απόσταση. Αυτός είναι και ένας λόγος για τον οποίο οι κεραίες κινητής τηλεφωνίας, επειδή συνήθως βρίσκονται αρκετά μακριά, εκθέτουν τον πληθυσμό πολύ λιγότερο από τα ίδια τα κινητά τηλέφωνα. Σημειώνεται εντούτοις εδώ ότι η έκθεση σε κεραίες κινητής τηλεφωνίας έχει διαφορετικά ποιοτικά χαρακτη-

ριστικά: αφορά σε ολόκληρο το σώμα και εξασθενεί πολύ λιγότερο με την απόσταση.

6.2. Σύνοψη δεδομένων

Οι σχετικές έρευνες δεν έχουν αποδείξει καρκινογόνο δράση για τα πεδία RF. Υπάρχουν ενδείξεις για αύξηση των πρωτεϊνών heat shock αλλά δεν έχουν επιβεβαιωθεί κάποιες παρατηρήσεις για καταστροφή DNA. Τα στοιχεία που διατίθενται είναι εντούτοις συγκεχυμένα και αντιφατικά. Οι έρευνες σε πειραματόζωα αναφέρουν μεταβολές στην έκφραση γονιδίων και στη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, τα αποτελέσματα όμως αυτά δε φάνηκε να είναι δοσοεξαρτώμενα. Παρομοίως, η έρευνα δεν απέδειξε καρκινογόνο δράση των RF πεδίων σε πειραματόζωα, ούτε ενίσχυση της δράσης γνωστών καρκινογόνων, σε ό,τι τουλάχιστον αφορά σε έκθεση εντός των επιτρεπόμενων για τον πληθυσμό ορίων.

Υπολογίζεται ότι σήμερα ποσοστό μεγαλύτερο από το 80% του ελληνικού πληθυσμού χρησιμοποιεί κινητό τηλέφωνο. Παρόμοιο ποσοστό αντιστοιχεί και στην παιδική ηλικία. Από το 1996, οπότε και δημοσιεύτηκε η πρώτη εργασία που ανέφερε πιθανή συσχέτιση της χρήσης κινητού τηλεφώνου και της εμφάνισης καρκίνου, έχει ακολουθηθεί ευρύτατη έρευνα, η οποία όμως δύσκολα μπορεί να εκτιμήσει τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας έκθεσης στα κινητά τηλέφωνα. Πιο αξιόπιστες και αξιοποιήσιμες είναι συνεπώς οι πληροφορίες που προκύπτουν από μελέτες που αφορούν στη βραχυχρόνια έκθεση.

Η πλειοψηφία των σχετικών δημοσιεύσεων δεν έχουν βρει συσχέτιση της RF ακτινοβολίας με τον καρκίνο. Αυτό συνοψίζεται στα αποτελέσματα της Interphone Study (πολυεθνική case-control προοπτική έρευνα υπό την επίβλεψη της IARC), όπου οι ενδείξεις από τα περισσότερα ερευνητικά κέντρα που συμμετέχουν είναι αρνητικές. Αναφέρεται ωστόσο εδώ ότι τα αποτελέσματα του γερμανικού κέντρου²⁸ πρεσβεύουν το αντίθετο. Η ομάδα του Hardell²⁹ –σουηδικό γκρουπ που δε συμμετέχει στην Interphone study– επιβεβαιώνει πρότερες μελέτες³⁰ αναφέροντας συσχέτιση της μακροχρόνιας χρήσης κινητού τηλεφώνου με την εμφάνιση τόσο γλοιώματος, όσο και ακου-

στικού νευρινώματος. Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγει και μεταγενέστερη έρευνα.³¹ Αύξηση του σχετικού κινδύνου για τη συγκεκριμένη μορφή όγκου έχει βρεθεί και από ερευνητικά κέντρα σε Δανία, Σουηδία και Ιαπωνία, τα οποία επίσης υπάγονται στη μελέτη Interphone. Συγκεκριμένα, ο σχετικός κίνδυνος για το νόσημα διπλασιάζεται για τους μακροχρόνιους χρήστες κινητού τηλεφώνου (>10 έτη) σε σύγκριση με τους μάρτυρες,³² ενώ η συσχέτιση είναι ακόμα πιο ισχυρή για την προτιμώμενη πλευρά χρήσης της συσκευής. Τα παραπάνω επιβεβαιώνει η εργασία του Shoemaker,³³ μια μετα-ανάλυση των στοιχείων των 5 από το σύνολο των 13 ερευνητικών κέντρων της Interphone Study. Έρευνες επίσης έχουν γίνει για την επίδραση από τις κεραίες των ραδιοφωνικών και τηλεοπτικών σταθμών,^{34,35} κάποιες εκ των οποίων συνέδεσαν την εμφάνιση λευχαιμίας με τη διαβίωση στην εγγύτητα των κεραίων αυτών.

Το σύνολο των υποκειμενικών ενοχλήσεων διαφόρων ατόμων, τις οποίες συνέδεσαν με την έκθεση στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, οδήγησαν στη διατύπωση της υπόθεσης ύπαρξης μιας «υπερευαίσθητης» ομάδας του πληθυσμού, που μπορεί να εμφανίσει ποικίλα συμπτώματα, π.χ. αλλαγές διάθεσης, σωματική εξάντληση, προβλήματα ύπνου, αδυναμία συγκέντρωσης, νευροφυτικές διαταραχές,³⁶⁻³⁹ τα οποία στο σύνολό τους συνοψίζονται στο λεγόμενο «Σύνδρομο υπερευαίσθησίας στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία». Οι περισσότερες από τις σχετικές έρευνες που δημοσιεύονται, αφορούν στην έκθεση σε συσκευές ή κεραίες κινητής τηλεφωνίας.^{40,41} Επειδή ωστόσο στερούνται αντικειμενικότητας σε ό,τι αφορά την εκτίμηση των συμπτωμάτων και την ποσοτικοποίηση της έκθεσης, τα δεδομένα τους είναι μικρής αξίας για τον προσδιορισμό συγκεκριμένων κινδύνων για την υγεία. Για το λόγο αυτό, η έκθεση της SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) το 2007 καταλήγει ότι τα στοιχεία που διατίθενται δεν επαρκούν για τη λήψη συγκεκριμένων μέτρων προστασίας μιας ειδικής μερίδας του πληθυσμού, στην οποία αποδίδεται υπερευαίσθησία στον εν λόγω περιβαλλοντικό παράγοντα.⁴²

6.3. Περιορισμοί

Σε όλες τις διαθέσιμες μελέτες για την κινητή τηλεφωνία, η εκτίμηση της έκθεσης παρουσιάζει περιορισμούς. Ο υπολογισμός της έκθεσης γίνεται κυρίως με τη διάρκεια χρήσης του κινητού τηλεφώνου, χωρίς να ενσωματώνονται άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν σημαντικά το αποτέλεσμα, όπως π.χ. δεδομένα για τη μορφολογία της συσκευής, την απόσταση από το κεφάλι στην οποία κρατείται ή το ποσοστό της ακτινοβολίας που εκπέμπει προκειμένου να έχει καλή λήψη δικτύου. Τα στοιχεία για τις μελέτες έχουν προκύψει κυρίως από ερωτηματολόγια ή πληροφορίες από τις εταιρείες κινητής τηλεφωνίας. Για την πρώτη περίπτωση, σημαντική κρίνεται η πιθανότητα σφάλματος που αφορά στην ανάκληση των πληροφοριών από τους ερωτηθέντες: οι υπό εξέταση ασθενείς πιθανόν να υπερεκτιμούν την έκθεσή τους ενώ οι μάρτυρες πιθανόν να τείνουν στο αντίθετο. Επιπλέον, οι ασθενείς με εγκεφαλικό όγκο ενδεχομένως υποφέρουν από προβλήματα μνήμης, που αποτρέπουν την ανάκληση πληροφοριών για τη χρήση κινητού τηλεφώνου πριν από χρόνια.

Σε κάποιες εργασίες^{43,44} οι μάρτυρες επελέγησαν μεταξύ νοσηλεύομενων οι οποίοι δεν είχαν την υπό εξέταση (όγκος εγκεφάλου) αλλά κάποια άλλη νόσο, κάτι που θέτει σε αμφιβολία το κατά πόσο το δείγμα «μαρτύρων» αντιπροσωπεύει τον πληθυσμό. Συνοψίζοντας, το σύνολο των παραπάνω περιορισμών καθιστά πιθανό άλλοι παράγοντες κινδύνου για την υγεία του πληθυσμού να μη συνεκτιμώνται στη στατιστική ανάλυση, αλλά να την αλλοιώνουν με τέτοιο τρόπο ώστε αυτή να μην μπορεί να αποδείξει τις αρχικές υποθέσεις για τον υπό εξέταση πιθανό παράγοντα κινδύνου. Γι' αυτό και η ύπαρξη αρνητικών αποτελεσμάτων αντιμετωπίζεται πάντα με επιφυλακτικότητα.

6.4. Περίληψη κυριότερων ανασκοπήσεων

Η αξιολόγηση των μέχρι τώρα δεδομένων από τους διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς υγείας καταλήγει στα παρακάτω συμπεράσματα: τα μέχρι στιγμής στοιχεία δε δημιουργούν ανησυχία, αλλά η έρευνα που έχει γίνει υπόκειται σε περιο-

ρισμούς, ενώ η χρήση κινητού τηλεφώνου θεωρείται ως μια μορφή έκθεσης χωρίς μεγάλο ιστορικό, κάτι που καθιστά δύσκολη την εκτίμηση των πιθανών επιπτώσεων της στην υγεία. Δεδομένου ωστόσο ότι ο κίνδυνος από την έκθεση αυτή δεν έχει αποκλειστεί, είναι απαραίτητη περαιτέρω έρευνα. Εν αναμονή των νεότερων αποτελεσμάτων, οι προτροπές των διαφόρων εθνικών επιτροπών διχάζουν: π.χ. η επιτροπή Stewart του Ηνωμένου Βασιλείου συστήνει περιορισμό της έκθεσης των παιδιών, ενώ το Εθνικό Συμβούλιο για την υγεία της Ολλανδίας δε θεωρεί οποιαδήποτε ειδική σύσταση απαραίτητη.

7. Νευροτοξικότητα

Λόγω της εγγύτητας του εγκεφάλου με το κινητό τηλέφωνο αλλά και της ηλεκτρικής βιοχημικής του δραστηριότητας, η οποία ενδεχομένως είναι ευάλωτη σε παρεμβολές από τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία,⁴⁵ είναι φυσική η ανησυχία για τις πιθανές επιπτώσεις από την έκθεση.

Η πιθανή βλαπτική επίδραση διερευνάται από την επιστημονική κοινότητα εδώ και δεκαετίες, ενώ τη μερίδα του λέοντος στην πραγματοποιηθείσα έρευνα κατέχουν οι ραδιοσυχνότητες (RF). Οι κατευθύνσεις προς τις οποίες ελέγχονται οι συνέπειες της έκθεσης είναι η μορφολογία, η λειτουργία, η ηλεκτροφυσιολογία, η συμπεριφορά και η ανάπτυξη. Βασικό επιχείρημα αυτών που επιμένουν να κινδυνολογούν αναφορικά με τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία, είναι ότι τα όρια έκθεσης έχουν τεθεί κυρίως σε σχέση με τις θερμικές επιδράσεις της ακτινοβολίας, κάτι που δεν επαρκεί στην περίπτωση ενός ζωντανού ιστού με ηλεκτρική δραστηριότητα, της οποίας οι συχνότητες βρίσκονται πολύ κοντά σε εκείνες των σημάτων GSM και TETRA (TErrestrial TRunked RAdio). Πράγματι, έχει παρατηρηθεί ότι τα πεδία επηρεάζουν το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, τη δομή του ύπνου και τις γνωσιακές λειτουργίες.^{46,47} Παράλληλα, πολυάριθμες είναι οι έρευνες που επιβεβαιώνουν την αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε πειραματόζωα, όταν αυτά εκτίθενται σε πεδία με ισχύ εντός των επιτρεπόμενων ορίων.⁴⁸ Η πιθανή ανεπάρκεια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού επιτρέπει ακολούθως την είσοδο στο ΚΝΣ

προϊόντων του οργανισμού ή εξωγενών ουσιών με τοξική δράση, που ακολούθως επηρεάζουν το περιβάλλον του εγκεφάλου και συνεπώς τη λειτουργία του. Οι Ferreri et al⁴⁹ πηγαίνουν ένα βήμα πιο μακριά, προτείνοντας ότι τα μαγνητικά πεδία επηρεάζουν σε τέτοιο βαθμό τη λειτουργία του εγκεφάλου, ώστε δυνητικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο και τη χειραγώγησή του!

Η έρευνα γύρω από τα πεδία ELF, έχει δώσει ενδείξεις πιθανής συσχέτισης με νευροεκφυλιστικές νόσους.^{50,51} Συγκεκριμένα, η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS) έχει συσχετιστεί από πολλούς ερευνητές με επαγγέλματα που εκτίθενται σε ηλεκτρικά πεδία.⁵² Παρόμοια πειραματικά δεδομένα υπάρχουν τόσο για τη νόσο Alzheimer,⁵³⁻⁵⁵ όσο και για τη νόσο Parkinson.⁵⁶ Σημειώνεται εδώ ότι η απόδειξη κάποιας συσχέτισης με την άνοια είναι δύσκολη, ακριβώς λόγω της φύσης της νόσου, ενώ η σχετική έρευνα για τη νόσο Parkinson αριθμεί μέχρι στιγμής περιορισμένο αριθμό εργασιών, γι' αυτό και οι όποιες υποθέσεις διατυπώνονται με επιφυλακτικότητα.

8. Συνοδική αποτίμηση

Η έρευνα των τελευταίων δεκαετιών παρείχε ενδείξεις για συσχέτιση των πεδίων ELF με την παιδική λευχαιμία. Αυτό οδήγησε την επιστημονική κοινότητα να κατατάξει τα πεδία αυτά μεταξύ των παραγόντων της κατηγορίας 2B οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο. Η έλλειψη μέχρι στιγμής ενός κατανοητού μηχανισμού μέσω του οποίου η έκθεση αυτή οδηγεί σε αυτά τα κλινικά αποτελέσματα, όπως και άλλα αναπάντητα ερωτήματα που αφορούν στις σχετικές επιδημιολογικές μελέτες, δεν απετέλεσαν εμπόδιο για μια τέτοια κατηγοριοποίηση. Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι είναι λογικό να υπάρχουν βιολογικοί μηχανισμοί τους οποίους δεν έχουμε εντοπίσει και κατανοήσει ακόμα και περαιτέρω συσχετίσεις που η στατιστική έρευνα αδυνατεί προς το παρόν να αποκαλύψει.

Πιο πρόσφατα, ενδιαφέρον έχει προσελκύσει η μελέτη των πεδίων RF. Εδώ τα πειραματικά δεδομένα είναι ακόμη λιγότερα, δεδομένου ότι η έκθεση του πληθυσμού στην κύρια πηγή της

ακτινοβολίας, την κινητή τηλεφωνία, άρχισε σχετικά πρόσφατα, ενώ στην πρώτη περίοδο, αφορούσε σε αναλογικά τηλέφωνα και η χρήση που έγινε ήταν πολύ περιορισμένη. Σήμερα, το κομμάτι του πληθυσμού που εκτίθεται αποτελεί τη συντριπτική πλειοψηφία του ανεπτυγμένου κόσμου. Εδώ και χρόνια βρίσκεται σε χρήση η τρίτη γενιά ψηφιακών συσκευών, ενώ οι έφηβοι και τα παιδιά κάνουν χρήση κατά πολύ μεγαλύτερη του μέσου όρου, παρά τις φωνές που προειδοποίησαν για πιθανώς μεγαλύτερη ευαισθησία των συγκεκριμένων ηλικιακών ομάδων. Περιγράφεται λοιπόν ένα ερευνητικό πεδίο του οποίου τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά αλλάζουν ταχέως, ενώ είναι δικαιολογημένο οι πρώτες έρευνες να αφορούν σε μια διαφορετική πραγματικότητα από τη σημερινή, τα αποτελέσματά τους να αξιολογούνται σήμερα με μεγάλη επιφύλαξη και ο σχεδιασμός και η εκτέλεση των νεότερων ερευνών να διαφοροποιούνται κατά πολύ. Η εμπειρία από τη μελέτη των πεδίων ELF μπορεί και εδώ να φανεί πολύτιμη. Παράλληλα, η τεχνολογία παρέχει πλέον μέσα τα οποία οι πρότεροι ερευνητές δεν είχαν στη διάθεσή τους, π.χ. ακριβείς και υπερευαίσθητους μετρητές ισχύος μαγνητικών πεδίων.

Τέλος, αναφέρεται εδώ η αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για τα στατικά πεδία, δεδομένης της ευρύτατης πλέον εφαρμογής των μαγνητικών τομογράφων και άλλων διαγνωστικών εργαλείων, αλλά και της εισαγωγής των συρμών τεχνολογίας MAGLEV (Magnetic Levitation).

9. Αντί επιλόγου: μελλοντικές ερευνητικές ανάγκες

Παρατίθενται εδώ οι κατευθύνσεις αναφορικά με τη μελλοντική έρευνα στα ηλεκτρομαγνητικά πεδία, όπως προτάθηκαν από τη SCENIHR:⁴²

9.1. Στατικά πεδία

- Είναι απαραίτητη η πραγματοποίηση έρευνας με δείγμα ατόμων τα οποία εκτίθενται σε ισχυρά μαγνητικά πεδία στο χώρο εργασίας τους
- Απαιτούνται σχετικές μελέτες για τη γενεοξικότητα, την καρκινογόνο δράση και τις μεταβο-

λές στη συμπεριφορά που δύνανται να προκαλέσουν τα πεδία αυτά.

9.2. ELF

- Τα επιδημιολογικά ευρήματα αποκαλύπτουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο για λευχαιμία σε παιδιά που εκτίθενται μακροχρόνια σε ELF πεδία. Ωστόσο, οι έρευνες σε πειραματόζωα δεν επιβεβαίωσαν τη σχέση αυτή. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επεξήγηση και κατανόηση των μέχρι στιγμής ευρημάτων.

9.3. IF

- Πρόκειται για ένα ελάχιστο μελετημένο πεδίο. Απαιτούνται επιδημιολογικές και πειραματικές έρευνες.

9.4. RF

- Απαιτείται προοπτική μελέτη για την έκθεση μακράς διάρκειας. Η μελέτη αυτή θα πρέπει να είναι απαλλαγμένη από τους περιορισμούς και τα προβλήματα των μέχρι στιγμής υπαρκτών ερευνών (συμπεριλαμβανομένης και της Interphone)
- Χρειάζεται να αποσαφηνιστεί το ενδεχόμενο ανάγκης λήψης ειδικών μέτρων για τα παιδιά.

Η έρευνα που αφορά σε παιδιά θα μπορεί να βασιστεί σε πειράματα πάνω σε ζώα που δεν έχουν ακόμα ολοκληρώσει την ανάπτυξή τους και πρέπει να λαμβάνει υπόψη ότι η δοσιμετρία των παιδιών ενδεχομένως να διαφέρει από αυτήν των ενηλίκων

- Υπάρχει η δυνατότητα να διαμορφωθεί ένας χάρτης που θα απεικονίζει την κατανομή της έκθεσης στον πληθυσμό. Αυτό μπορεί να γίνει με αυστηρά επιλεγμένο δείγμα ατόμων που θα φορούν ένα δοσίμετρο για κάποια συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Τα στοιχεία που θα προκύψουν μπορούν επίσης να καταμερίσουν τη συνολική έκθεση στις διαφορετικές πηγές της
- Υπάρχουν κάποιες μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα πρέπει να αξιολογηθούν με το σχεδιασμό και την εφαρμογή όμοιων μελετών. Αυτό αφορά κυρίως στη γενετοξικότητα, τις γνωσιακές λειτουργίες και την ποιότητα ύπνου
- Συνιστάται η χρήση ακριβούς δοσιμετρίας σε όλες τις έρευνες.

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ την Όλγα Λιακάκη για την επιμέλεια του παρόντος κειμένου και για την πολύτιμη βοήθειά της στη βιβλιογραφική έρευνα.

Βιβλιογραφία

1. Berg G. Occupational exposure to radio frequency/Microwave radiation and the risk of brain tumors: interphone study group. Germany. *Am J Epidemiol* 2006, 164:538–548
2. ICNIRP. Guidelines for limited exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields. *Hlth Phys* 1998, 74:494–522
3. ICNIRP. Fact sheet on the guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. *Hlth Phys* 2009, 96:504–514
4. Kowalczuk CI. Biological effects of exposure to non-ionizing electromagnetic fields and radiation. 1. Static electric and magnetic fields. Didcot, UK, NRPB, 1991
5. Hartwig JH. Biological effects and safety in magnetic resonance imaging: a review. *Int J Environ Res Publ Hlth* 2009, 6:1778–1798
6. Ronneberg A. Occupational exposure and cancer incidence among workers from an aluminum smelter in western Norway. *Scand J Work Environ Hlth* 1999, 25:207–214
7. IARC. *Non-ionizing radiation*. Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) Electric and magnetic fields, 2002
8. Feychting M. EMF and health. *Ann Rev Pub Hlth* 2005, 26:165–189
9. Feychting M. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Amer J Epidemiol* 1993, 138:467–481
10. NRC. *Possible health effects of exposure to residential electric and magnetic fields*. Washington, DC: Natl Res Council, Natl Acad Press, 1997
11. NRPB. *ELF-Electromagnetic fields and the risk of cancer*. Report of an advisory group on non-ionising radiation. Didcot, UK, NRPB. Vol. 12, 2011
12. Feychting M. Occupational and residential magnetic field exposure and leukemia and central nervous system tumors. *Epidemiology* 1997, 8:384–389
13. Forssen UM. Occupational and residential magnetic field exposure and breast cancer in females. *Epidemiology* 2000, 11:24–29
14. Dockerty JD. Electromagnetic field exposures and childhood cancers in New Zealand. *Cancer Caus Contr* 1998, 10: 641
15. Ahlbom A. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000, 83:692–698

16. Greenland S. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology* 2000, 11:624–634
17. Kheifets LI. Occupational electric and magnetic field exposure and leukemia. A meta-analysis. *J Occup Environ Med* 1997, 39:1074–1091
18. Kheifets LI. Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers: studies from France, Canada, and the United States. *Occup Environ Med* 1999, 56:567–574
19. Savitz DA. Magnetic field exposure and cardiovascular disease mortality among electric utility workers. *Am J Epidemiol* 1999, 149:135–142
20. Hakansson N. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 2003, 14:420–426
21. Bracken. Exposure to electromagnetic fields during pregnancy with emphasis on electrically heated beds: association with birthweight and intrauterine growth retardation. *Epidemiol* 1995, 6:263–270
22. Lee JJ. A nested case-control study of residential and personal magnetic field measures and miscarriages. *Epidemiol* 2002, 13:21–31
23. Hietanen M. *Health effects of electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10 MHz*. Proceedings of the International Seminar on Health Effects of Electromagnetic Fields in the Frequency Range 300 Hz to 10 MHz, 1999 June 7–8. Maastricht. The Netherlands. Munich: International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, 1999: 147–154
24. Juutilainen J, Eskelinen T. *In vivo* studies on the health effects of electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10 MHz. In: Matthes R, van Rongen E, Repacholi MH (eds) *Health effects of electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10 MHz*. Proceedings of the International Seminar on Health Effects of Electromagnetic Fields in the Frequency Range 300 Hz to 10 MHz, 1999 June 7–8, Maastricht, The Netherlands. Munich: International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, 1999:123–130
25. Glaser R. *In vitro* studies of electromagnetic exposure between 300 Hz and 10 MHz. In: Matthes R, van Rongen E, Repacholi MH (eds) *Health effects of electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10 MHz*. Proceedings of the International Seminar on Health Effects of Electromagnetic Fields in the Frequency Range 300 Hz to 10 MHz, 1999 June 7–8, Maastricht, The Netherlands. Munich: International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, 1999: 105–121
26. Litvak E, Repacholi MH. Gaps in knowledge about effects from exposure to EMF in the frequency range 300 Hz to 10 MHz. In: Matthes R, van Rongen E, Repacholi MH (eds) *Health effects of electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10 MHz*. Proceedings of the International Seminar on Health Effects of Electromagnetic Fields in the Frequency Range 300 Hz to 10 MHz, 1999 June 7–8, Maastricht, The Netherlands. Munich: International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, 1999:169–175
27. Litvak E. Health and safety implications of exposure to electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10 MHz. *Bioelectromagnetics* 2002, 23:68–82
28. Schüz J. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (interphone study group, Germany). *Am J Epidemiol*, 2006
29. Hardell L. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for >10 years. *Occup Environ Med* 2007, 64:626–632
30. Villeneuve P. Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a canadian population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 2002, 31:210–217
31. Khurana VG. Cell phones and brain tumors: a review including the long-term epidemiologic data. *Surg Neurol* 2009, 72:205–215
32. Löhn S. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma. *Epidemiology* 2004, 15:653–659
33. Shoemaker MJ. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the interphone case-control study in five north european countries. *Br J Can* 2005, 93:842–848
34. Hocking B. Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. *Med J Austr* 1996, 165:601–605
35. Dolk H. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. *J Am J Epidemiol* 1997, 145:10–17
36. Bortkiewicz A. Neurovegetative disturbances in workers exposed to 50Hz electromagnetic fields. *Inter J Occup Med Envir Heal* 2006, 19:53–60
37. Crasson M. 50–60 Hz electric and magnetic field effects on cognitive function in humans. *Rad Protect Dosim* 2003, 106:4
38. Hocking B. Microwave sickness: a reappraisal. *Occup Med* 2000, 51:66–69
39. Hossmann K. Effects of electromagnetic radiation of mobile phones on the central nervous system. *Bioelectromagnetics* 2003, 24:49–62
40. Oftedal G. Symptoms experienced in connection with mobile phone use. *Occup Med* 2000, 50:237–245
41. Santini R. Investigation on the health of people living near mobile telephone relay stations: Incidence according to distance and sex. *Pathol Biol* 2002, 50:369–373
42. SCENIHR, SCo. EaNIHR. Possible effects of Electromagnetic Fields (EMF) on Human Health, 2007
43. Inskip P. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001, 344:79–86
44. Muscat JE. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000, 284:3001–3007
45. Hyland. How exposure to GSM & TETRA Base-station radiation can adversely affect humans, 2003
46. Koivisto M. Effects of 902 MHz electromagnetic field emitted by cellular telephones on response times in humans. *Neuroreport* 2000, 11:413–415
47. Krause CM. Effects of electromagnetic field emitted by cellular phones on the EEG during an auditory memory task: a double blind replication study. *Bioelectromagnetics* 2004, 25:33–40
48. Aalto S. Mobile phone affects cerebral blood flow in humans. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 2006, 26:885–890

49. Ferreri F. Mobile phone emissions and human brain excitability. *Ann Neurol* 2006, 60:188–196
50. Johansen C. Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology* 2000, 11:539–544
51. Ahlbom A. Neurodegenerative diseases, suicide and depressive symptoms in relation to EMF. *Bioelectromagnetics* 2001, 5(Suppl):S132–S143
52. Davanipour Z. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1997:28–35
53. Roosli M. Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic fields: 31 years of observations on Swiss railway employees. *Neuroepidemiology* 2007, 28:197–206
54. Harmanci H. Risk factors for Alzheimer disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003, 17:139–145
55. Hug K. Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases-recent epidemiological studies. *Sozial Präventivmedizin* 2006, 51:210–220
56. Feychting M. Occupational Magnetic Field Exposure and Neurodegenerative Disease. *Epidemiology* 2003, 14:413–419

Υποβλήθηκε 22.07.2010
Εγκρίθηκε 28.08.2010

**Η «Ιατρική Εταιρεία Αθηνών» διοργανώνει
το 37ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
στο Ξενοδοχείο Hilton,
17–21 Μαΐου 2011**

Το Συνέδριο περιλαμβάνει Διαλέξεις, Διειρητικές Συζητήσεις, Στρογγυλά Τραπέζια,
Συμπόσια, Κλινικά Φροντιστήρια, Σεμινάρια και Ελεύθερες Ανακοινώσεις

Ημερομηνία Υποβολής Περιλήψεων:
14 Ιανουαρίου 2011

Τραύμα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στα παιδιά Αντιμετώπιση – Ο ρόλος των απεικονιστικών εξετάσεων

A. Τσιώτου

Αναισθησιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παιδων «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι εξελίξεις στην αντιμετώπιση του τραύματος στο ΚΝΣ στα παιδιά είναι μεγάλες κατά την τελευταία δεκαετία. Η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τους αλγόριθμους της θεραπευτικής διαχείρισης των κρανιοεγκεφαλικών κατώσεων (ΚΕΚ), και η γνώση των ανατομικών και παθοφυσιολογικών ιδιαιτεροτήτων των παιδιών είναι απαραίτητη στους κλινικούς ιατρούς που φροντίζουν τραυματισμένα παιδιά σε οποιαδήποτε φάση της νοσηλείας τους, αλλά κυρίως κατά την αρχική φροντίδα των πρώτων ωρών, και εξασφαλίζει την ευνοϊκότερη δυνατή έκβαση. Επιπλέον, έχει καταβληθεί ιδιαίτερη προσπάθεια με σκοπό την ταυτοποίηση εκείνων των ασθενών που θα ωφεληθούν ουσιαστικά από τις διαθέσιμες απεικονιστικές εξετάσεις για τον εντοπισμό τραύματος στο ΚΝΣ. Η χρήση των κλινικών κανόνων από τους υπεύθυνους ιατρούς, έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή των κινδύνων από τη διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων σε ασθενείς τόσο εύλωτους ηλικιακά.

Λέξεις ευρετηρίου Τραύμα, παιδιά, Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, αξονική τομογραφία, απεικονιστικός έλεγχος, αντιμετώπιση.

Αλληλογραφία: Α. Τσιώτου, Αρκαδίας 19-21, 115 26 Αθήνα
e-mail: adeltsiotou@yahoo.gr

Central Nervous System trauma in children Management – The role of imaging

A. Tsiotou

Department of Anesthesiology, Children's Hospital, "P. & A. Kyriakou", Athens, Greece

ABSTRACT During the last decade great developments have been made in the scientific area of the management of central nervous system trauma (CNS) in children. The physicians, who take care of those children, should act in accordance with the guidelines and algorithms of therapeutic management of traumatic brain and spinal cord injury, and should know their anatomic and physiologic differences in each and every aspect of their hospitalisation, and especially during the first hours. These factors result in the best possible outcome after a CNS injury. Furthermore, a great effort has been made for the identification of the children, who will benefit from the available imaging techniques that detect CNS trauma. Use of clinical prediction rules will result in the avoidance of the risks of neuroimaging in patients, who are in such a vulnerable age of their development.

Key words Trauma, children, Central Nervous System, computed tomography, imaging, management.

Corresponding author: A.G. Tsiotou, 19-21 Arkadias street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: adeltsiotou@yahoo.gr

1. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) στα παιδιά

1.1. Εισαγωγή

Αποτελούν τη συχνότερη αιτία ανικανότητας ή θανάτου, οφειλόμενου σε κάκωση στα παιδιά. Περίπου 435.000 παιδιά επισκέπτονται τα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) λόγω κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης ετησίως στις ΗΠΑ, ενώ περισσότερα από 2500 πεθαίνουν από ΚΕΚ και 37.000 χρειάζονται νοσηλεία.¹ Στατιστικά δεδομένα στις ΗΠΑ αποκαλύπτουν ότι σε βρέφη και μικρά παιδιά η συχνότερη αιτία είναι η κακοποίηση, στην προσχολική ηλικία οι πτώσεις, στη σχολική ηλικία η εμπλοκή σε ατύχημα με όχημα, όπου το παιδί συνήθως είναι πεζός ή επιβάτης σε ποδήλατο. Στην εφηβική ηλικία υπάρχει μια δραματική αύξηση στις ΚΕΚ που οφείλονται σε αυτοκινητιστικά ατυχήματα ή σε αθλητικές δραστηριότητες.²

Από παθοφυσιολογική άποψη, η ΚΕΚ προκαλεί πρωτογενή βλάβη λόγω διατομής ή τραυματισμού νευρικού ιστού ή αγγείων (τοπικές εγκεφαλικές θλάσεις, διάχυτη αξονική βλάβη, επισκληρίδιο, υποσκληρίδιο, ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία). Ακολουθεί η δευτερογενής βλάβη σε δύο μορφές.

Η πρώτη μορφή προκαλείται από υποξαιμία, υπόταση, ενδοκράνια υπέρταση, υπερκαπνία, διαταραχές γλυκόζης, ηλεκτρολυτών ή πηκτικότητας, σπασμούς και υπερθερμία, είναι δε θεραπεύσιμη. Αυτή τη βλάβη προσπαθούμε να αποτρέψουμε κατά την επείγουσα αντιμετώπιση του παιδιού με τραύμα στο κεφάλι. Η δεύτερη μορφή της δευτερογενούς βλάβης οφείλεται σε ένα ενδογενή καταρράκτη κυτταρικών και βιοχημικών διαταραχών στον εγκέφαλο, που αρχίζει σε λίγα λεπτά και διαρκεί μήνες μετά τον τραυματισμό, οδηγώντας σε καταστροφή νευραξόνων, νευρικών κυττάρων, κυτταρικό θάνατο ή απόπτωση. Η βλάβη αυτή δεν είναι ακόμα αντιμετωπίσιμη και αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας, με σκοπό την αναστολή των μηχανισμών που την επιφέρουν.^{1,2}

Ο παιδικός πληθυσμός είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στις εγκεφαλικές βλάβες. Τούτο συμβαίνει διότι (α) το διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα, που προκαλεί ενδοκράνια υπέρταση, είναι συνηθέστερο

στο παιδί σε σχέση με τον ενήλικα, (β) η τραυματική αξονική βλάβη, που αφορά σε νευράξονες της λευκής ουσίας, είναι συνήθης σε βρέφη και μικρά παιδιά και αποτελεί συχνή αιτία θνησιμότητας και (γ) η εγκεφαλική αυτορρύθμιση διαταράσσεται σε μικρότερες ηλικίες μετά από μια ΚΕΚ, ιδιαίτερα σε παιδιά μικρότερα των 4 ετών, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της κάκωσης.²

1.2. Εκτίμηση και αντιμετώπιση

Η αρχική εκτίμηση και αντιμετώπιση του παιδιού με ΚΕΚ γίνεται με βάση το (Airway-Breathing-Circulation, ABC), με πρωταρχικό στόχο να αποτραπουν οι δευτερογενείς βλάβες λόγω υποξίας και υπότασης. Κατά τη διαδικασία αυτή, πρέπει να σταθεροποιείται η αυχενική μοίρα της ΣΣ, μια και συνυπάρχει δυνητικά κάκωσή της. Η νευρολογική κατάσταση του παιδιού (D-Disability) εκτιμάται από το μέγεθος της κόρης, την αντίδραση στο φως και το επίπεδο συνείδησης με βάση τον πίνακα 1, ενώ μετά από έκθεση του παιδιού (E-Exposure) αυτό εξετάζεται και προστατεύεται από την υποθερμία.^{3,4}

Το παιδί επανεκτιμάται τακτικά ως προς τα ζωτικά του σημεία (καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα, αρτηριακή πίεση, κορεσμός αιμοσφαιρίνης, θερμοκρασία) αλλά και ως προς πιθανές ενδείξεις ενδοκράνιας υπέρτασης ή επικείμενου εγχολεασμού. Διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, μεταβολές της κόρης, μυϊκή αδυναμία, τριάδα Cushing (βραδυκαρδία, υπέρταση, άρρυθμη αναπνοή) είναι σημεία νευρολογικής επιδείνωσης. Στο βρέφος, η προέχουσα πηγή μπορεί να υποδεικνύει αυξημένη ενδοκράνια πίεση.

Το κεφάλι και η σπονδυλική στήλη εξετάζονται για κατάγματα ή θλαστικά τραύματα. Ενδεικτικά κατάγματα της βάσης του κρανίου είναι οι εκχυμώσεις στη μαστοειδή απόφυση (Battle's sign) ή περιοφθαλμικά (raccoon eyes), το αιμοτύμπανο, η εκροή ENY από τη μύτη ή το αυτί.

Πίνακας 1.

A	Alert	Σε εγρήγορη
V	Responds to Voice	Αντιδρά στη φωνή
P	Responds to Pain	Αντιδρά στον πόνο
U	Unresponsive	Δεν αντιδρά

Η νευρολογική εκτίμηση, ιδιαίτερα του βρέφους και του μικρού παιδιού, γίνεται με την τροποποιημένη Κλίμακα Γλασκώβης (GCS), η οποία διαφέρει από την κλασική GCS μόνο ως προς τη λεκτική απάντηση (πίν. 2). Η GCS είναι επιβεβλημένο να καταγράφεται στον αρχικό ιατρικό φάκελο και να παρακολουθείται συστηματικά, ώστε να εντοπιστούν μεταβολές της.

1.3. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο βιοχημικός έλεγχος εντοπίζει διαταραχές ηλεκτρολυτών και νεφρικής λειτουργίας, ιδίως εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί υπερωσμωτική θεραπεία. Τα ηπατικά ένζυμα και οι δείκτες παγκρεατικής λειτουργίας είναι χρήσιμα, κυρίως σε υποψία κάκωσης που δεν προκλήθηκε από ατύχημα. Η γενική αίματος είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της αναιμίας και της θρομβοπενίας στην περίπτωση ενδοκράνιας αιμορραγίας. Έλεγχος πήκτικότητας μπορεί να αποκαλύψει διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, όπως αποδείχθηκε σε μελέτη, με το φαινόμενο αυτό να αφορά στο 22% των παιδιών με σοβαρή ΚΕΚ.⁵ Διασταύρωση και

αέρια αίματος στέλνονται άμεσα. Φυσιολογική πήκτικότητα και αριθμός αιμοπεταλίων αρχικά, δεν αποκλείουν την πιθανότητα να εμφανιστούν διαταραχές αργότερα.⁶ Στους εφήβους χρειάζεται και τοξικολογικός έλεγχος.

Ο ακτινολογικός έλεγχος περιλαμβάνει ακτινογραφία της ΑΜΣΣ και του θώρακα, την τελευταία μόνο για το διασωληνωμένο παιδί.

Η αξονική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής και αποκαλύπτει άμεσα ενδοκράνιο αιμάτωμα, θλάση στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, κάταγμα κρανίου, εγκεφαλικό οίδημα ή απόφραξη της βασικής δεξαμενής στο επίπεδο του μεσεγκεφάλου. Η συμπιεσμένη ή εξαλειφθείσα δεξαμενή υποδηλώνει αυξημένη ενδοκράνια πίεση και σχετίζεται με πτωχή έκβαση. Πτωχή είναι η πρόγνωση και στην περίπτωση της παρεκτόπισης της μέσης γραμμής στο τμήμα του Monro και κατά την παρουσία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας στη δεξαμενή του μεσεγκεφάλου. Η MRI έχει περιορισμένη αξία κατά την αρχική εκτίμηση, λόγω της μεγάλης διάρκειάς της και της περιορισμένης παρακολούθησης του παιδιού στο χώρο διεξαγωγής της.²

1.4. Επείγουσα θεραπεία

Στοχεύει στην αποκατάσταση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας δηλαδή του (Airway-Breathing-Circulation, ABC).

Δεν υπάρχει αποδεδειγμένο πλεονέκτημα της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης σε σχέση με τον αερισμό με ασκό και μάσκα σε προνοσοκομειακό επίπεδο. Η αποφυγή της υποξίας, πάντως, συμβάλλει στην ευνοϊκή νευρολογική έκβαση σε βαριά ΚΕΚ.⁷

Τα κριτήρια διασωλήνωσης είναι συγκεκριμένα: υποξαιμία μη αντιστρεπτή από τη χορήγηση O₂, άπνοια, υπερκαπνία (PaCO₂ > 45 mmHg), GCS ≤ 8, πτώση GCS > 3 ασχέτως αρχικού GCS, ανισοκορία > 1 mm, κάκωση ΑΜΣΣ που περιορίζει τον αερισμό, απώλεια φαρυγγικών αντανακλαστικών καθώς και κάθε ένδειξη εγχολεασμού. Κατά τη διασωλήνωση, θεωρούμε ότι ο ασθενής έχει γεμάτο στομάχι και αστάθεια στην ΑΜΣΣ, οπότε εφαρμόζεται ακινητοποίηση καθόλη τη διαδικασία. Προτιμάται η στοματοτραχειακή διασωλήνωση. Η ρινοτραχειακή αποφεύγεται, τόσο λόγω της πιθανότητας ενδοκράνιας καταστροφής

Πίνακας 2.

GCS (4-15 ετών)		Τροποποιημένη GCS (<4 ετών)	
Άνοιγμα ματιών		Άνοιγμα ματιών	
Αυτόματα	4	Αυτόματα	4
Στην ομιλία	3	Στην ομιλία	3
Στον πόνο	2	Στον πόνο	2
Καμία απάντηση	1	Καμία απάντηση	1
Κινητική απάντηση		Κινητική απάντηση	
Υπακούει σε εντολές	6	Υπακούει σε εντολές	6
Εντοπίζει τον πόνο	5	Εντοπίζει τον πόνο	5
Αποσύρει σε πόνο	4	Αποσύρει σε πόνο	4
Ανώμαλη κάμψη	3	Ανώμαλη κάμψη	3
Ανώμαλη έκταση	2	Ανώμαλη έκταση	2
Καμία απάντηση	1	Καμία απάντηση	1
Λεκτική απάντηση		Λεκτική απάντηση	
Προσανατολισμένο	5	Φλύαρο, γουργουρίζει	
Συγχυτικό	4	συνήθεις λέξεις για την ηλικία	5
Ακατάληπτες λέξεις	3	Αυτόματο ερεθιστικό κλάμα,	
Ακατανόητοι ήχοι	2	λιγότερες από συνήθεις λέξεις	4
Καμία απάντηση	1	Κλαίει στον πόνο	3
		Γογγύζει στον πόνο	2
		Καμία απάντηση	1

¹Όταν η GCS είναι 13-15 η ΚΕΚ είναι ήπια, 9-12 είναι μέτριου βαθμού και 3-8 είναι σοβαρή²

σε συνυπάρχον κάταγμα της βάσης του κρανίου, όσο και διότι απαιτεί υπερβολική κίνηση της ΑΜΣΣ. Στον αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή χορηγούνται συνήθως λιδοκαΐνη (1–1,5 mg/kg), για να αποφευχθεί η αύξηση της ΕΚΠ που συμβαίνει κατά τη λαρυγγοσκόπηση, ετομιδάτη (0,2–0,6 mg/kg), και ροκουρόνιο (1 mg/kg) ή βεκουρόνιο (0,3 mg/kg), ή εναλλακτικά, λιδοκαΐνη, φεντανύλη (2–4 μg/kg) και ροκουρόνιο ή βεκουρόνιο. Στον αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή συστήνεται ο συνδυασμός πεντοθάλης (3–5 mg/kg), λιδοκαΐνης και ροκουρονίου ή βεκουρονίου.²

Προφυλακτικός υπεραερισμός ($\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg) κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου πρέπει να αποφευχθεί, επειδή προκαλεί εγκεφαλική αγγειοσύσπαση μειώνοντας την εγκεφαλική αιμάτωση σε μια περίοδο που η εγκεφαλική ροή είναι ήδη μειωμένη, οπότε επιφέρει ιατρογενή ισχαιμία.⁷ Επιπλέον, έχει ως αποτέλεσμα την αναπνευστική αλκάλωση, η οποία, μεταφέροντας την καμπύλη απελευθέρωσης του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη προς τα αριστερά, μειώνει την απελευθέρωση οξυγόνου στον εγκέφαλο.⁸

Η υπόταση συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πρώιμη θνητότητα μετά από ΚΕΚ. Στα παιδιά, ορίζεται ως υπόταση η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) χαμηλότερη από την 5η εκατοστιαία θέση για την ηλικία τους (όπως αυτή καταγράφεται σε ειδικούς πίνακες) ή αναγνωρίζεται από ειδικά σημεία shock. Όταν οι πίνακες δεν είναι διαθέσιμοι, το χαμηλότερο όριο ΣΑΠ μπορεί να βρεθεί από τον τύπο $70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{ηλικία σε έτη})$.⁷

Για την αποκατάσταση της κυκλοφορίας χορηγούνται ταχέως φυσιολογικός ορός 0,9% σε ποσότητα 20 mL/kg ή συμπυκνωμένα ερυθρά (σε αιμορραγική καταπληξία). Σε σοβαρή ΚΕΚ με ενδείξεις ενδοκράνιας υπέρτασης θα μπορούσε να χορηγηθεί υπέρτονο διάλυμα NaCl 3%, παρόλο που η υπεροχή του δεν έχει επιβεβαιωθεί από κλινικές μελέτες.^{2,9} Η υπόταση πάντως σπάνια οφείλεται σε κάκωση της κεφαλής, με εξαίρεση τα βρέφη με σοβαρό κεφαλαιμάτωμα, τα οποία μπορεί να εμφανίσουν υπόταση και αναιμία.^{9,10}

Σε υποψία κάκωσης ΑΜΣΣ ή ΘΜΣΣ, η καταπληξία μπορεί να είναι νευρογενής, οπότε χαρακτηρίζεται από βραδυκαρδία και αντιμετωπίζε-

ται με ισότονα υγρά, αίμα και φαινυλεφρίνη, για τη θεραπεία της αγγειοδιαστολής που είναι αποτέλεσμα της βλάβης στη συμπαθητική οδό.

Μετά την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, χορηγούνται υγρά συντήρησης σε ποσότητα ίση με τα 2/3 της συνήθους για τον ασθενή. Επιλέγεται το ισότονο διάλυμα NaCl (0,9%), αν το Na ορού είναι μικρότερο των 145 mmol/L ή το 0,45% διάλυμα NaCl με 2,5% δεξτρόζη, αν το Na ορού είναι μεγαλύτερο των 145 mmol/L. Τα διαλύματα αυτά μειώνουν τον κίνδυνο της υπονατραιμίας. Ο ορός του τύπου $1/4$ NaCl με 3,75% δεξτρόζη δεν πρέπει να χορηγείται στα παιδιά με σοβαρή ΚΕΚ.³

Σε παιδιά με $\text{GCS} \leq 8$ τοποθετείται monitor ενδοκράνιας πίεσης (ΕΚΠ) – (Intracranial pressure, ICP) από τον νευροχειρουργό. Με τον τρόπο αυτό αναγνωρίζεται έγκαιρα η ενδοκράνια υπέρταση πριν εκδηλωθεί εγκελευσμός.¹¹ Η τοποθέτηση του όμως ενέχει τον κίνδυνο της αιμορραγίας και της λοίμωξης, οπότε προϋποτίθεται η ύπαρξη φυσιολογικής πηκτικότητας και η χορήγηση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης.²

Η θεραπεία για ενδοκράνια υπέρταση αρχίζει σε ΕΚΠ 20 mmHg ή μικρότερη στα βρέφη και μικρά παιδιά, με στόχο τη βέλτιστη εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης (Cerebral Perfusion Pressure, CPP), γνωρίζοντας ότι $\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$ (Μέση Αρτηριακή Πίεση – Mean Arterial Pressure, MAP).⁷ Παρά το ότι δεν έχουν ακόμα διεξαχθεί μελέτες έκβασης, φαίνεται λογικό να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά ΕΚΠ μεγαλύτερη των 15 mmHg στο μικρό παιδί και μεγαλύτερη των 10 mmHg στο βρέφος.¹⁰ Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2003, η θεραπεία στοχεύει σε CPP μεγαλύτερη του 40 mmHg με σταδιακή αύξηση από 40–65 mmHg από τη βρεφική ως την εφηβική ηλικία.⁷ Η ελάχιστη τιμή CPP που εξασφαλίζει ευνοϊκή έκβαση είναι 53 mmHg για παιδιά 2–6 ετών, 63 mmHg για παιδιά 7–10 ετών και 66 mmHg για 11–16 ετών.¹²

Στην προσπάθεια μείωσης της ΕΚΠ, η κεφαλή ανυψώνεται κατά 30° και παραμένει σε μέση γραμμή –σε μερικά κέντρα δεν τοποθετείται καν καθετήρας έσω σφαγίτιδας, ώστε να διευκολύνεται η απομάκρυνση του αίματος από τον εγκέφαλο– ενώ χορηγούνται κατασταλτικά, αναλγητικά και νευρομυϊκοί αποκλειστές, καλύπτοντας έτσι

το παιδί κατάλληλα σε φάσεις αύξησης της ΕΚΠ, όπως σε βρογχοαναρροφήσεις κ.λπ. Η κεταμίνη και η προποφόλη αποφεύγονται στα παιδιά αυτά λόγω της αγγειοδιασταλτικής δράσης στον εγκέφαλο και της πρόκλησης του «συνδρόμου έγχυσης της προποφόλης» με σοβαρή μεταβολική οξέωση, αντίστοιχα.¹³

Επιπλέον, το ENY παροχετεύεται από τις κοιλίες και χορηγείται υπερωσμωτική θεραπεία με μαννιτόλη 0,25–1 g/kg που μπορεί να επαναληφθεί, ή υπέρτονο διάλυμα NaCl 3% σε αρχική δόση 2–6 mL/kg και συνεχή έγχυση 0,1–1 mL/kg/h.^{2,14,15}

Η επιλογή του διαλύματος αποτελεί θέμα πρότιμης του θεράποντα ιατρού. Διότι, αφενός μεν, η αποτελεσματικότητα της μαννιτόλης έχει επιβεβαιωθεί από κλινικές μελέτες πολλών ετών αλλά δεν πιστοποιείται σε επίπεδο κατευθυντήριων οδηγιών, αφετέρου δε, η αξιοπιστία του υπέρτονου διαλύματος NaCl στην αντιμετώπιση της αυξημένης ΕΚΠ υποστηρίζεται σε επίπεδο κατευθυντήριων οδηγιών αλλά δεν έχει αποδειχθεί σε εκτεταμένες κλινικές μελέτες.⁷

Η μαννιτόλη μπορεί να προκαλέσει υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια, ιδίως όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι μεγαλύτερη του 320 mOsm/L.^{1,2} Ωσμωτικότητα μεγαλύτερη από 320 mOsm/L καθιστά προβληματική τη χρήση και του υπέρτονου διαλύματος NaCl λόγω του κινδύνου της νεφρικής ανεπάρκειας.^{2,16} Επιπλέον, απομυελίνωση της γέφυρας, του θαλάμου, των βασικών γαγγλίων και της παρεγκεφαλίδας αποτελούν πιθανές επιπλοκές από τη χρήση του υπέρτονου διαλύματος NaCl, δεν έχουν όμως εμφανιστεί κλινικά.¹⁵ Έχει όμως περιγραφεί κλινικά υποτροπή της ενδοκράνιας υπέρτασης μετά την εφάπαξ αρχική ή τη διακοπή της συνεχούς χορήγησης του διαλύματος.^{14,17}

Αν όλα τα παραπάνω δεν αποδώσουν, εφαρμόζεται ήπιος υπεραερισμός με στόχο τη διατήρηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου (PaCO₂) στο επίπεδο του 30–35 mmHg.⁷ Ο υπεραερισμός είναι από τις ταχύτερες μεθόδους μείωσης της ΕΚΠ σε παιδί με επταπειλούμενο εγκολεασμό ή σε οξεία νευρολογική επιδείνωση, καταστάσεις κατά τις οποίες μπορεί να επιχειρηθεί έντονος υπεραερισμός με στόχο PaCO₂ χαμηλότερη των 30 mmHg.⁷

Αν η ΕΚΠ παραμένει υψηλή, πρέπει να επαναληφθεί η αξονική τομογραφία για να αποκλειστεί χειρουργικό αίτιο της υπέρτασης, να εφαρμοστεί υπεραερισμός σε επίπεδα PaCO₂ χαμηλότερα του 30 mmHg και να χορηγηθούν βαρβιτουρικά. Αν χορηγηθούν βαρβιτουρικά, η αιμοδυναμική παρακολούθηση και καρδιαγγειακή υποστήριξη του παιδιού, σε περίπτωση υπότασης με χορήγηση υγρών και ντοπαμίνης, είναι απαραίτητη. Το θεραπευτικό σχήμα που προτείνεται περιλαμβάνει τη χορήγηση πεντοθάλης 10–20 mg/kg σε αρχική εφάπαξ δόση, που συνοδεύεται από 3–5 mg/kg/h σε δόση συντήρησης. Η δόση μειώνεται όταν επηρεαστεί σημαντικά η αρτηριακή πίεση ή όταν η ΕΚΠ γίνει μικρότερη των 25 mmHg.⁷

Η παρέμβαση του νευροχειρουργού, ο οποίος επιχειρεί κρανιοτομή για αποσυμπίεση, είναι απαραίτητη σε ενδοκράνια υπέρταση οφειλόμενη σε εγκεφαλικό οίδημα, ιδιαίτερα σε παιδιά με αναστρέψιμη εγκεφαλική κάκωση.²

Σε όλες αυτές τις προσπάθειες αποφεύγουμε την υπερθερμία, η οποία ευοδώνει τον κυτταρικό θάνατο, και αντιμετωπίζουμε αποτελεσματικά τους σπασμούς, που επιτείνουν την υπερθερμία και την ενδοκράνια υπέρταση. Σε ασθενείς με μυχάλαση τίθεται η υποψία σπασμών όταν εμφανίζεται απότομη αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και διαστολή της κόρης.²

Η νευροχειρουργική παραπομπή του παιδιού με ΚΕΚ είναι απαραίτητη σε επίμονο κώμα με GCS μικρότερο του 8 μετά την αρχική αναζωογόνηση, σε συγχυτική κατάσταση διάρκειας μεγαλύτερης των 4 ωρών, σε επιδείνωση του επιπέδου συνείδησης (ιδιαίτερα ως προς την κινητική απάντηση), επί εστιακών νευρολογικών σημείων ή συνεχιζόμενων σπασμών, σε δεδομένο ή πιθανό διαπιτραίνον τραύμα και σε εκροή ENY.

Μεγάλα επισκληρίδια αιματώματα που δημιουργούν πιεστικά φαινόμενα, όσα εντοπίζονται στον κροταφικό λοβό ή στον οπίσθιο βόθρο, αυτά που προκαλούν εστιακά νευρολογικά συμπτώματα ή διαταραχή επιπέδου συνείδησης πρέπει να χειρουργούνται επειγόντως. Το ίδιο ισχύει και για μεγάλα υποσκληρίδια αιματώματα που δημιουργούν πιεστικά φαινόμενα και συνδέ-

ονται με σοβαρά εστιακά νευρολογικά συμπτώματα ή διαταραχή επιπέδου συνείδησης.¹⁰

Εκτός όμως από τις κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις για την αντιμετώπιση του παιδιού με ΚΕΚ, η έρευνα κινείται προς την κατεύθυνση της ανίχνευσης και αξιολόγησης βιολογικών δεικτών, όπως είναι οι S100β (Δείκτης βλάβης ή θανάτου αστροκυττάρων), NSE (Neuron Specific Enolase-Ειδική Ενολάση του Νευρώνα), MBP (Myelin Basic Protein-Βασική Πρωτεΐνη της Μυελίνης) του ορού, S100β των ούρων και δείκτες στο ΕΝΥ, που διαθέτουν προγνωστική αξία και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την παθοφυσιολογία της βλάβης.^{1,2}

1.5. Ο ρόλος της αξονικής τομογραφίας

Έχει αναφερθεί ότι η αξονική τομογραφία αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής στα παιδιά που προσέρχονται στα ΤΕΠ με τραύμα κεφαλής. Το 15–70% αυτών των παιδιών υποβάλλονται στην εξέταση αυτή, η οποία σε 70–98% των περιπτώσεων είναι φυσιολογική, όπως έδειξαν μελέτες σε νοσοκομεία των ΗΠΑ και του Καναδά.^{18–20}

Ως εξέταση δε έχει, ούτως ή άλλως, μειονεκτήματα όπως έκθεση στην ακτινοβολία, απομάκρυνση του παιδιού από την επίβλεψη του ιατρού των ΤΕΠ, ανάγκη φαρμακολογικής καταστολής, αύξηση του κόστους υγείας, παράταση του χρόνου για πλήρη διάγνωση και, επιπλέον, εκτιμώμενο κίνδυνο θνητότητας από καρκίνο 1:1400 αξονικές τομογραφίες κεφαλής, κίνδυνος που αυξάνεται όσο μικρότερο είναι το παιδί.²¹

Ως συνέπεια τούτου, έχει γίνει προσπάθεια να διατυπωθούν αξιόπιστοι κλινικοί κανόνες που να εντοπίζουν τα παιδιά με χαμηλό κίνδυνο ΚΕΚ μετά από τραυματισμό κεφαλής, στα οποία η αξονική τομογραφία μπορεί να αποφευχθεί.²² Σύμφωνα με προοπτική μελέτη σε 2043 παιδιά που υπέστησαν κάκωση κεφαλής, σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες για ΚΕΚ που εντοπίζεται στην αξονική ή χρήζει άμεσης αντιμετώπισης (όπως νευροχειρουργική επέμβαση, χορήγηση αντιεπιληπτικών περισσότερο από 7 μέρες, δύο ή περισσότερες μέρες νοσηλεία, νευρολογικό έλλειμμα που επιμένει μέχρι την έξοδο) είναι: το παθολογικό επίπεδο συνείδησης, η κλινική ένδειξη κατάγματος

κρανίου, το ιστορικό εμέτου, το αιμάτωμα κρανίου (ιδίως στα παιδιά μικρότερα των 2 ετών) και ο πονοκέφαλος. Οι δείκτες αυτοί αποδείχθηκαν αξιόπιστοι σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών με ΚΕΚ που επιβεβαιώθηκε από την αξονική και σε όλα τα παιδιά που χρειάζονταν οξεία αντιμετώπιση, εκτός από μία περίπτωση. Στον ασθενή αυτό, του οποίου η αξονική είχε θεωρηθεί αρχικά φυσιολογική και επανεκτιμήθηκε, βρέθηκε ένα μικρό αιμάτωμα που, λόγω της μείωσης του μεγέθους του, οδήγησε σε έξοδο από το νοσοκομείο την επόμενη μέρα.

Σημαντικό εύρημα της μελέτης αυτής ήταν το γεγονός ότι στα βρέφη και παιδιά μικρότερα των 2 ετών με τραυματική κάκωση, που μπορεί να έχουν ήπια κλινική εικόνα, το αιμάτωμα του κρανίου είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης ΚΕΚ, όπως διαπιστώνεται από την αξονική τομογραφία, και υπήρχε σε 93% των ασθενών κάτω των 2 ετών με ΚΕΚ. Για το λόγο αυτό, η προσεκτική εξέταση της κεφαλής είναι πολύ σημαντική κατά την εκτίμηση των παιδιών αυτών. Η χρήση του κλινικού κανόνα φαίνεται ότι μειώνει τη συχνότητα της αξονικής τομογραφίας κατά 25% και έχει υψηλή ευαισθησία* για ύπαρξη τραυματικής κάκωσης εγκεφάλου και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία** για εντοπισμό παιδιών χωρίς τραυματική κάκωση εγκεφάλου.²²

Το 2006 διατυπώθηκε ο κανόνας CHALICE (Children's Head injury Algorithm for the prediction of Important Clinical Events) μετά από μελέτη 22.772 παιδιών που επισκέφθηκαν τα επείγοντα για κάκωση κεφαλής στη Μεγάλη Βρετανία. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή που βασίστηκε σε πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών, η αξονική τομογραφία είναι απαραίτητη όταν υπάρχει ένα από τα ακόλουθα:

* *Ευαισθησία*: ανιχνεύει τις ορθές θετικές περιπτώσεις και αποκλείει τις ψευδώς αρνητικές

** *Αρνητική προγνωστική αξία*: τμήμα των ασθενών που είχαν αρνητικά αποτελέσματα στην εξέταση ήταν πράγματι αρνητικοί, π.χ. η απουσία ενός κλινικού παράγοντα (κάταγμα κρανίου) εκτιμάται ως προς τη δυνατότητά του να αποκλείσει την παρουσία της μελετώμενης έκβασης (δηλαδή της ενδοκράνιας κάκωσης)

- Απώλεια συνείδησης >5 min
- Αμνησία γεγονότων πριν ή μετά το ατύχημα >5 min
- Έντονη υπνηλία
- Έμετοι >3
- Υποψία μη ατυχηματικού τραυματισμού
- Σπασμοί, χωρίς ιστορικό επιληψίας
- GCS<14 ή GCS<15 σε παιδί μικρότερο του ενός έτους
- Υποψία διατιτραίνοντος ή εμπιωματικού τραύματος ή προέχουσα πηγή
- Σημεία κατάγματος βάσης κρανίου
- Εστιακό νευρολογικό έλλειμμα
- Εκχύμωση, οίδημα ή θλαστικό τραύμα >5 cm σε παιδί μικρότερο του ενός έτους
- Συμμετοχή σε αυτοκινητιστικό ατύχημα υψηλής ταχύτητας, ως πεζός, ποδηλάτης ή επιβάτης (>40 μίλια/ώρα)
- Πτώση από ύψος >3 m
- Υψηλής ταχύτητας κάκωση από αντικείμενο.

Αν απουσιάζουν όλες αυτές οι παράμετροι, ο ασθενής είναι χαμηλού κινδύνου για ΚΕΚ.²³

Τέλος, το 2009 διατυπώθηκαν προγνωστικοί δείκτες, ώστε να εντοπιστούν τα παιδιά πολύ χαμηλού κινδύνου για κλινικά σημαντική ΚΕΚ, για τα οποία η αξονική δεν είναι απαραίτητη.²⁴

Η προοπτική αυτή μελέτη συμπεριελάμβανε 42.412 παιδιά με υψηλή GCS 14–15, δηλαδή παιδιά με μικρό τραυματισμό, και οι προγνωστικοί δείκτες που εντοπίστηκαν διαφοροποιούνταν ανάλογα με την ηλικία.

Σε παιδιά μικρότερα των δύο ετών που δεν έχουν κανένα από τους εξής προγνωστικούς δείκτες –διαταραχή επιπέδου συνείδησης, αιμάτωμα κρανίου, απώλεια συνείδησης, σοβαρό μηχανισμό κάκωσης, ψηλαφητό ή πιθανό κάταγμα κρανίου, παθολογική αντίδραση συμπεριφοράς σύμφωνα με τους γονείς– η αξονική τομογραφία δε συνιστάται. Ο κανόνας αυτός έχει ευαισθησία 100% και αρνητική προγνωστική αξία 100% για εντοπισμό παιδιών χωρίς κλινικά σημαντική ΚΕΚ.

Δε χρειάζονται αξονική τομογραφία και εκείνα τα παιδιά, τα μεγαλύτερα των δύο ετών, που δεν έχουν κανένα από τους ακόλουθους προγνωστικούς δείκτες: διαταραχή επιπέδου συνείδησης,

απώλεια συνείδησης, ιστορικό εμέτων, σοβαρό μηχανισμό κάκωσης, κλινικά σημεία κατάγματος βάσης κρανίου, έντονο πονοκέφαλο. Ως διαταραχή επιπέδου συνείδησης θεωρείται η διέγερση, η υπνηλία, η βραδύτητα στην αντίδραση και οι επαναλαμβανόμενες ερωτήσεις. Ο κανόνας αυτός έχει ευαισθησία 94% και αρνητική προγνωστική αξία για εντοπισμό παιδιών χωρίς κλινικά σημαντική ΚΕΚ 98,4%. Αξίζει να επισημανθεί ότι τα δύο παιδιά που είχαν τελικά ΚΕΚ στην αξονική, ενώ με βάση τον κανόνα ήταν χαμηλού κινδύνου, δε χρειάστηκαν νευροχειρουργική επέμβαση. Είχαν μέτριο πονοκέφαλο και ένα μετωπιαίο επισκληρίδιο αιμάτωμα, ενώ το ένα από αυτά παρέμεινε δύο νύχτες στο νοσοκομείο.

Η χρήση αυτού του προγνωστικού κανόνα έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή της αξονικής στο 25% των περιπτώσεων στα παιδιά κάτω των δύο ετών και στο 20% των περιπτώσεων στα παιδιά άνω των δύο ετών.²⁴

2. Τραύμα σπονδυλικής στήλης (ΣΣ)

2.1. Εισαγωγικά

Από όλες τις κακώσεις της ΣΣ, ποσοστό μόνο 1–10% αφορά σε παιδιατρικό πληθυσμό. Παρά τη μικρή συχνότητά τους όμως, προκαλούν μόνιμη νευρολογική βλάβη στο 4-60% των περιπτώσεων και θνητότητα 5–40%.²⁵

Στα παιδιά, το 60–80% των κακώσεων της ΣΣ αφορούν στην ΑΜΣΣ.

Η ανατομία της ΑΜΣΣ των παιδιών προσομοιάζει με του ενήλικα μετά τα 8 έτη, ενώ στα παιδιά κάτω των 8 ετών προδιαθέτει σε τραυματισμό των ανώτερων αυχενικών σπονδύλων (από το Ινίο ως τη βάση του Α2).²⁵ Το γεγονός αυτό οφείλεται στη βαρύτερη κεφαλή και στους χαλαρούς συνδέσμους, στο μη αναπτυγμένο μυϊκό σύστημα τραχήλου, στην οριζόντια κλίση των αρθρικών αποφύσεων, η οποία παρέχει μεγαλύτερη κινητικότητα και μικρότερη σταθερότητα, και στην προς τα εμπρός κλίση των σπονδυλικών σωμάτων, η οποία διευκολύνει την ολίσθηση του ενός σπονδύλου πάνω στον άλλο.^{25,26} Κατάγματα σπονδύλων χαμηλότερα από το επίπεδο του Α3 συμβαίνουν μόνο στο 30% των παιδιών <8 ετών.

Οι τύποι των κακώσεων της ΣΣ είναι το υπεξάρθρημα, η μετατόπιση χωρίς κάταγμα, το κάταγμα με ή χωρίς υπεξάρθρημα και η κάκωση του νωτιαίου μυελού (NM) χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις (SCIWORA: spinal cord injury without radiographic abnormalities).

Οι πιθανές βλάβες του NM είναι κεντρικό νωτιαίο σύνδρομο, σύνδρομο πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας, μερική κάκωση NM, πλήρης κάκωση NM, σύνδρομο Brown-Sequard.^{27,28}

2.2. Εκτίμηση και αντιμετώπιση

Η σημαντικότερη ιατρική παρέμβαση στο παιδί με υποψία τραυματισμού στη ΣΣ είναι η άμεση ακινητοποίησή της. Η εκτίμηση του παιδιού αρχίζει μετά την ακινητοποίηση. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται:

- Σκληρό κολάρο σε κατάλληλο μέγεθος
- Σκληρή σανίδα για όλη τη ΣΣ με μαλακή κάλυψη, ώστε να βελτιώνεται η άνεση του παιδιού
- Πλάγια στηρικτικά κεφαλής (σάκοι άμμου ή κύβοι στήριξης), ώστε να εμποδίζεται η πλάγια κίνηση της ΑΜΣΣ και να υποστηρίζεται ασφαλώς η ΣΣ όταν η σανίδα στραφεί πλάγια σε περίπτωση εμέτου
- Ταινίες στήριξης για την ΑΜΣΣ στο μέτωπο. Η χρήση ταινιών στο πηγούνι μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητη έκταση της ΑΜΣΣ ή να εμποδίσει τη διάνοιξη του στόματος σε περίπτωση εμέτου.^{3,29}
- Ταινίες στήριξης της ΣΣ με τη σανίδα στο επίπεδο των ώμων, της πυέλου και των γονάτων, ώστε να στρέφεται με ασφάλεια ο ασθενής σε πλάγια θέση.²⁹

Ιδεωδώς είναι απαραίτητο να βρίσκεται κάποιος δίπλα στο ακινητοποιημένο παιδί, ώστε να το καθησυχάζει και να το ηρεμεί.

Στα παιδιά ως 8 ετών, που η κεφαλή είναι αναλογικά μεγαλύτερη από το σώμα, υπάρχει η τάση κάμψης του αυχένα, όταν το σώμα είναι σε επαφή με τη σανίδα. Για το λόγο αυτό, ο θώρακας ανασηκώνεται ελαφρά με κουβέρτα ή με επικάλυψη της σανίδας εμποδίζοντας την κάμψη της κεφαλής. Η επικάλυψη αυτή μειώνει και την απώλεια θερμότητας από το σώμα του παιδιού κατά την επαφή του με τη σανίδα.²⁹

Για την ασφαλή μετακίνηση του παιδιού σε πλάγια θέση, όπως κατά την εξέτασή του, τη νοσηλευτική φροντίδα κ.λπ. εφαρμόζεται η κύλιση του κορμού (logrolling).

Όταν πρόκειται για βρέφος, χρειάζονται 3 άτομα και ένα επιπλέον που εξετάζει το βρέφος, ενώ αν πρόκειται για παιδί, απαιτούνται τέσσερα άτομα και ένα επιπλέον που εξετάζει το παιδί.³

Η αντιμετώπιση συνήθως δεν είναι χειρουργική και περιλαμβάνει χορήγηση κορτικοστεροειδών και πλήρη ακινητοποίηση.

Η μεθυλπρεδνιζολόνη χορηγείται σε δόση 30 mg/kg σε 15 min και ακολουθείται από έγχυση 5,4 mg/kg/h, που ξεκινά μετά από 45 min και διαρκεί τις επόμενες 23 ώρες. Πρέπει να χορηγείται όσο γίνεται νωρίτερα μετά την κάκωση και σε διάστημα 8 ωρών από αυτή. Αν η έναρξη της θεραπείας γίνει μετά τις 8 πρώτες ώρες, θα πρέπει να συνεχιστεί για 48 ώρες.^{10,26}

Η αντιμετώπιση με μεθυλπρεδνιζολόνη, πλήρη ακινητοποίηση και αποχή από τις αθλητικές δραστηριότητες αποτελούν τη θεραπεία οποιασδήποτε κάκωσης του NM, ακτινολογικά εμφανούς ή μη. Είναι η εφαρμοζόμενη στα περισσότερα κέντρα, παρόλο ότι, αφενός μεν δεν έχει θέση κατευθυντήριων οδηγιών, αφετέρου δε, έχει δεχθεί κριτική.¹⁰

2.3. Ο ρόλος του απεικονιστικού ελέγχου

Ο απεικονιστικός έλεγχος στην ΑΜΣΣ, που είναι η συχνότερα προσβληθείσα, γίνεται με ακτινογραφία ΑΜΣΣ, προσθιοπίσθια, πλάγια και διαστοματική, δηλαδή απεικόνισης οδόντος.

Το είδος του απεικονιστικού ελέγχου εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του παιδιού.

α. Ασθενείς χαμηλού κινδύνου, που δε χρειάζεται να υποβληθούν σε ακτινολογικό έλεγχο, είναι όσοι έχουν όλα τα ακόλουθα:

1. Απουσία ευαισθησίας κατά την ψηλάφηση στη μέση γραμμή της αυχενικής μοίρας
2. Φυσιολογική εγρήγορση
3. Απουσία επίδρασης τοξικών παραγόντων
4. Απουσία νευρολογικών ελλειμμάτων
5. Απουσία επώδυνων παραμορφωτικών κακώσεων.

Η χρήση των κριτηρίων αυτών, που διατυπώθηκαν από το NEXUS 2000 (National Emergency

X-Ray Utilisation Study), εκτιμάται ότι μειώνει κατά 20% τις ακτινογραφίες της ΣΣ στα παιδιά. Στα παιδιά τα μικρότερα των 2 ετών, τα οποία υποαντιπροσωπεύονταν στη μελέτη, η πιστή εφαρμογή των κριτηρίων αυτών δε θεωρείται ακόμα ασφαλής.^{25,30}

Μετά την κοινοποίηση όμως αυτών των δεδομένων, δημοσιεύθηκε τουλάχιστον μία περίπτωση ασθενούς αρνητικού στο σύστημα NEXUS, θετικού όμως για κάκωση της ΑΜΣΣ στην αξονική.³¹ Έτσι, σε νέα μελέτη διατυπώθηκαν δέκα παράγοντες κινδύνου που καθιστούν απαραίτητη τη διατήρηση της ακινητοποίησης της ΑΜΣΣ και τον ακτινολογικό έλεγχο. Επιπλέον όσων αναφέρθηκαν παραπάνω, σοβαρός μηχανισμός κάκωσης, ιστορικό παροδικών νευρολογικών συμπτωμάτων, φυσικά σημεία τραυματισμού του τραχήλου, τραύμα κεφαλής ή προσώπου, ή παιδί απαρηγόρητο ή μη συνεργάσιμο κατευθύνουν σε ύπαρξη σοβαρής βλάβης ΑΜΣΣ.³²

β. Ασθενείς χωρίς διαταραχές συνείδησης, οι οποίοι όμως δεν είναι χαμηλού κινδύνου όπως οι παραπάνω, χρειάζονται ακινητοποίηση και περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο με ακτινογραφίες, πλάγια, προσθιοπίσθια και διαστοματική, στις οποίες πρέπει να απεικονίζεται το ινίο ως το επίπεδο του Α7-Θ1.

Αν οι ακτινογραφίες αυτές δεν είναι διαγνωστικές ή υπάρχει σοβαρή κλινική υποψία, τότε γίνεται αξονική τομογραφία, που σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών, απεικονίζει το ινίο ως το επίπεδο του Α3, διότι η ανώτερη αυχενική μοίρα είναι η συχνότερα τραυματιζόμενη στα παιδιά αυτής της ηλικίας και, επιπλέον, με την εντόπιση της ακτινοβολίας στο επίπεδο αυτό, προφυλάσσεται ο θυρεοειδής αδένας.

Σε παιδιά μεγαλύτερα των 10 ετών, η αξονική τομογραφία απεικονίζει την περιοχή από το ινίο ως το επίπεδο Α7-Θ1. Η MRI είναι δευτερεύουσα εξέταση στα παιδιά αυτά.²⁵

γ. Σε παιδιά με διαταραχή της συνείδησης μικρότερα των 10 ετών με GCS≤8 συστήνεται επείγουσα αξονική τομογραφία κεφαλής και ΑΜΣΣ (σε μία ώρα) ή όταν είναι σταθεροποιημένα.^{25,33} Το εξεταζόμενο επίπεδο είναι Α0 ως Α3 σε μικρότερα των 10 ετών και Α0 ως Α7-Θ1 σε μεγαλύτερα. Κατευθυντήριες οδηγίες για την απεικόνιση

της θωρακικής και της οσφυϊκής μοίρας δεν υπάρχουν.³³

Η MRI προτείνεται όταν αναμένεται παρατεταμένη απώλεια συνείδησης διάρκειας μεγαλύτερης των 48 ωρών ή όταν δεν αναμένεται διάγνωση μέσα στις επόμενες 72 ώρες που να εξασφαλίζει ότι η ΑΜΣΣ δεν έχει κάκωση, όπως συμβαίνει σε κατασταλμένους και διασωληνωμένους ασθενείς. Η χρήση της MRI στις περιπτώσεις αυτές μειώνει το χρόνο ως τη διάγνωση και, εφόσον αποκλείσει κίνδυνο για την ΑΜΣΣ, μπορεί να μειώσει τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο.³⁰

Όσον αφορά πάντως στον παιδιατρικό πληθυσμό, δεν υπάρχουν οδηγίες που να βασίζονται στις ενδείξεις βάσει των οποίων να πιστοποιείται ότι η ΑΜΣΣ δεν έχει κάκωση.³⁰

Σε πρακτικό επίπεδο, μια διαδεδομένη αντιμετώπιση είναι να διατηρηθεί η ακινητοποίηση της ΑΜΣΣ σε παιδιά με σημαντική κάκωση κεφαλής ή με σοβαρό πόνο ή ευαισθησία στον αυχένα, μέχρι να γίνει MRI ή μέχρι να υποχωρήσει ο πόνος και να γίνουν ακτινογραφίες σε κάμψη και έκταση του αυχένα, οι οποίες να μην αποκαλύπτουν βλάβη. Παιδιά με λιγότερο σοβαρές κακώσεις και αυχεναλγία φεύγουν από το νοσοκομείο όταν είναι σταθερά, και επανέρχονται για ακτινογραφίες σε κάμψη και έκταση μετά την υποχώρηση του πόνου. Τα κατεσταλμένα ή σε κώμα παιδιά, των οποίων η κατάσταση δε θα μεταβληθεί σ' ένα εύλογο χρονικό διάστημα, κάνουν MRI ή ακτινογραφίες κάμψης-έκτασης με ακτινοσκοπικό έλεγχο και υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου προσωπικού.¹⁰

Παρά τις οδηγίες για περιορισμό της αξονικής τομογραφίας λόγω του κινδύνου ακτινοβολίας του θυρεοειδούς, η συχνότητα του 8,7% της κάκωσης του ΝΜ δε δικαιολογεί τη μη πραγματοποίηση της αξονικής. Αν ο απεικονιστικός έλεγχος είναι αρνητικός, και σε συμφωνία με τη φυσιολογική κλινική εξέταση, αναστέλλεται η ακινητοποίηση και το παιδί περιέρχεται στη συνήθη κατάσταση νοσηλείας.¹⁰

2.4. Κακώσεις του ΝΜ χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις (SCIWORA)

Ανευρίσκονται σε 19–34% του συνόλου όλων των βλαβών του ΝΜ, και σε 30–40% σε παιδιά κάτω των 8 ετών κυρίως λόγω της ελαστικότη-

τας της ΣΣ τους, τα οποία εμφανίζουν και τη βαρύτερη νευρολογική εικόνα.^{27,28} Αφορά συχνότερα στην ΑΜΣΣ και ιδίως την ανώτερή της μοίρα σε παιδιά μικρότερα των 3 ετών.²⁵

Σε μετα-ανάλυση που βασίστηκε σε 353 παιδιά με SCIWORA, το 74% εντοπίστηκε στην ΑΜΣΣ, και είχε τη χειρότερη πρόγνωση, και το 26% στη ΘΜΣΣ, ενώ η οσφυϊκή μοίρα αποτελεί πολύ σπάνια εντόπιση.²⁷

SCIWORA αυχενικής εντόπισης αποτελεί πιθανότητα και στο κακοποιημένο παιδί με φυσιολογική ακτινογραφία και ανησυχητικά νευρολογικά ευρήματα.³⁴

Το χαρακτηριστικό της κάκωσης είναι ότι υπάρχει νευρολογική βλάβη, παρά τη φυσιολογική ακτινογραφία και αξονική τομογραφία. Το MRI είναι η διαγνωστική εξέταση που αποκαλύπτει τη βλάβη.²⁶

Η κάκωση του ΝΜ χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις οφείλεται σε παροδική αλλαγή της θέσης των σπονδύλων και οδηγεί σε υπερέκταση, κάμψη, απόσπαση και ισχαιμία ΝΜ.²⁷ Και ενώ η ΣΣ μπορεί να διαταθεί ως τα 5 cm πριν να ραγεί, ο νωτιαίος μυελός τεντώνεται προς τα άνω και κάτω και ρήγνυται μετά από 5–6 mm έλξης.²⁵

Τα ευρήματα στην MRI μπορεί να είναι οίδημα ή αιμορραγία του ΝΜ, παρασπονδυλικό οίδημα ή αιμορραγία, επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα, διατομή συνδέσμων, οίδημα μεσοσπονδύλιου δίσκου, πλήρης διατομή ΝΜ.²⁵

Συνήθως εκδηλώνεται με προφανή ή προοδευτική παράλυση άμεσα μετά την κάκωση ή μέσα σε λανθάνουσα περίοδο 4 ημερών. Συχνά υπάρχουν μόνο παραισθησία, αίσθημα μουδιάσματος, πάρεση, αίσθημα ηλεκτρικής εκκένωσης.²⁸ Η αναφορά έστω και παροδικών νευρολογικών συμπτωμάτων κατά ή χρονικά κοντά στην κάκωση έχει μεγάλη διαγνωστική αξία.²⁵

Στα παιδιά με υποψία SCIWORA γίνεται MRI τόσο αρχικά, όσο και σε επαναληπτική βάση, επειδή η βλάβη του ΝΜ μπορεί να υποτροπιάσει. SCIWORA που υποτροπιάζει οφείλεται σε πρώιμη κινητοποίηση και συχνά καταλήγει σε βαρύτερη βλάβη από την αρχική.

Η θεραπεία συνήθως δεν είναι χειρουργική και περιλαμβάνει πλήρη ακινητοποίηση και κορτικοστεροειδή.

Θεραπεία με πλήρη ακινητοποίηση (ημέρα και νύχτα) διάρκειας 12 εβδομάδων αντί για 8 φαίνεται πιο αποτελεσματική, πρέπει δε να εφαρμόζεται για το χρονικό αυτό διάστημα ακόμα και μετά την εμφάνιση φυσιολογικής νευρολογικής λειτουργίας. Η παρατεταμένη ακινητοποίηση προφυλάσσει επίσης από το υποτροπιάζον SCIWORA, το οποίο εμφανίζεται αρκετές μέρες ως μερικές εβδομάδες μετά το αρχικό και συχνά έχει χειρότερη πρόγνωση από το αρχικό σύνδρομο, όπως ήδη αναφέρθηκε.²⁷

Η χορήγηση της μεθυλπρεδνιζολόνης γίνεται με τον τρόπο που αναφέρθηκε παραπάνω σε οποιασδήποτε κάκωση του ΝΜ, ακτινολογικά εμφανούς ή μη.¹⁰

Βιβλιογραφία

1. Walker PA, Harting MT, Baumgartner JE et al. Modern approaches to pediatric brain injury therapy. *J Trauma* 2009, 67:S120–S127
2. Huh JW, Raghupathi R. New concepts in treatment of pediatric traumatic brain injury. *Anesth Clin* 2009, 27:213–240
3. Head injury clinical expert working party for NSW Health Acute management of head injury in children within the first 24 hours Document No PD2005_391, Review Date 27.1.2010
4. Avarello JT, Canto RM. Pediatric major trauma: an approach to evaluation and management. *Emerg Med Clin N Am* 2007, 25:803–836
5. Chiaretti A, Pessotti P, Mestrovic J et al. The influence of hemocoagulating disorders of the outcome of children with head injury. *Pediatr Neurosurg* 2001, 34:131–137
6. Carrick MM, Tyroch AH, Youens CA et al. Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate and severe head injury: support for serial laboratory examination. *J Trauma* 2005, 58:725–729
7. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents. *Pediatr Crit Care Med* 2003, 4:S1–75
8. Skippen P, Seear M, Poskitt K et al. Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med* 1997, 25:1402–1409
9. Tolias C, Sgouros S. Initial evaluation and management of CNS injury: Emedicine.com. Trauma updated June 13, 2008
10. Dias MS. Traumatic brain and spinal cord injury. *Pediatr Clin N Am*, 2004:271–303

11. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psych Neurol Scand* 1960, 36:1–193
12. Chambers IR, Stobbart L, Jones PA et al. Age-related differences in intracranial perfusion pressure in the first 6 hours of monitoring after children's head injury: association with outcome. *Childs Nerv Syst* 2005, 21:195–199
13. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998, 8:491–499
14. Peterson B, Khanna S, Fisher B et al. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000, 28:1136–1143
15. Khanna S, Davis D, Peterson B et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000, 28:1144–1151
16. Dominguez TE, Priestley MA, Huh JW. Caution should be exercised when maintaining a serum sodium level >160 mEq/L. *Crit Care Med* 2004, 32:1438–1439
17. Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A. Malignant cerebral edema in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage associated with hypertonic saline infusion: a rebound phenomenon? *J Neurosurg Anesthesiol* 1998, 10:188–192
18. Klassen TP, Reed MH, Stiell IG et al. Variation in utilization of CT scanning for the investigation of minor head trauma in children: a Canadian experience. *Acad Emerg Med* 2000, 7:739–744
19. Blackwell CD, Gorelick M, Holmes JF et al. Pediatric head trauma: changes in use of CT in emergency departments in the United States over time. *Ann Emerg Med* 2007, 49:320–324
20. Jacoda AS, Cantrill SV, Weas RL et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med* 2002, 40:231–249
21. Maguire JL, Boutis K, Uleryk EM et al. Should a head-injured child receive a head CT Scan? A systematic review of clinical prediction rules. *Pediatrics* 2009, 124:145–154
22. Palchak MJ, Holmes JF, Vance CW et al. A decision rule for identifying children at low risk for brain injuries after blunt head trauma. *Ann Emerg Med* 2003, 42:492–506
23. Dunning J, Patrick Daly J, Lomas JP et al on behalf of CHALICE study group. Derivation of the CHALICE decision rule for head injury in children. *Arch Dis Child* 2006, 91:885–891
24. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PF et al. Identification of children at very low risk of clinically important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet* 2009, 374:1160–1170
25. Hutchings L, Willet K. Cervical spine clearance in pediatric trauma: a review of current literature. *J Trauma* 2009, 67:687–691
26. Koestner AJ, Hoak SJ. Spinal cord injury without radiographic abnormality in children. *J Trauma Nurs* 2001, 8:101–108
27. Launay A, Leet P, Sponseller. Pediatric spinal cord injury without radiographic abnormality: a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2005, 433:166–170
28. Buldini B, Amigoni A, Faggini R et al. Spinal Cord injury without radiographic abnormalities. *Eur J Pediatr* 2006, 165:108–111
29. Wagner C, Mazurek P. Current practice in pediatric immobilization- An Editorial. *Air Med J* 2006, 25:144–148
30. Viccellio P, Simon H, Pressman BD et al. A prospective multicenter study of cervical spine injury in children. *Pediatrics* 2001, 108:20
31. Maxwell MJ, Jardine AD. Paediatric cervical spine injury but NEXUS negative. *Emerg Med J* 2007, 24:676
32. Lee SL, Sena M, Greenholz S et al. A multidisciplinary approach to the development of a cervical spine clearance protocol: process, rationale and initial results. *J Pediatr Surg* 2003:358–362
33. Hutchings L, Atijosan O, Burgess C et al. Developing a spinal clearance protocol for unconscious pediatric trauma patients. *J Trauma* 2009, 67:681–686
34. Brown RL, Brunn MA, Garcia V. Cervical spine injuries in children: a review of 103 patients treated consecutively at a level 1 pediatric trauma center. *J Pediatr Surg* 2001, 36:1107–1114

Υποβλήθηκε 10.06.2010

Εγκρίθηκε 14.07.2010

Ληκυθίτιδα-στενώσεις
νεοληκύθου
Επιδημιολογία,
αιτιοπαθογένεια, κλινική
εικόνα, διάγνωση
και επιτήρηση για νεοπλασία

Π.Κ. Τσιμπούρης, Χρ.Ν. Καλαντζής

*Γαστρεντερολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ,
Αθήνα*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο είναι η επέμβαση εκλογής για την αντιμετώπιση: (α) της ανθεκτικής στη συντηρητική θεραπεία ελκώδους κολίτιδας, (β) της ελκώδους κολίτιδας με νεοπλασία ή δυσπλασία και (γ) της οικογενούς πολυποδίασης. Η επέμβαση μπορεί να συνοδεύεται από φλεγμονώδεις, μηχανικές και λειτουργικές επιπλοκές. Η ληκυθίτιδα αποτελεί τη συχνότερη από τις επιπλοκές. Αναπτύσσεται σε ποσοστό πάνω από το 50% όσων χειρουργήθηκαν για ελκώδη κολίτιδα και το 6% όσων χειρουργήθηκαν για οικογενή πολυποδίαση. Αλλαγές στην εντερική χλωρίδα πυροδοτούν παθολογικές ανοσολογικές απαντήσεις σε ασθενείς με κατάλληλη γενετική προδιάθεση, οδηγώντας στην ανάπτυξη ληκυθίτιδας. Η κλινική εικόνα της ληκυθίτιδας χαρακτηρίζεται από αύξηση της συχνότητας και της ρευστότητας των κενώσεων, από κολλικοειδή κοιλιακά άλγη, έπειξη προς αφόδευση ή τεινεσμό, ενώ δε λείπουν και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις που είναι ανάλογες με αυτές της ελκώδους κολίτιδας. Η διάγνωση βασίζεται στη ληκυθοσκόπηση, συνεπικουρούμενη από το ληκυθογράφημα. Η ανάπτυξη δυσπλασίας ή νεοπλασίας στο βλεννογόνο της νεοληκύθου, παρότι είναι γενικά σπάνια, επιτάσσει τη συστηματική παρακολούθηση με ληκυθοσκόπηση και βιοψίες σε χρονικά διαστήματα που καθορίζονται από

Pouchitis-pouch stenosis
Epidemiology, pathogenesis,
clinical picture, diagnosis
and screening for neoplasia

P.K. Tsibouris, Chr.N. Kalantzis

*Gastroenterology Clinic, NIMTS Hospital, Athens
Greece*

ABSTRACT Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis is the surgical treatment of choice for the treatment of patients with: (a) medically refractory ulcerative colitis, (b) ulcerative colitis with dysplasia or neoplasia and (c) familial adenomatous polyposis. This operation can be followed by inflammatory, mechanical and functional complications. Pouchitis is the most frequent of those complications. It develops in more than 50% of those patients operated for ulcerative colitis and 6% of those operated for familial adenomatous polyposis. Alterations in the bacterial flora firing pathological immune responses in patients with genetic predisposition drive the pouchitis development. Clinical picture is characterized by increase in the frequency and liquidity of bowel movements, colicky abdominal pain, urgency for defecation or tenesmus, while we should not omit extraintestinal manifestations, proportionate to those recorded in ulcerative colitis. Diagnosis is based in pouchoscopy, assisted by pouchography. Development of dysplasia or neoplasia on pouch mucosa, although rather infrequent, demands systematic screening with pouchoscopy and biopsies, within time intervals determined by the co-existence of risk factors for the development of neoplasia. Pouch stenosis is the most frequent mechanical complication. It

τη συνύπαρξη ή όχι παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη νεοπλασίας. Οι στενώσεις της νεοληκύθου αποτελούν τις συνηθέστερες μηχανικές επιπλοκές. Σχετίζονται με την παρουσία νόσου Crohn και την εμφάνιση περιεγχειρητικών επιπλοκών. Η διάγνωση βασίζεται στη ληκυθοσκόπηση, συνεπικουρούμενη από το ληκυθογράφημα.

Λέξεις ευρετηρίου Πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο, ληκυθίτιδα, στενώσεις νεοληκύθου, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Αλληλογραφία: Π.Κ. Τσιμπούρης, Μπισκίνη 29, 157 71 Ζωγράφου
e-mail: tsibofam@yahoo.com

is related to the presence of Crohn's disease or perioperative complications. Diagnosis is based on pouchoscopy, assisted by pouchography.

Key words Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis, pouchitis, pouch stenosis, idiopathic inflammatory bowel disease.

Corresponding author: P.K. Tsibouris, 29 Mpiskini street, GR-157 71 Zografou, Athens, Greece
e-mail: tsibofam@yahoo.com

1. Γενικά

Η πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο είναι η επέμβαση εκλογής για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη συντηρητική θεραπεία ελκώδους κολίτιδας, της ελκώδους κολίτιδας με νεοπλασία ή δυσπλασία και της οικογενούς πολυποδίασης.¹ Παρότι βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής στους ασθενείς με βαριά ελκώδη κολίτιδα που έχουν ανάγκη χειρουργικής επέμβασης,² η επέμβαση αυτή έχει συνδεθεί με μια σειρά επιπλοκών, που επίσης επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Οι κυριότερες επιπλοκές είναι φλεγμονώδεις [ληκυθίτιδα και φλεγμονή της αναστόμωσης (cuffitis)], μηχανικές (στενώσεις, διαφυγές, σύνδρομο απιούσας έλικας) και οι λειτουργικές (ευερέθιστη νεολήκυθος). Στα πλαίσια των καταστάσεων, που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και δε λογίζονται ως επιπλοκές, πρέπει να συμπεριληφθεί και η νόσος του Crohn στη νεολήκυθο, που από παραδρομή είχε θεωρηθεί ως ελκώδης κολίτιδα προεγχειρητικά.³

2. Ληκυθίτιδα

2.1. Επιδημιολογία

Η ληκυθίτιδα είναι μη ειδική φλεγμονώδης εξεργασία της νεοληκύθου. Αποτελεί τη συχνότερη

επιπλοκή σε ασθενείς με πρωκτοκολεκτομή και νεολήκυθο και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής τους.⁴ Γενικά, η συχνότητα της ληκυθίτιδας αυξάνεται ραγδαία τα πρώτα, μετά την επέμβαση, ενώ συνεχίζει να αυξάνει με βραδύτερο ρυθμό αργότερα. Ο επιπολασμός της ληκυθίτιδας στις ΗΠΑ υπολογίζεται σε 12–18 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους.¹ Αθροιστικά η συχνότητά της 10–11 έτη μετά την επέμβαση κυμαίνεται από 23–46% των ασθενών με πρωκτοκολεκτομή και νεολήκυθο.^{5,6}

Η νόσος φαίνεται ότι αφορά κατά κύριο λόγο στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν για ελκώδη κολίτιδα. Συνολικά, τουλάχιστον το 50% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που υποβλήθηκαν σε πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο θα εμφανίσει στη διάρκεια της ζωής του τουλάχιστον ένα επεισόδιο ληκυθίτιδας.⁷ Με βάση την Ευρωπαϊκή καταγραφή των περιστατικών ληκυθίτιδας, υπολογίζεται ότι ένα χρόνο μετά την επέμβαση η συχνότητά της ξεπερνά το 40%, σε όσους χειρουργήθηκαν για ελκώδη κολίτιδα.⁸ Αντίθετα, σε ασθενείς με πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο για οικογενή πολυποδίαση, η συχνότητα ανάπτυξης ληκυθίτιδας είναι μόνο 6% σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους.⁹

Πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι τα επιδημιολογικά στοιχεία για τη συχνότητα της ληκυθίτιδας διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στις διάφορες μελέτες. Η διαφοροποίηση σχετίζεται με τον τρόπο διάγνωσης. Αν δηλαδή αυτή βασίστηκε στην κλινική, τη ληκυθοσκοπική εικόνα ή την ιστολογική εξέταση. Επίσης, διαφέρει ανάλογα με την αρχική διάγνωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο. Αν δηλαδή ήταν ελκώδης κολίτιδα ή οικογενής πολυποδίαση η υποκείμενη νόσος. Τέλος, διαφέρει ανάλογα με το αν περιλαμβάνονται μόνο περιστατικά με βλεννογονική φλεγμονή ή αν έχουν συμπεριληφθεί και περιστατικά με απόστημα ή συρίγγιο.⁴

2.2. Αιτιοπαθογένεια

Η σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ληκυθίτιδας μεταξύ ασθενών που χειρουργήθηκαν για ελκώδη κολίτιδα και αυτών που χειρουργήθηκαν για οικογενή πολυποδίαση, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της ληκυθίτιδας και αυτός της ελκώδους κολίτιδας επικαλύπτονται σε πολλά σημεία. Με βάση λοιπόν την επικρατούσα σήμερα θεωρία, αλλαγές στην εντερική χλωρίδα (δυσβίωση) πυροδοτούν παθολογικές ανοσολογικές απαντήσεις σε ασθενείς με κατάλληλη γενετική προδιάθεση.¹⁰ Αν και στην πλειοψηφία των περιστατικών οι μέχρι σήμερα μελέτες έχουν αποτύχει να αναδείξουν συγκεκριμένο παθογόνο, αξίζει να αναφερθεί ότι το 18% των ασθενών με ληκυθίτιδα ανθεκτική στα αντιβιοτικά είναι θετικοί στην εξέταση κοπράνων για τις τοξίνες A και B του *Clostridium difficile*,¹¹ ενώ αρκετά συχνά οι ασθενείς αυτοί είναι θετικοί για κυτταρομεγαλοϊό (CMV)¹² ή μύκητες όπως η *Candida albicans*.¹³

Παρότι η αναζήτηση παθογόνων μικροοργανισμών στους ασθενείς με ληκυθίτιδα είναι συνήθως μάταια, έμμεσες ενδείξεις υποστηρίζουν ισχυρά τον αιτιοπαθογενετικό ρόλο της δυσβίωσης. Στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ανιχνεύονται συχνότερα, σε σχέση με ό,τι συμβαίνει σε ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση, βακτήρια που παράγουν θειικές ρίζες. Μάλιστα, η πυκνότητά τους είναι ακόμα μεγαλύτερη σε όσους από τους ασθενείς αναπτύσσουν ληκυθίτιδα.¹⁴ Οι Gosselink et al ανίχνευσαν σε ασθενείς με λη-

κυθίτιδα, στα μεσοδιαστήματα, κατά τα οποία η νόσος βρίσκεται σε ύφεση μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά, λακτοβακίλους και αναερόβια βακτήρια σε υψηλές συγκεντρώσεις, ενώ στην περίοδο αυξημένης δραστηριότητας της νόσου ανέδειξαν την παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων *Clostridium perfringens* και *Escherichia coli* και χαμηλών συγκεντρώσεων λακτοβακίλων και αναερόβιων βακτηρίων.¹⁵ Με τη χρήση μοριακών τεχνικών φάνηκε ότι η μόνη διαφορά μεταξύ δύο ασθενών με ληκυθίτιδα και δύο υγιών μαρτύρων ήταν η παρουσία *Clostridium perfringens* και *Turicibacter* στους πρώτους, η οποία σχετιζόταν με την υποτροπή της φλεγμονής.¹⁶ Σε άλλες ανάλογες μελέτες τα «υπεύθυνα» βακτήρια για την ανάπτυξη ληκυθίτιδας ήταν κλωστρίδια ομάδας XIVa, *Enterobacteriaceae* και *Streptococci* ή ακόμα *Fusobacter*.¹⁷ Στις μοριακές μελέτες τα επίπεδα των λακτοβακίλων, των εντεροκόκκων, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* και *Clostridium perfringens* δε διαφέρουν μεταξύ ασθενών με νεολήκυθο σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας και σε έδαφος οικογενούς πολυποδίασης,¹⁸ αλλά και μεταξύ ασθενών με νεολήκυθο και υγιών μαρτύρων.¹⁵ Ενδιαφέρουσα είναι, τέλος, η παρατήρηση ότι αδρανοποιημένα με υπερήχους κόπρανα από ασθενείς με ληκυθίτιδα επάγουν τον πολλαπλασιασμό κυτταροκαλλιέργειών από νεολήκυθο και αυξάνουν τη λεμφοκυτταρική διήθηση σε τμήματα βλεννογόνου νεοληκύθου. Το φαινόμενο αυτό, όμως, δεν παρατηρείται αν οι ασθενείς με ληκυθίτιδα έχουν λάβει αντιβιοτικά πριν τη συλλογή των κοπράνων.¹⁹

Μια σειρά από συγγενείς διαταραχές έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση ληκυθίτιδας. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που ανέπτυξαν ληκυθίτιδα μετά πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο, έχουν διαπιστωθεί διαταραχές στη διαβατότητα του βλεννογόνου του ειλεού. Οι διαταραχές αυτές έχουν σχετιστεί με την παρουσία παλίνδρομης ειλεΐτιδας (backwash ileitis).²⁰ Επίσης, έχουν διαπιστωθεί διαφορές στην έκφραση των υποδοχέων Toll-like (TLR) στο φλεγμαίνοντα βλεννογόνο της νεοληκύθου, μορίων δηλαδή που εκφράζονται στην επιφάνεια των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και ρυθμίζουν την πυροδότηση της εγγενούς και επίκτητης ανοσίας, ως αποτέλεσμα της

αλληλεπίδρασης των κυττάρων αυτών με βακτήρια της χλωρίδας του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί υπερέκφραση των TLR 2, 4²⁷ και 5 στη νεολήκυθο, αλλά και ελάττωση της έκφρασης του TLR 3.²² Η εμφάνιση ληκυθίτιδας έχει συνδεθεί με την ταυτόχρονη έκφραση των αλληλίων TLR9-1237C και CD14-260T.²³ Στο βλεννογόνο της νεολήκυθου είναι ελαττωμένη η έκφραση της ντιφενσίνης-α-5 (HD5), ενός αντιβακτηριακού πεπτιδίου που παράγεται από τα κύτταρα Paneth,²⁴ αλλά και της ντιφενσίνης-β-1 (hBD-1). Τα υπόλοιπα αντιβακτηριδιακά πεπτιδία ξεκινούν από χαμηλά επίπεδα σε ασθενείς μετά την πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο και αυξάνονται παροδικά με την εμφάνιση ληκυθίτιδας.²⁵

Οι ασθενείς με ληκυθίτιδα εμφανίζουν μια σειρά διαταραχών του ανοσολογικού μηχανισμού. Αυξάνεται ο πολλαπλασιασμός των άωρων πλασματοκυττάρων,²⁶ αλλά και των T-λεμφοκυττάρων που εκφράζουν τους δείκτες CD25, CD30, and CD27.²⁷ Αυξάνεται επίσης η παραγωγή κυταροκινών που ευωδώνουν τη φλεγμονή,^{25,28} μορίων προσκόλλησης (σελεκτίνης E, ενδοκυτταρίου μορίου προσκόλλησης11),²⁹ του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων,³⁰ των προϊόντων της λιποξυγενάσης από το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος (λευκοτριένης B4, προσταγλαδίνης E2),³¹ του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου,³¹ των νευροπεπτιδίων που ευνοούν τη φλεγμονή,³² του φλεγμονώδη παράγοντα των μακροφάγων (MIP), των μεταλλοπρωτεϊνών 1,2,³³ 9,³⁴ 14³⁵ και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών.¹⁰ Έχουν διαπιστωθεί διαταραχές στην έκφραση των ιντερλευκινών 2, 4 και 10, και της ιντερφερόνης-γ,²⁵ αλλά και ανισορροπία στην έκφραση κυταροκινών που ευνοούν και κυταροκινών που καταστέλλουν τη φλεγμονή.²⁸

Όσον αφορά στους πιθανούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη ληκυθίτιδας, πολλοί είναι εκείνοι που υποστηρίζουν ότι η κολική μετατροπή του βλεννογόνου του τελικού ειλεού, ως αποτέλεσμα της στάσης βακτηρίων, ευνοεί την υποτροπή της ελκώδους κολίτιδας στο μεταπλασθέν επιθήλιο της νεολήκυθου.³⁰ Η μεταπλασία επιτρέπει την έκφραση μορίων, όπως οι βλεννίνες, που μένουν αδρανή στο επιθήλιο του τελικού ειλεού.³⁶ Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι μαζί

με τη φλεγμονή στη νεολήκυθο υποτροπιάζουν και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της ελκώδους κολίτιδας, παρά την αρχική υποχώρηση μετά την κολεκτομή.³⁷

2.3. Παράγοντες κινδύνου

Η μελέτη των παραγόντων κινδύνου διευκολύνει την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας, επιτρέπει την ασφαλέστερη πρόγνωση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης ληκυθίτιδας σε έναν ασθενή που πρόκειται να υποβληθεί σε πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο και ίσως στην προφύλαξη από τη ληκυθίτιδα.¹⁰ Ανοσογενετικές μελέτες έδειξαν ότι ορισμένοι πολυμορφισμοί του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1³⁸ και του NOD2/CARD15³⁹ αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ληκυθίτιδας, όπως και η απουσία του αλληλίου 2 του TNF-α.⁴⁰

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ληκυθίτιδας είναι η εκτεταμένη ελκώδης κολίτιδα, η παρουσία παλίνδρομης ειλεΐτιδας,⁴¹ η παρουσία θρομβοκυττάρωσης πριν την κολεκτομή,⁴² η συνύπαρξη σκληρυντικής χολαγγειΐτιδας⁴³ ή αρθραλγιών/αρθρίτιδας,⁴⁴ η παρουσία αυξημένων τίτλων περιπυρηνικών αντιουδετεροφιλικών κυτταροπλασματικών αντισωμάτων (pANCA), αντισωμάτων έναντι CBir1 φλαγγελίνης^{45,46} ή αντισωμάτων έναντι του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA),⁴⁷ η διακοπή του καπνίσματος^{45,46} και η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.⁴⁶

Η οξεία και η χρόνια ληκυθίτιδα έχουν διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου, γεγονός που υποδηλώνει διαφορετική αιτιοπαθογένεια ή διαφορετική φυσική ιστορία. Για παράδειγμα, η οξεία ληκυθίτιδα σχετίζεται με το κάπνισμα,⁴⁵ ενώ η χρόνια με την παρουσία σκληρυντικής χολαγγειΐτιδας και άλλων εξωεντερικών εκδηλώσεων,⁴⁸ παλίνδρομης ειλεΐτιδας, προεγχειρητικής θρομβοκυττάρωσης, μεγάλης χρονικής απόστασης από την επέμβαση⁴³ και συσχέτιση με το ιστορικό περιεγχειρητικών επιπλοκών.⁴⁹ Παρότι όμως η παρουσία σκληρυντικής χολαγγειΐτιδας αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας ληκυθίτιδας, η ορθοτοπική μεταμόσχευση για σκληρυντική χολαγγειΐτιδα και η συνοδός χρήση ανοσοκατασταλτικών δεν επηρεάζει το σχετικό κίνδυνο.⁵⁰ Διαφορά ως

προς τους παράγοντες κινδύνου εμφανίζουν και οι ασθενείς με ληκυθίτιδα που ανταποκρίνονται στα αντιβιοτικά σε σχέση με τους ανθεκτικούς στα αντιβιοτικά. Σε πρόσφατη μελέτη με 238 ασθενείς, ληκυθίτιδα ευαίσθητη στα αντιβιοτικά ανέπτυξαν το 22% των pANCA θετικών ασθενών σε σχέση με το 9% των αρνητικών, καθώς και το 26% των ασθενών με αντι-CBir1 αντισώματα έναντι 16% των ασθενών που ήταν αρνητικοί στα αντι-CBir1 αντισώματα.⁴⁸

2.4. Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με νεολήκυθο έχουν 4–8 κενώσεις ημερησίως, στις οποίες αποβάλλουν συνολικά 600–700 mL ημισχηματισμένων κοπράνων. Η ληκυθίτιδα χαρακτηρίζεται από ακόμα μεγαλύτερη αύξηση της συχνότητας και της ρευστότητας των κενώσεων, από κολλοειδή κοιλιακά άλγη, έπειξη προς αφόδευση και τεινισμό,¹ αλλά και περιπρωκτική δυσφορία,¹⁰ ενώ σπάνια οι κενώσεις είναι αιματηρές, συνυπάρχει πυρετός¹ ή εμφανίζεται σιδηροπενική αναιμία,⁵¹ και ακόμα σπανιότερα υπάρχει αφυδάτωση¹ ή υποθρεψία.⁴ Η ακράτεια κοπράνων, ενώ δεν είναι συχνότερη σε ασθενείς με πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο, εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με ληκυθίτιδα και είναι συνήθως νυκτερινή. Μάλιστα, αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες επιδείνωσης της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με νεολήκυθο.¹ Τέλος, η ληκυθίτιδα μπορεί να συνοδεύεται από εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως αρθραλγία ή χοριοαμφιβληστροειδίτιδα.⁴

2.5. Διάγνωση

2.5.1. Ληκυθοσκόπηση και βιοψίες. Η κλινική εικόνα της ληκυθίτιδας δεν είναι παθογνωμονική. Άλλες φλεγμονώδεις (νόσος του Crohn, φλεγμονή της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης) και μη φλεγμονώδεις διαταραχές (ευερέθιστη νεολήκυθος) μπορεί να τη μιμηθούν.¹⁰ Επιπλέον, η βαρύτητα της κλινικής εικόνας δε συμβαδίζει με τη σοβαρότητα των ενδοσκοπικών και ιστολογικών ευρημάτων. Τέλος, επειδή η νόσος εξελίσσεται, τόσο η ενδοσκοπική, όσο και η κλινική εικόνα μπορεί να μεταβληθούν με την πάροδο του χρόνου.⁵² Οι πρόσφατες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας της Αμερικανικής

Γαστρεντερολογικής Εταιρείας συνιστούν για τη διάγνωση της ληκυθίτιδας τη διενέργεια ληκυθοσκόπησης με λήψη βιοψιών για ιστολογική εξέταση.⁵³ Εναλλακτικά, με το σκεπτικό ότι η ιστολογική εξέταση ελάχιστα συμβάλλει στην αξιολόγηση της βαρύτητας της φλεγμονής, προτείνεται η χορήγηση θεραπείας με μετρονιδαζόλη 750 mg τρεις φορές ημερησίως για 15 ημέρες, όταν η ενδοσκοπική εικόνα είναι συμβατή με ληκυθίτιδα, και λήψη βιοψιών μόνο αν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία.⁵⁴ Η λήψη βιοψιών κρίνεται απαραίτητη όταν υπάρχει υποψία νόσου Crohn, δηλαδή όταν: (α) υπάρχει οικογενειακό ιστορικό νόσου Crohn, (β) όταν ο ασθενής εμφανίζει συρίγγια 6–12 μήνες μετά την επέμβαση, που δεν υπήρχαν στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο και χωρίς να αναφέρονται χειρουργικές επιπλοκές (στενώσεις, διαφυγές, σήψη, αποστήματα), (γ) όταν ο ασθενής είναι ASCA θετικός και (δ) όταν η ενδοσκοπική εικόνα είναι συμβατή με νόσο Crohn, δηλαδή υπάρχουν έλκη και μάλιστα αφθώδη στην απιούσα έλικα ή το λεπτό έντερο πέρα από τη νεολήκυθο, με ή χωρίς στενώσεις και χωρίς να έχει προηγηθεί λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.⁵³ Βιοψίες συστήνονται ακόμα και σε ασθενείς με συμπτώματα και μακροσκοπικά ομαλό βλεννογόνο για τη διάγνωση μικροσκοπικής ληκυθίτιδας (87% των περιστατικών) και τη διαφορική της διάγνωση από την ευερέθιστη νεολήκυθο. Η ενδοσκόπηση διενεργείται με γαστροσκόπιο, καθώς το όργανο αυτό είναι λεπτότερο και έχει μεγαλύτερη ευκινησία, ώστε να διενεργεί με μεγαλύτερη ασφάλεια αναστροφή στη νεολήκυθο.¹ Εφόσον ληφθούν βιοψίες, ζητείται και εξέταση για CMV, και αναζητούνται ιστολογικά ευρήματα δηλωτικά ισχαιμίας, καθώς επίσης μπορεί να μελετηθεί η παρουσία πυλωρικής μεταπλασίας ή να αποκλειστεί η ανάπτυξη δυσπλασίας.^{1,10}

Στην ενδοσκοπική εικόνα μοιάζει με αυτήν της ελκώδους κολίτιδας, δηλαδή μπορεί να παρατηρούνται οίδημα, ευθρυπτότητα, κοκκίωση, βλενοπυώδες εξίδρωμα, αιμορραγία ή έλκη. Σπανιότερα, οι βλάβες είναι ασυνεχείς όπως στη νόσο Crohn, ενώ μπορεί η εικόνα να μιμείται και την ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Να σημειωθεί ότι λίγα έλκη ή διαβρώσεις μόνο στην ειλεοορθική

αναστόμωση δεν αποτελούν παθολογικό εύρημα. Επίσης, ότι κάθε οζίδιο στην ορθοπρωκτική αναστόμωση αντιπροσωπεύει κακοήθεια μέχρι αποδείξεως του εναντίου.⁵⁴ Κατά την ενδοσκόπηση μπορούν επίσης να διαπιστωθούν στενώσεις ή στόμια συριγγίων.⁴

Η ιστολογική εικόνα της ληκυθίτιδας έχει χαρακτηριστικές οξείας φλεγμονής με συνύπαρξη στοιχείων χρόνιας και περιλαμβάνει ουδετεροφιλική διήθηση, σχηματισμό αποστημάτων, διαβρώσεις του βλεννογόνου, ατροφία των λαχνών, διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών ή και υπερπλασία, καθώς και φλεγμονώδη διήθηση με χαρακτηριστικές χρόνιας φλεγμονής, όπως ο αυξημένος αριθμός μονοπύρηνων.⁵⁵

2.5.2. Εργαστηριακές εξετάσεις. Η διενέργεια επιπλέον εργαστηριακών εξετάσεων προτείνεται σε ασθενείς με χρόνια ληκυθίτιδα, που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Στα περιστατικά αυτά προτείνεται ορολογικός έλεγχος για κοιλιοκάκη (IgA αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης-2), μέτρηση επιπέδων σαλικυλικών στο αίμα, ιστολογική εξέταση για CMV, έλεγχος κοπράνων για τις τοξίνες A και B του *C. difficile*.⁵⁶ Έλεγχος για *C. difficile* είναι απαραίτητος κυρίως σε ασθενείς που έχουν λάβει κατ' επανάληψη θεραπεία με αντιβιοτικά και ειδικά μονοθεραπεία με κινολόνες.¹¹ Αντίθετα, πριν τη θεραπεία με αντιβιοτικά, έλεγχος για *C. difficile* απαιτείται μόνο όταν ο ασθενής πρόκειται να ξεκινήσει απευθείας ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η πρόταση αυτή αποτελεί γνώμη ειδικών και βασίζεται στη μεγάλη σπανιότητα της λοίμωξης (μόνο ένα δημοσιευμένο περιστατικό).⁵⁷

Η μέτρηση της λακτοφερίνης στα κόπρανα αποτελεί πολύ ευαίσθητη και ειδική εξέταση για την ανάδειξη φλεγμονής, χωρίς όμως να μπορεί να διευκρινίσει τη φύση της.⁵⁸ Είναι επομένως χρήσιμη για τη διαφορική διάγνωση της μικροσκοπικής ληκυθίτιδας από την ευερέθιστη νεολήκυθο, χωρίς να είναι απαραίτητη η λήψη βιοψιών.⁵⁹ Ανάλογη φαίνεται να είναι και η χρησιμότητα της καλπροτεκτίνης κοπράνων,⁶⁰ του διμερούς M2 της πυρουβικής κινάσης στα κόπρανα,⁶¹ αλλά και γονιδιακών αντιγράφων των κυτταροκινών που ευοδώνουν τη φλεγμονή.⁶²

2.5.3. Μαγνητική τομογραφία πυέλου. Η μαγνητική τομογραφία της πυέλου και λιγότερο η αξονική, μόνο όταν η μαγνητική δεν είναι διαθέσιμη, σε συνδυασμό με την εξέταση υπό γενική αναισθησία εφαρμόζονται σε ασθενείς με αποστηματικές συλλογές χωρίς σήψη.¹ Επίσης, η μαγνητική τομογραφία της πυέλου σε συνδυασμό ή μη με εξέταση υπό αναισθησία, βρίσκει εφαρμογή σε ασθενείς με περιπρωκτικά ή ληκυθοκυστικά/ληκυθοκολπικά συρίγγια. Στα τελευταία, η μαγνητική τομογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν υπάρχουν μόνο έμμεσες ενδείξεις, δηλαδή αποβολή δύσσομου κοιλιακού εκκρίματος, πόνος στην πύελο ή περιπρωκτικά, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις με περισσότερα από ένα μικρόβια, πνευματουρία ή κοπρανοουρία.⁶³ Σε όλες τις περιπτώσεις, η μαγνητική τομογραφία της πυέλου επιτρέπει τον καλύτερο σχεδιασμό της χειρουργικής επέμβασης για την αντιμετώπιση των αποστημάτων ή των συριγγίων.¹

2.5.4. Ληκυθογράφημα. Αποτελεί χρήσιμη ακτινολογική εξέταση για τον αποκλεισμό νόσου Crohn, στενώσεων, λειτουργικών διαταραχών και διαταραχών στην κένωση της ληκύθου.⁶⁴ Η νόσος Crohn υποδηλώνεται από την παρουσία στενώσεων, συριγγίων στη νεολήκυθο, αλλά και ελκών στον ειλέο. Η ισχαιμία υποδηλώνεται από την παρουσία στενώσεων με συστροφή ή γωνίωση. Τέλος, οι λειτουργικές διαταραχές, κυρίως σε νεολήκυθο τύπου S, υποδηλώνονται από διαλείπουσα γωνίωση ή απόφραξη, από περιορισμό της συσταλτικότητας ή πίεση από έξω.⁶⁵ Το ληκυθογράφημα γενικά ακολουθεί τη ληκυθοσκόπηση, για την καλύτερη μελέτη του ασθενούς, ειδικά πριν από ένα επανορθωτικό χειρουργείο. Μόνη εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς με στένωση στη ληκυθοπρωκτική αναστόμωση, που δεν επιτρέπει τη δακτυλική εξέταση. Στους ασθενείς αυτούς το ληκυθογράφημα επιτρέπει την καλύτερη μελέτη της στένωσης πριν τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.¹

2.5.5. Λειτουργικές δοκιμασίες. Κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές στην κένωση της νεοληκύθου. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στο μεγάλο όγκο της νεοληκύθου, συνέπεια είτε του τραυματισμού των νεύρων στην περιοχή της πυέλου κατά τη χειρουργική επέμβαση είτε

της δυσλειτουργίας του εδάφους της πυέλου. Οι διαταραχές αυτές μπορούν να μελετηθούν είτε σπινθηρογραφικά είτε μανομετρικά. Το σπινθηρογράφημα αξιολογεί ποσοτικά την κένωση της νεοληκύθου, ενώ η μανομετρία μπορεί να αναδείξει διαταραχές στον έσω και έξω σφιγκτήρα του πρωκτού, διαταραχές στην υποδεκτική ικανότητα της νεοληκύθου, καθώς και διαταραχές στην κινητικότητα του πυελικού εδάφους. Η μανομετρία είναι επίσης χρήσιμη σε περιστατικά ακράτειας, όπου και συμπληρώνεται από το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα για τη μελέτη της ανατομίας του σφιγκτηριακού μηχανισμού.⁷

2.5.6. *Ενδοσκοπηση με ασύρματη κάψουλα.* Η ενδοσκοπηση με ασύρματη κάψουλα δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο και είναι χρήσιμη στη μελέτη ασθενών με χρόνια ληκυθίτιδα⁶⁶ ή αναιμία.⁶⁷

2.5.7. *Διαγνωστικός αλγόριθμος.* Σε κάθε ασθενή με πρωκτοκολεκτομή και νεολήκυθο, που εμφανίζει συμπτωματολογία σχετική με τη νεολήκυθο, διενεργείται ληκυθοσκοπηση με βιοψίες, εκτός από τα περιστατικά με στένωση της ειλεορθικής αναστόμωσης που δεν επιτρέπει τη δακτυλική εξέταση, στα οποία εξέταση πρώτης εκλογής είναι η ληκυθοσκοπηση και τα περιστατικά με συρίγγιο ή απόστημα, όπου προηγείται η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας της πυέλου. Σε κινητικές διαταραχές, τον ενδοσκοπικό έλεγχο ακολουθεί το ληκυθογράφημα και οι λειτουργικές δοκιμασίες.⁷ Ειδικά για τις κλινικές μελέτες χρησιμοποιείται η 18-βάθμια κλίμακα δραστηριότητας της νόσου (PDAI).⁶⁸

2.6. Ταξινόμηση της ληκυθίτιδας

Η φυσική ιστορία της ληκυθίτιδας δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί. Οι ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ληκυθίτιδας ανταποκρίνονται σχεδόν στο σύνολό τους στη χορήγηση αντιβιοτικών, πολύ συχνά όμως υποτροπιάζουν. Το 39% των ασθενών με οξεία ληκυθίτιδα δεν υποτροπιάζει μετά από επιτυχή θεραπεία με αντιβιοτικά, ενώ το 61% εμφανίζει τουλάχιστον μια υποτροπή.³⁷ Το 5–19% των ασθενών με οξεία ληκυθίτιδα αναπτύσσει είτε ανθεκτική νόσο στα αντιβιοτικά είτε παρουσιάζει πολύ συχνές υποτροπές.^{69–71}

Με βάση την αιτιοπαθογένεια, τη διάρκεια, τη δραστηριότητα και την ανταπόκριση στη θεραπεία με αντιβιοτικά, η ληκυθίτιδα διακρίνεται σε: (α) ιδιοπαθή ή δευτεροπαθή (λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, λοίμωξη από *C. difficile* ή από CMV), (β) οξεία (με διάρκεια συμπτωμάτων ως 4 εβδομάδες) ή χρόνια (με διάρκεια πάνω από 4 εβδομάδες), (γ) νόσο με συνεχή πορεία ή νόσο με σπάνιες υποτροπές, (δ) διάχυτη ή εστιακή ή ληκυθίτιδα με παλίνδρομη ειλεΐτιδα ή με φλεγμονή της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης, (ε) ενεργό ή σε ύφεση, (στ) ανθεκτική ή ανταποκρινόμενη στη θεραπεία με αντιβιοτικά. Από αυτές τις ταξινομήσεις, πιο χρήσιμη είναι η τελευταία, που βασίζεται στην ανταπόκριση στη θεραπεία.¹⁰

2.7. Διαφορική διάγνωση

Οι κλινικές εικόνες των φλεγμονωδών και μη φλεγμονωδών διαταραχών της νεοληκύθου αλληλεπικαλύπτονται. Η φλεγμονή της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης θεωρείται παραλλαγή της ελκώδους κολίτιδας, που αφορά στα υπολείμματα βλεννογόνου παχέος εντέρου στην περιοχή της αναστόμωσης. Χαρακτηρίζεται από αιματηρές διάρροιες, οι οποίες είναι σπάνιες σε ασθενείς με ληκυθίτιδα. Υποβοηθητικό στη διαφορική διάγνωση είναι το πρακτικό του χειρουργείου. Η αναστόμωση με το χέρι επιτρέπει την πλήρη αφαίρεση του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, αποφεύγεται όμως γιατί διαρκεί περισσότερο και προδιαθέτει σε διαταραχές του σφιγκτήρα, με κυριότερη εκδήλωση την ακράτεια, αλλά και σε ανάπτυξη διαφυγής. Αντίθετα, η επέμβαση με κυκλικό αναστομωτήρα μπορεί να μην έχει τις επιπλοκές αυτές, αλλά προϋποθέτει τη διατήρηση 1–2 cm από το βλεννογόνο του ορθού για τη διενέργεια της αναστόμωσης.¹⁰

Η νόσος Crohn αποτελεί πάντα μια πιθανότητα σε κάθε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα. Ήδη έχουν αναφερθεί τα ενδοσκοπικά ευρήματα, που υποδηλώνουν πιθανή νόσο Crohn. Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι σε επιλεγμένους ασθενείς με νόσο Crohn, χωρίς συμμετοχή της περιπρωκτικής περιοχής και του λεπτού εντέρου, είναι δυνατόν να εφαρμοστεί η πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο.⁷² Επίσης, ότι μπορεί να εμφανιστεί de novo νόσος

Cröhn, άλλοτε άλλο χρόνο μετά την επέμβαση, σε ασθενείς με πρωκτοκολεκτομή και νεολήκυθο για ελκώδη κολίτιδα ή ενδιάμεση κολίτιδα. Η νόσος αυτή μπορεί να έχει φλεγμονώδη φαινότυπο, φαινότυπο με διάτρηση ή συρίγγια.¹⁰

Παρότι λειτουργική διαταραχή, η ευερέθιστη νεολήκυθος επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με πρωκτοκολεκτομή και νεολήκυθο. Η κλινική εικόνα θυμίζει τη ληκυθίτιδα, χωρίς ιστολογικά να διαπιστώνεται φλεγμονή.¹⁰ Αιτιοπαθογενετικά φαίνεται να σχετίζεται με βακτηριδιακή υπερανάπτυξη, σπλαγγχνική υπερευσαιθησία ή υπερπλασία των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων.⁷³

Τέλος, η ληκυθίτιδα πρέπει να διακριθεί από χειρουργικές επιπλοκές της πρωκτοκολεκτομής με νεολήκυθο, όπως η ισχαιμία. Η διάγνωση θα βασιστεί στη ληκυθοσκόπηση ή το ληκυθογράφημα.¹⁰

2.8. Κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασίας και προγράμματα επιτήρησης

Η ανάπτυξη δυσπλασίας ή νεοπλασίας σε ασθενείς με πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο θεωρείται γενικά σπάνια. Το πρώτο περιστατικό δυσπλασίας σε νεολήκυθο περιγράφηκε το 1991 σε 36χρονο ασθενή με νεολήκυθο τύπου S για ελκώδη κολίτιδα, ο οποίος ανέπτυξε χρόνια ληκυθίτιδα μετά την κολεκτομή.⁷⁴ Στη μελέτη των Veress et al με 87 ασθενείς και ενδιάμεση παρακολούθηση 6,3 έτη, τρεις (3,4%) ανέπτυξαν δυσπλασία. Όλοι είχαν ατροφία τύπου C, δηλαδή σοβαρού βαθμού χρόνια ατροφία του βλεννογόνου της νεοληκύθου. Μάλιστα, μεταξύ των ασθενών με ατροφία τύπου C, δυσπλασία ανέπτυξε το 37%.⁷⁵ Σε άλλη μελέτη από το ίδιο ινστιτούτο, το ποσοστό ανάπτυξης δυσπλασίας μεταξύ ασθενών με ατροφία τύπου C ήταν 71% (5/7).⁷⁶ Σε αναδρομική μελέτη των βιοψιών 30 ασθενών με πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο, τέσσερις εμφάνιζαν φλεγμονή και ένας (3,3%) δυσπλασία.⁷⁷ Αντίθετα, άλλη μελέτη με 55 ασθενείς και ενδιάμεση παρακολούθηση 14 έτη δεν ανέδειξε κανένα περιστατικό δυσπλασίας, αλλά και κανένα ασθενή με μετάλλαξη του p53.⁷⁸ Οι Thompson-Fawcett et al σε 106 ασθενείς υψηλού κινδύνου, από τους οποίους 33 με ατροφία τύπου C, βρήκαν μόνο

ένα περιστατικό με χαμηλόβαθμη δυσπλασία και 2 με ανευπλοϊδία.⁷⁹ Οι Herline et al σε αναδρομική μελέτη 160 ασθενών για μέσο χρόνο 8,4 έτη, βρήκαν μόνο ένα περιστατικό με χαμηλόβαθμη δυσπλασία.⁸⁰ Τέλος, οι Borjesson et al σε 45 ασθενείς και μέση παρακολούθηση 24,8 έτη από την έναρξη της νόσου, βρήκαν 2 (4,4%) περιστατικά με χαμηλόβαθμη δυσπλασία.⁸¹ Γενικά οι μελέτες αυτές είναι αναδρομικές, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια πληθυσμού, αλλά και μεγάλη απόκλιση στις παθολογοανατομικές διαγνώσεις. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Veress et al,⁷⁵ ο ένας παθολογοανατόμος διέγνωσε 3,5 φορές περισσότερα περιστατικά δυσπλασίας από τον άλλο.

Όσο αφορά στην ανάπτυξη δυσπλασίας σε ασθενείς με υπολειμματικό βλεννογόνο παχέος εντέρου στην ορθοπρωκτική αναστόμωση, οι Tsunoda et al σε 118 ασθενείς, από τους οποίους οι 12 είχαν χειρουργηθεί για δυσπλασία ή καρκίνωμα σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας, διαπίστωσαν 3 περιστατικά με δυσπλασία στον υπολειμματικό βλεννογόνο στην περιοχή της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης, όλα σε ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί για καρκίνο παχέος εντέρου.⁸² Οι Ziv et al 16 μήνες μετά το χειρουργείο βρήκαν δυσπλασία στην περιοχή της ορθοπρωκτικής αναστόμωσης στο 3,1% των εξετασθέντων ασθενών.⁸³ Η ίδια ομάδα 61 μήνες αργότερα βρήκε δυσπλασία σε 7 (3%) από τους 210 ασθενείς. Ένας μάλιστα από τους ασθενείς αυτούς εμφάνιζε υψηλόβαθμη δυσπλασία. Στη μελέτη αυτή, η πιθανότητα ανάπτυξης δυσπλασίας στην ορθοπρωκτική αναστόμωση ήταν σαφώς μεγαλύτερη σε ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί για δυσπλασία ή καρκίνο.⁸⁴ Τρία χρόνια αργότερα, με 289 ασθενείς πια, από τους οποίους 178 με παρακολούθηση τουλάχιστον 10 έτη, η ίδια ομάδα περιέγραψε 8 (4,5%) περιστατικά δυσπλασίας και ένα περιστατικό καρκίνου.⁸⁵ Οι Thompson-Fawcett et al σε 113 ασθενείς 2,5 έτη μετά την επέμβαση, δε βρήκαν κανένα περιστατικό δυσπλασίας και μόνο 2 περιστατικά με ανευπλοϊδία.⁸⁶ Τέλος, οι Coull et al σε 135 ασθενείς με μέσο χρόνο παρακολούθησης 56 μήνες από την επέμβαση, δε βρήκαν κανένα περιστατικό δυσπλασίας.⁸⁷

Μέχρι σήμερα έχουν περιγράψει 28 περιστατικά καρκίνου στην περιοχή της νεοληκύθου, από τα

οποία 16 στην ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Δέκα από τα περιστατικά αυτά αφορούν σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν για οικογενή πολυποδίαση και 9 για δυσπλασία ή καρκίνο σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας.⁸⁸ Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκινώματος είναι: (α) διάρκεια νόσησης από την ελκώδη κολίτιδα πάνω από 10 έτη, (β) συνοδός σκληρυντική χολαγγειίτιδα, (γ) παρουσία δυσπλασίας ή καρκίνου στο αφαιρεθέν παχύ έντερο, (δ) οικογενής πολυποδίαση (60% των περιστατικών στη νεολήκυθο), (ε) χρονικό διάστημα από την πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο πάνω από 5 έτη, (στ) παρουσία χρόνιας φλεγμονής με συνοδό σοβαρή ατροφία τύπου C.⁸⁹

Με βάση τα παραπάνω, οι Das et al προτείνουν το εξής πρόγραμμα επιτήρησης: Η πρώτη ενδοσκόπηση να διενεργηθεί 6–12 μήνες μετά την επέμβαση με βιοψίες στα 4 τεταρτημόρια κοντά στις δύο αναστομώσεις και επιπλέον 4 βιοψίες από την ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Οι τελευταίες προτείνεται να γίνονται υπό αναισθησία. Υπό συζήτηση τίθεται αν θα διενεργηθεί ανοσοϊστοχημεία για το p53 και κυτταρομετρία ροής στα βιοπτικά ιστοτεμαχίδια. Μετά την αρχική ενδοσκόπηση, συστήνεται να ακολουθεί επανέλεγχος ανά διαιτία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ατροφία τύπου C, συνυπάρχουσα σκληρυντική χολαγγειίτιδα, διάρκεια νόσησης από την ελκώδη κολίτιδα πάνω από 10 έτη και όσους έχουν χειρουργηθεί για οικογενή πολυποδίαση ή για δυσπλασία ή καρκίνο σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς πρέπει να επανελέγχονται 10 έτη μετά την κολεκτομή και κατόπιν ανά διαιτία.⁸⁹

3. Στενώσεις

Ποσοστό 5–38% των ασθενών, που υποβάλλονται σε πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο, εμφανίζει στένωση στη νεολήκυθο, ανάλογα βέβαια και με τα κριτήρια πλέον που χρησιμοποιούνται για τη διευκρίνιση της στένωσης. Σήμερα θεωρείται στένωση μόνο κάθε ανατομική μείωση της διαμέτρου που δεν επιτρέπει τη διέλευση του κολοноσκοπίου, δηλαδή έχει διάμετρο μικρότερη από 12 mm, καθώς μεγαλύτερης διαμέτρου στενώσεις

αυτοδιαστέλλονται από τα κόπρανα και υποχωρούν αυτόματα με την πάροδο του χρόνου.⁹⁰ Επίσης, πολλοί είναι εκείνοι που καταγράφουν μόνο τις συμπτωματικές στενώσεις, δηλαδή αυτές που συνοδεύονται από συμπτώματα απόφραξης ή διαταραχής της κένωσης της νεολήκυθου (11,2% όλων των στενώσεων είναι συμπτωματικές) και κατακράτηση κοπράνων ή σχετίζουν την καταγραφή με την ανάγκη θεραπείας με διαστολές.⁹¹

Οι κυριότερες αιτίες εμφάνισης στενώσεων είναι η νόσος Crohn, η μετεγχειρητική σήψη με ή χωρίς σχηματισμό αποστήματος, η ανάπτυξη συριγγίων και η πλήρης αφαίρεση του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, η ανάπτυξη φλεγμονής στην ειλεοπρωκτική αναστόμωση, η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, η επέμβαση σε δύο χρόνους, το άρρεν φύλο, το αυξημένο σωματικό βάρος, η μεγάλη απώλεια αίματος κατά την επέμβαση και η αναστόμωση με το χέρι.⁹² Χειρουργικές τεχνικές όπως η χρήση κυκλικού αναστομωτήρα, η αναστόμωση τύπου S με μικρό απιόν τμήμα, η διατήρηση της ζώνης μετάπτωσης στο πρωκτικό κανάλι και η έγκαιρη αντιμετώπιση σηπτικών επιπλοκών έχουν μειώσει τα ποσοστά εμφάνισης στενώσεων.⁹³ Συνήθως, μεσολαβούν 6–9 μήνες από τη χειρουργική επέμβαση μέχρι τη διάγνωση της στένωσης, αν και συνήθως η διάγνωση είναι πρωιμότερη σε μικρής διαμέτρου στενώσεις.⁹¹

Οι κυριότερες θέσεις ανάπτυξης στενώσεως είναι οι δύο θέσεις αναστομώσεως της ληκύθου με τον ειλέο και τον πρωκτό. Άλλες θέσεις είναι η μεσότητα της ληκύθου, το τελικό τμήμα του ειλεού και το υπόλειμμα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, εφόσον αυτό έχει διατηρηθεί. Οι στενώσεις στη ληκυθοπρωκτική αναστόμωση είναι συνήθως ισχαιμικές, ενώ αυτές στην αναστόμωση της ληκύθου με τον ειλέο είναι συνήθως φλεγμονώδεις και σχετίζονται με την ταυτόχρονη παρουσία ληκυθίτιδας ή νόσου Crohn.⁹⁴ Το μήκος της στένωσης είναι μεγαλύτερο και η διάμετρος μικρότερη σε ασθενείς με σηπτικές περιαναστομωτικές επιπλοκές.⁹⁵ Οι στενώσεις στην αναστόμωση της ληκύθου με τον ειλέο είναι βραχείες (<1 cm).⁹⁴

Οι στενώσεις διακρίνονται σε ινωτικές (13,6%) και μη ινωτικές (86,4%), χωρίς να επηρεάζεται ο τύπος της στένωσης από δημογραφικούς παράγοντες ή την αιτιολογία της στένωσης, αν και συχνότερα οι ινωτικές στενώσεις σχετίζονται με περιαναστομωτικές επιπλοκές (σήψη, σκλήρυνση του πυελικού εδάφους).^{91,96} Επίσης, η κλινική εικόνα δεν παραλλάσσει ανάμεσα στους δύο τύπους στένωσης. Η διάκριση ανάμεσα σε ινώδεις και μη ινώδεις στενώσεις βασίζεται και στην ψηλαφητική αίσθηση κατά την εξέταση του ασθενούς υπό γενική νάρκωση, και είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε διαστολές και την ανάγκη αναθεώρησης της χειρουργικής επέμβασης.⁹¹

Η διάγνωση της στένωσης γίνεται με ληκυθοσκόπηση με παιδιατρικό γαστροσκόπιο⁹⁴ και μόνο στα περιστατικά όπου η δακτυλική εξέταση δεν είναι δυνατή με ληκυθογράφημα.⁷ Στην περίπτωση στένωσης στη ληκυθοπρωκτική αναστόμωση, χρειάζεται προσοχή κατά τη διενέργεια ληκυθογραφήματος, ώστε ο καθετήρας να παραμείνει στο πρωκτικό κανάλι, άλλως υπάρχει κίνδυνος διάτρησης. Επίσης, το ληκυθογράφημα πρώιμα μετά την επέμβαση μπορεί να προβλέψει ποιοι ασθενείς θα αναπτύξουν στένωση στη ληκυθοπρωκτική αναστόμωση. Πιο συγκεκριμένα, αν η διάμετρος της αναστόμωσης είναι κάτω από 8 mm, ο ασθενής πιθανότατα θα αναπτύξει στένωση (ευαισθησία 100%, ειδικότητα 92%).⁹⁷

4. Συμπεράσματα

Η πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο είναι η επέμβαση εκλογής για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη συντηρητική θεραπεία ελκώδους κολίτιδας, της ελκώδους κολίτιδας με νεοπλασία ή δυσπλασία και της οικογενούς πολυποδίασης. Η επέμβαση βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα, όμως συνοδεύεται από φλεγμονώδεις, μηχανικές και λειτουργικές επιπλοκές.

Η ληκυθίτιδα αποτελεί τη συχνότερη από τις επιπλοκές που παρατηρούνται σε ασθενείς με πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο. Αναπτύσσεται σε ποσοστό πάνω από το 50% αυτών που χειρουργήθηκαν για ελκώδη κολίτιδα και στο 6% όσων χειρουργήθηκαν για οικογενή πολυποδία-

ση. Αλλαγές στην εντερική χλωρίδα (δυσβίωση) πυροδοτούν παθολογικές ανοσολογικές απαντήσεις σε ασθενείς με κατάλληλη γενετική προδιάθεση, οδηγώντας στην ανάπτυξη ληκυθίτιδας. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ληκυθίτιδας είναι η εκτεταμένη ελκώδης κολίτιδα, η παρουσία παλίνδρομης ειλεΐτιδας, η παρουσία θρομβοκυττάρωσης πριν την κολεκτομή, η συνύπαρξη σκληρυντικής χολαγγειΐτιδας ή αρθραλγιών/αρθρίτιδας, η παρουσία αυξημένων τίτλων pANCA, αντισωμάτων έναντι CBir1 φλαγγελίνης ή ASCA, η διακοπή του καπνίσματος και η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Η κλινική εικόνα της ληκυθίτιδας χαρακτηρίζεται από αύξηση της συχνότητας και της ρευστότητας των κενώσεων, από κολικοειδή κοιλιακά άλγη, έπειξη προς αφόδευση και τεινεσμό, ενώ δε λείπουν και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις που είναι ανάλογες με αυτές της ελκώδους κολίτιδας. Σε κάθε ασθενή με πρωκτοκολεκτομή και νεολήκυθο, που εμφανίζει συμπτωματολογία σχετική με τη νεολήκυθο, διενεργείται ληκυθοσκόπηση με βιοψίες, εκτός από τα περιστατικά με στένωση της ειλεοορθικής αναστόμωσης, που δεν επιτρέπει τη δακτυλική εξέταση, στα οποία εξέταση πρώτης εκλογής είναι η ληκυθοσκόπηση, και τα περιστατικά με συρίγγιο ή απόστημα, που προηγείται η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας της πυέλου. Σε κινητικές διαταραχές, τον ενδοσκοπικό έλεγχο ακολουθεί το ληκυθογράφημα και οι λειτουργικές δοκιμασίες. Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από τη νόσο Crohn, τη φλεγμονή της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης, την ευερέθιστη νεολήκυθο και την ισχαιμία της νεοληκύθου.

Η ανάπτυξη δυσπλασίας ή νεοπλασίας στο βλεννογόνο της νεοληκίθου είναι σπάνιο φαινόμενο γενικά. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκινώματος είναι: (α) διάρκεια νόσησης από την ελκώδη κολίτιδα πάνω από 10 έτη, (β) συνοδός σκληρυντική χολαγγειΐτιδα, (γ) παρουσία δυσπλασίας ή καρκίνου στο αφαιρεθέν παχύ έντερο, (δ) οικογενής πολυποδίαση (60% των περιστατικών στη νεολήκυθο), (ε) χρονικό διάστημα από την πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο πάνω από 5 έτη, (στ) παρουσία χρόνιας φλεγμονής με συνοδό σοβαρή ατροφία τύπου C. Μετά την πρώτη ληκυθοσκόπηση με βιοψίες

6–12 μήνες μετά την επέμβαση, ακολουθεί νέα εξέταση 10 χρόνια μετά την επέμβαση και κατόπιν παρακολούθηση ανά διαιτία, εκτός από τις ομάδες υψηλού κινδύνου όπου η ανά διαιτία παρακολούθηση ξεκινά από το δεύτερο χρόνο.

Οι στενώσεις της νεοληκύθου αποτελούν την κυριότερη μηχανική επιπλοκή και παρατηρούνται στο 5–38% των ασθενών που υποβάλλονται σε πρωκτοκολεκτομή με νεολήκυθο. Οι κυριότερες αιτίες εμφάνισης στενώσεων είναι η νόσος Crohn, η μετεγχειρητική σήψη με ή χωρίς σχηματισμό αποστήματος, η ανάπτυξη συριγγίων και η πλήρης αφαίρεση του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, η ανάπτυξη φλεγμονής στην ειλεοπρωκτική αναστόμωση, η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, η επέμβαση σε δύο χρόνους, το άρρεν φύλο, το αυξημένο σωματικό βάρος, η μεγάλη απώλεια αίματος κατά την επέμβαση και η αναστόμωση με το χέρι. Η βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής τα τελευταία χρόνια έχει συμβάλει στη μείωση του ποσοστού των

στενώσεων. Ικανή πρόβλεψη για την ανάπτυξη στένωσης μπορεί να παρέχει το ιστορικό περιεγχειρητικών επιπλοκών και το ληκυθογράφημα μετά την επέμβαση, ενώ η διάγνωση μπαίνει με τη ληκυθοσκόπηση και το ληκυθογράφημα, με το τελευταίο να εφαρμόζεται στις στενώσεις που δεν προσπελούνται ενδοσκοπικά.

Τα τελευταία χρόνια, καθώς ο αριθμός των επεμβάσεων πρωκτοκολεκτομής με νεολήκυθο προοδευτικά αυξάνεται, η ανάγκη για εξειδικευμένα κέντρα γίνεται απαραίτητη, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος επιπλοκών που σχετίζονται με την επέμβαση. Όπως επίσης αυξάνεται η ανάγκη για την καλύτερη γνώση και αντιμετώπιση των κυριότερων επιπλοκών που σχετίζονται με την επέμβαση. Παράλληλα, αυξάνεται και το ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς ειδικά η ληκυθίτιδα αποτελεί ένα ερευνητικό παράθυρο που μπορεί να μας επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου γενικά.

Βιβλιογραφία

- Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:1087–1096
- Barton JG, Paden MA, Lane M et al. Comparison of postoperative outcomes in ulcerative colitis and familial polyposis patients after ileoanal pouch operations. *Am J Surg* 2001, 182:616–620
- Shen B, Fazio VW, Remzi FH et al. Endoscopic balloon dilation of ileal pouch strictures. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:2340–2347
- Yu ED, Shao Z, Shen B. Pouchitis. *World J Gastroenterol* 2007, 13:5598–5604
- Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996, 38:234–239
- Fazio VW, Ziv Y, Church JM et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995, 222:120–127
- Stocchi L, Pemberton JH. Pouch and pouchitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2001, 30:223–241
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003, 124:1202–1209
- Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR et al. Pouchitis and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990, 211:622–627
- Wu H, Sen B. Pouchitis and pouch dysfunction. *Gastroenterol Clin N Am* 2009, 38:651–668
- Shen B, Jiang Z-D, Fazio VW et al. Clostridium difficile infection in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, 6:782–788
- Mooka D, Furth EE, MacDermott RP et al. Pouchitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:264–266
- Kuhbacher T, Ott SJ, Helwig U et al. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut* 2006, 55:833–941
- Ohge H, Furne JK, Springfield J et al. Association between fecal hydrogen sulfide production and pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2005, 48:469–475
- Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM et al. Eradication of pathogenic bacteria and restoration of normal pouch flora: comparison of metronidazole and ciprofloxacin in the treatment of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2004, 47:1519–1525
- Falk A, Olsson C, Ahrne S et al. Ileal pelvic pouch microbiota from two former ulcerative colitis patients, analysed by DNA-based methods, were unstable over time and showed the presence of Clostridium perfringens. *Scand J Gastroenterol* 2007, 42:973–985
- Komanduri S, Gillevet PM, Sikaroodi M et al. Dysbiosis in pouchitis: evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5:352–360
- Duffy M, O'Mahony L, Coffey JC et al. Sulfate-reducing bacteria colonize pouches formed for ulcerative colitis but not for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2002, 45:384–388

19. Bell AJ, Nicholls RJ, Forbes A et al. Human lymphocyte stimulation with pouchitis flora is greater than with flora from a healthy pouch but is suppressed by metronidazole. *Gut* 2004, 53:1801–1805
20. Kroesen AJ, Dullat S, Schulzke JD et al. Permanently increased mucosal permeability in patients with backwash ileitis after ileoanal pouch for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2008, 43:704–711
21. Toiyama T, Araki T, Yoshiyama S et al. The expression patterns of toll-like receptors in the ileal pouch mucosa of postoperative ulcerative colitis patients. *Surg Today* 2006, 36:287–290
22. Heuschen G, Leowardi C, Hinz U et al. Differential expression of toll-like receptor 3 and 5 in ileal pouch mucosa of ulcerative colitis patients. *Int J Colorectal Dis* 2007, 22:293–301
23. Lammers KM, Ouburg S, Morre SA et al. Combined carriership of TLR9 -1237C and CD14 -260T alleles enhances the risk for developing chronic relapsing pouchitis. *World J Gastroenterol* 2005, 11:7323–7329
24. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E et al. Decreased Paneth cell defensins and antimicrobial activity in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:18129–18134
25. Kiehne K, Brunke G, Wegner F et al. Defensin expression in chronic pouchitis in patients with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis coli. *World J Gastroenterol* 2006, 12:1056–1062
26. Hirata N, Oshitani N, Kamata N et al. Proliferation of immature plasma cells in pouchitis mucosa in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008, 14:1084–1090
27. Stallmach A, Schafer F, Hoffmann S et al. Increased state of activation of CD4 positive T cells and elevated interferon gamma production in pouchitis. *Gut* 1998, 43:499–505
28. Bulois P, Tremaine WJ, Maunoury V et al. Pouchitis is associated with mucosal imbalance between interleukin-8 and interleukin-10. *Inflamm Bowel Dis* 2000, 6:157–164
29. Patel RT, Pall AA, Adu D et al. Circulating soluble adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, 7:1037–1041
30. Chaussade S, Denizot Y, Valleur P et al. Presence of PAF-acether in stool of patients with pouch ileoanal anastomosis and pouchitis. *Gastroenterology* 1991, 100:1509–1514
31. Romano M, Cuomo A, Tuccillo C et al. Vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 are overexpressed in ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2007, 50:650–659
32. Stucchi AF, Shebani KO, Leeman SE et al. A neurokinin 1 receptor antagonist reduces an ongoing ileal pouch inflammation and the response to a subsequent inflammatory stimulus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003, 285:G1259–G1267
33. Stallmach A, Chan CC, Ecker KW et al. Comparable expression of matrix metalloproteinases 1 and 2 in pouchitis and ulcerative colitis. *Gut* 2000, 47:415–422
34. Ulisse S, Gionchetti P, D'Alo S et al. Expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinases in pouchitis: effects of probiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2691–2699
35. Schmidt C, Giese T, Ludwig B et al. Increased cytokine transcripts in pouchitis reflect the degree of inflammation but not the underlying entity. *Int J Colorectal Dis* 2006, 21:419–426
36. Tysk C, Riedesel H, Lindberg E et al. Colonic glycoproteins in monozygote twins with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991, 100:1509–1514
37. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR et al. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990, 211:622–629
38. Carter K, Di Giovine FS, Cox A et al. The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001, 121:805–811
39. Meier C, Hegazi RA, Aisenberg J et al. Innate immune receptor genetic polymorphisms in pouchitis: is NOD2/CARD15 a susceptibility factor? *Inflamm Bowel Dis* 2005, 11:965–971
40. Aisenberg J, Legnani PE, Nilubol N et al. Are pANCA, ASCA, or cytokine gene polymorphisms associated with pouchitis? Long-term follow-up in 102 ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:432–441
41. Schmidt CM, Lazenby AJ, Hendrickson RJ et al. Pre-operative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pull-through procedure. *Ann Surg* 1998, 227:654–662
42. Okon A, Dubinsky M, Vasiliauskas EA et al. Elevated platelet count before ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with the development of chronic pouchitis. *Am Surg* 2005, 71:821–826
43. Lepisto A, Karkkainen P, Jarvinen HJ. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis patients undergoing proctocolectomy and ileal pouchanal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis* 2008, 14:775–779
44. Shen B, Fazio VW, Remzi FH et al. Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, 4:81–89
45. Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M et al. Both preoperative perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-CBir1 expression in ulcerative colitis patients influence pouchitis development after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, 6:561–568
46. Achkar JP, Al-Haddad M, Lashner B et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005, 3:60–66
47. Hui T, Landers C, Vasiliauskas E et al. Serologic responses in indeterminate colitis patients before ileal pouch-anal anastomosis may determine those at risk for continuous pouch inflammation. *Dis Colon Rectum* 2005, 48:1254–1262
48. Abdelrazeq AS, Kandiyil N, Botterill ID et al. Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2008, 10:805–813
49. Hoda KM, Collins JF, Knigge KL et al. Predictors of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a retrospective review. *Dis Colon Rectum* 2008, 51:554–560
50. Freeman K, Shao Z, Remzi FH et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis: impact on occurrence of chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, 6:62–68
51. Pastrana RJ, Torres EA, Arroyo JM et al. Iron-deficiency anemia as presentation of pouchitis. *J Clin Gastroenterol* 2007, 41:41–44

52. Shen B, Achkar J-P, Lashner BA et al. Endoscopic and histologic evaluations together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology* 2001, 121:261–267
53. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010, 105:501–523
54. Shen B, Shermock KM, Fazio VW et al. A cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:2460–2467
55. Shepherd NA, Jass JR, Duval I et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1987, 40:601–607
56. Shen B, Fazio VW, Bennett AE et al. Effect of withdrawal of non-steroidal anti-inflammatory drug use in patients with the ileal pouch. *Dig Dis Sci* 2007, 52:3321–3328
57. Mann SD, Pitt J, Springall RG et al. Clostridium difficile infection— an unusual cause of refractory pouchitis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003, 46:267–270
58. Parsi MA, Shen B, Achkar JP et al. Fecal lactoferrin for diagnosis of symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology* 2004, 126:1280–1286
59. Johnson MW, Dewar DH, Ciclitira P et al. Use of fecal lactoferrin to diagnose irritable pouch syndrome: a word of caution. *Gastroenterology* 2004, 127:1647–1648
60. Johnson MW, Mastranzi S, Duffy AM et al. Faecal calprotectin: a noninvasive diagnostic tool and marker of severity in pouchitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008, 20:174–179
61. Johnson MW, Mastranzi S, Duffy AM et al. Faecal M2-pyruvate kinase: a novel, noninvasive marker of ileal pouch inflammation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009, 21:544–560.
62. Schmidt C, Hauser W, Giese T et al. Irritable pouch syndrome is associated with depressiveness and can be differentiated from pouchitis by quantification of mucosal levels of proinflammatory gene transcripts. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:1502–1508
63. Libicher M, Scharf J, Wunsch A et al. MRI of pouch-related fistulas in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy. *J Comput Assist Tomogr* 1998, 22:664–668
64. Seggerman RE, Chen MY, Waters GS et al. Radiology of ileal pouch-anal anastomosis surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2003, 180:999–1002
65. Sagar PM, Pemberton JH. Ileo-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis* 1997, 15:172–188
66. Calabrese C, Fabbri A, Gionchetti P et al. Controlled study using wireless capsule endoscopy for the evaluation of the small intestine in chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:1311–1316
67. Shen B, Remzi FH, Santisi J et al. Application of wireless capsule endoscopy to the evaluation of iron deficiency anemia in ulcerative colitis patients with ileal pouches. *J Clin Gastroenterol* 2008, 42:897–902
68. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994, 69:409–415
69. Mowschenson PM, Critchlow JF, Peppercorn MA. Ileoanal pouch operation: long-term outcome with or without diverting ileostomy. *Arch Surg* 2000, 135:463–465
70. Hurst RD, Chung TP, Rubin M et al. Implications of acute pouchitis on the long-term functional results after restorative proctocolectomy. *Inflamm Bowel Dis* 1998, 4:280–284
71. Madiba TE, Bartolo DC. Pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: incidence and therapeutic outcome. *J R Coll Surg Edinb* 2001, 46:334–337
72. Panis Y, Poupard B, Nemeth J et al. Ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's disease. *Lancet* 1996, 347:854–857
73. Shen B, Liu W, Remzi FH et al. Enterochromaffin cell hyperplasia in irritable pouch syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:2293–2300
74. Lofberg R, Liljeqvist L, Lindquist K et al. Dysplasia and DNA aneuploidy in a pelvic pouch. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1991, 34:280–284
75. Veress B, Reinholt FP, Lindquist K et al. Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: dysplasia develops in a subgroup of patients. *Gastroenterology* 1995, 109:1090–1097
76. Gullberg K, Stahlberg D, Liljeqvist L et al. Neoplastic transformation of the pelvic pouch mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997, 112:1487–1492
77. Barrett M, Schoetz D, Semple J et al. Long-term risk of neoplastic changes in ileoanal pouches in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1998, 41:A26
78. Tarroni D, Wilkinson KH, Saunders B et al. Long-term histological assessment of the ileal reservoir following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis for inflammation and dysplasia. *Dis Colon Rectum* 2002, 45:A7
79. Thompson-Fawcett MW, Marcus V, Redston M et al. Risk of dysplasia in long-term ileal pouches and pouches with chronic pouchitis. *Gastroenterology* 2001, 12:275–281
80. Herline AJ, Meisinger LL, Rusin LC et al. Is routine pouch surveillance for dysplasia indicated for ileoanal pouches? *Dis Colon Rectum* 2003, 46:156–159
81. Borjesson L, Willen R, Haboubi N et al. The risk of dysplasia and cancer in the ileal pouch mucosa after restorative proctocolectomy for ulcerative proctocolitis is low: a long-term follow-up study. *Colorectal Dis* 2004, 6:494–498
82. Tsunoda A, Talbot IC, Nicholls RJ. Incidence of dysplasia in the anorectal mucosa in patients having restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1990, 77:506–508
83. Ziv Y, Fazio VW, Sirimarco MT et al. Incidence, risk factors, and treatment of dysplasia in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1994, 37:1281–1285
84. O'Riordain MG, Fazio VW, Lavery IC et al. Incidence and natural history of dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of a five-year to ten-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2000, 43:1660–1665
85. Remzi FH, Fazio VW, Delaney CP et al. Dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of prospective evaluation after a minimum of ten years. *Dis Colon Rectum* 2003, 46:6–13
86. Thompson-Fawcett MW, Rust NA, Warren BF et al. Aneuploidy and columnar cuff surveillance after stapled ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2000, 43:408–413

87. Coull DB, Lee FD, Henderson AP et al. Risk of dysplasia in the columnar cuff after stapled restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2003, 90:72–75
88. Branco BC, Sachar DB, Heimann TM et al. Adenocarcinoma following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: review of 26 cases. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15:295–299
89. Das P, Johnson MW, Tekkis PP et al. Risk of dysplasia and adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2007, 9:15–27
90. Bannura GC, Cumsille MA, Barrera AE et al. Predictive factors of stenosis after stapled colorectal anastomosis: prospective analysis of 179 consecutive patients. *World J Surg* 2004, 28:921–925
91. Prudhomme M, Dozois RR, Godlewski G et al. Anal canal strictures after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003, 46:20–23
92. Krausz MM, Duek SD. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: twenty years follow-up in 174 patients. *Isr Med Assoc J* 2005, 7:23–27
93. Lavery IC, Tuckson WB, Easley KA. Internal anal sphincter function after total abdominal colectomy and staples ileal pouch anal anastomosis without mucosal proctectomy. *Dis Colon Rectum* 1989, 32:950–953
94. Shen B, Fazio VW, Remzi FH et al. Endoscopic balloon dilatation of ileal pouch strictures. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:2340–2347
95. Lewis WG, Kuzu A, Sagar PM et al. Stricture at the pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994, 37:120–125
96. Farouk R, Dozois RR, Pemberton JH et al. Incidence and subsequent impact of pelvic abscess after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1998, 41:1239–1243
97. Dolinsky D, Levine MS, Rubesin SE et al. Utility of contrast enema for detecting anastomotic strictures after total proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *AJR Am J Roentgenol* 2007, 189:25–29

Υποβλήθηκε 22.07.2010
Εγκρίθηκε 28.08.2010

Συστροφή σιγμοειδούς Διάγνωση και θεραπεία

M. Σταματάκος,¹ Θ. Στασινού,² Κ. Κόντζογλου³

¹Χειρουργικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Νέον Αθήναιον», Αθήνα, ²Ιατρός, ³Β' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η συστροφή του σιγμοειδούς είναι σπάνια κατάσταση. Η εγχειρητική θνητότητα έχει μειωθεί σήμερα και η μείωση αυτή πιθανότατα οφείλεται στην πρόωμη διάγνωση της νόσου, στην πρόοδο της ενδοσκοπικής αντιμετώπισής της και των χειρουργικών τεχνικών. Είναι δύσκολο να αποτυπώσουμε μία συγκεκριμένη αιτία ή παθοφυσιολογική βάση για τη νόσο αυτή, γιατί η συστροφή του σιγμοειδούς παρουσιάζεται με ποικίλη κλινική εικόνα ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, το φύλο και την ηλικία του ασθενούς. Η πρόωμη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας και γι' αυτό πρέπει να είναι γνωστοί οι προδιαθεσικοί παράγοντες και τα πρόωμα σημεία και συμπτώματα αυτής της οντότητας.

Λέξεις ευρετηρίου Συστροφή σιγμοειδούς, διάγνωση, θεραπεία.

1. Εισαγωγή

Η συστροφή του σιγμοειδούς έχει περιγραφεί από τους Αιγυπτίους, οι οποίοι αναγνώρισαν τη φυσική ιστορία της νόσου, σύμφωνα με την οποία η συστροφή είτε ανατασσόταν αυτόματα είτε το παχύ έντερο «σάπιζε». Ο Ιπποκράτης αναγνώριζε τη συστροφή του σιγμοειδούς και συνιστούσε τη χρήση υποθέτου και την εμφύσηση αέρα για

Αλληλογραφία: M. Σταματάκος, Αιγύπτου 153, 165 62 Άνω Γλυφάδα, Αθήνα
e-mail: mixalislak@gmail.com

Sigmoid volvulus Diagnosis and treatment

M. Stamatakos,¹ Th. Stasinou,² K. Kontzoglou³

¹Department of Surgery, "New Athineon" Hospital, Athens, ²Medical Doctor, ³2nd Department of Propaedeutic Surgery, Medical School, University of Athens, "Laikon" General Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Sigmoid volvulus is a rare condition. The operative mortality has decreased; this decrease is probably due to the early recognition of the volvulus, to the progress of the endoscopic decompression and to the advances of the surgical techniques. As this condition appears with variable clinical features depending upon the geographic area, the gender and the age of the patient, it is very difficult to define a particular cause or pathophysiological basis for the sigmoid volvulus. Early recognition is essential and therefore the doctor should be aware of the predisposing factors and the early signs and symptoms of this entity.

Key words Sigmoid volvulus, diagnosis, treatment.

τη λύση της απόφραξης.^{1,2} Σήμερα, η συστροφή του σιγμοειδούς είναι η τρίτη σε συχνότητα αιτία απόφραξης του παχέος εντέρου στις ΗΠΑ μετά τον καρκίνο και την εκκολπωματίτιδα, και αριθμεί 2-5% των περιπτώσεων απόφραξης του παχέος εντέρου.^{1,3} Η συστροφή κατατάσσεται ως το συνηθέστερο αίτιο κατώτερης εντερικής απόφραξης στη Δυτική Βραζιλία, στη Βολιβία και τη Βόρεια Αργεντινή.^{4,5}

Corresponding author: M. Stamatakos, 153 Aigyptou street, GR-165 62 Ano Glyfada, Athens, Greece
e-mail: mixalislak@gmail.com

Παγκοσμίως, η συστροφή του σιγμοειδούς αναφέρεται κυρίως σε νέους, υγιείς άντρες με αναλογία αντρών-γυναικών 2:1.⁶⁻⁸ Σε Αφρική, Ινδία, Ιράν, Πακιστάν, Βραζιλία και Ανατολική Ευρώπη, η συστροφή απαντάται σε άντρες μέσης ηλικίας 40 με 51 ετών, ενώ στις ΗΠΑ, το Ηνωμένο Βασίλειο και το Ισραήλ, η μέση ηλικία των ασθενών είναι 62, 67 και 75 έτη αντίστοιχα.⁹

2. Αιτιολογία και παθοφυσιολογία

Η αιτία της συστροφής είναι πολυπαραγοντική, ενώ το μήκος του παχέος εντέρου είναι ένας σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας. Η έλικα θα πρέπει να έχει επαρκές μήκος, ενώ το μεσόκολο θα πρέπει να είναι μακρύ και πολύ στενό στην τοιχωματική του πρόσφυση, γιατί τότε τα δύο άκρα της έλικας μπορούν να έρθουν όσο το δυνατόν πιο κοντά και να πραγματοποιηθεί η συστροφή. Πιο πρόσφατες έρευνες¹⁰ καταγράφουν τις ανατομικές μετρήσεις του σιγμοειδούς εντέρου σε 70 Ινδούς.¹⁰ Οι μετρήσεις έδειξαν ότι το σιγμοειδικό μεσόκολο στον άντρα είναι δολιχομεσόκολο (πιο μακρύ παρά φαρδύ), ενώ το γυναικείο μεσόκολο είναι βραχυμεσόκολο (πιο φαρδύ παρά μακρύ). Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι η στενότερη ρίζα του μεσόκολου, με μεγαλύτερο κάθετο μήκος, στο ανδρικό σιγμοειδές έντερο κάνει τους άντρες πιο επιρρεπείς σε συστροφή του σιγμοειδούς και ίσως σε αυτό να οφείλεται η χαμηλότερη επίπτωση της σιγμοειδικής συστροφής στις γυναίκες.¹⁰

Επιπρόσθετα, από τις διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα, το μήκος του παχέος εντέρου επηρεάζεται και από διαιτητικούς παράγοντες και συγκεκριμένα μια πλούσια σε φυτικές ίνες δίαιτα μπορεί να συντελέσει σε μακρύ πλεονάζον παχύ έντερο. Σε περιοχές της Ινδίας όπου η συστροφή του σιγμοειδούς είναι συχνή, οι ομάδες υψηλού κινδύνου συνήθως ακολουθούν δίαιτα υψηλού περιεχομένου σε φυτικές ίνες.¹¹ Περισσότερα στοιχεία προέρχονται από την αλλαγή της επίπτωσης της συστροφής, η οποία παρατηρήθηκε στη Νορβηγία κατά τη διάρκεια του 2ου Παγκοσμίου Πολέμου. Η διαπιστωμένη αύξηση στον αριθμό των ασθενών, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν για συστροφή σιγ-

μοειδούς, συνέπεσε με τη στροφή προς αυξημένη διαιτητική πρόσληψη φυτικών ινών.^{9,12}

Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες που κατέχουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της συστροφής του σιγμοειδούς είναι: η χρόνια δυσκοιλιότητα, συστηματικές και τοπικές νευρολογικές νόσοι, οι συμφύσεις, η εγκυμοσύνη, οι τοξίνες, το megacolon και μεταβολικά νοσήματα.^{9,13-15}

Η συστροφή του σιγμοειδούς είναι συνήθης σε άτομα που διαβιούν στο μεγάλο υψόμετρο των Άνδεων.^{16,17} Στις μελέτες, οι ασθενείς ήταν ιθαγενείς των Άνδεων και από τους 230 οι 111 (48%) ήταν μεταξύ 40 και 60 ετών, η αναλογία ανδρών-γυναικών ήταν 4,5:1 και το 54% αυτών προέρχονταν από αγροτικές περιοχές με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Ο Frisancho¹⁷ πρότεινε τον όρο «μεγάκολο του μεγάλου υψόμετρου». Υποτίθεται πως η ασυνήθως αυξημένη επίπτωση της νόσου στην περιοχή είναι δευτερογενής λόγω της αυξημένης ενδοαυλικής πίεσης που παρατηρείται σε υψόμετρα των 13.000 ποδών. Τα αέρια που παράγονται στον αυλό του εντέρου (διοξείδιο του άνθρακα, μεθάνιο και υδρογόνο) μπορεί να συντελούν στη χρόνια διάταση ενός επιμηκυμένου σιγμοειδούς εντέρου σε επιρρεπή άτομα, αλλά απαιτούνται πιο εμπειριστατωμένες έρευνες αξιολόγησης της ενδοαυλικής πίεσης για την επιβεβαίωση της υπόθεσης αυτής.

Η συστροφή του σιγμοειδούς είναι ενδημική σε περιοχές όπου επικρατεί η Αμερικανική τρυπανοσωμίαση ή Νόσος Chagas. Μία τέτοια περιοχή είναι το Sao Paolo της Βραζιλίας. Σε μελέτη 365 ασθενών με νόσο Chagas, στο 26,9% αυτών αναπτύχθηκε συστροφή.^{18,19} Ο υποκείμενος μηχανισμός της συστροφής στα προσβεβλημένα άτομα θεωρείται πως είναι η απώλεια των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νευρώνων στα υποβλεννογόνια και μυεντερικά πλέγματα του παχέος εντέρου.²⁰ Η απώλεια των νευρώνων οδηγεί σε διαταραχές της κινητικότητας και ανάπτυξη megacolon. Κατά την εξέλιξη της νόσου, το παχύ έντερο αυξάνει σε διάμετρο και σε μήκος, με πάχυνση του εντερικού τοιχώματος και δυσκοιλιότητα. Αυτές οι ανατομικές και παθοφυσιολογικές διαταραχές, οι οποίες κυριαρχούν στο σιγμοειδές, είναι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη συστροφής.

Οι επακόλουθες αλλοιώσεις του τοιχώματος του εντέρου είναι οι ίδιες, ανεξάρτητα από την αιτία της συστροφής. Η στροφή του μεσόκολου μπορεί να είναι κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού ή κατά την αντίθετη φορά. Διαφόρου βαθμού στροφή γύρω από τον άξονα του μεσεντερίου από 180° έως 360° μπορεί να προκαλέσει απόφραξη κλειστής έλικας.⁹ Ο έντονος περισταλισμός στη συνέχεια ωθεί το περιεχόμενο του αυλού σε αυτή την κλειστή έλικα και η ενδοαυλική πίεση και η τάση του μεσεντερίου αυξάνονται μαζί με την προοδευτική κοιλιακή διάταση. Καθώς η ενδοαυλική πίεση αυξάνει πάνω από τη διαστολική φλεβική πίεση και η συστροφή του μεσεντερίου μειώνει την παροχή του αίματος, η γάγγραινα ακολουθεί. Τα τρία διαφορετικά σημεία όπου μπορεί να αναπτυχθεί γάγγραινα είναι: (α) ο αυχένος της συστροφής, (β) η συνεστραμμένη σιγμοειδική έλικα και (γ) το κατώτερο τμήμα του κατιόντος εντέρου και το ανώτερο τμήμα του ορθού, από παλίνδρομη μεσεντέριο θρόμβωση.⁹ Η διάτρηση του σιγμοειδούς είναι ασυνήθης γιατί το πεπαχυσμένο τοίχωμά του είναι ικανό να αντέξει υψηλές πιέσεις. Εάν η ειλεοτυφλική βαλβίδα είναι επαρκής, θα προκύψει απόφραξη τύπου διπλής κλειστής έλικας με πιθανή τη διάτρηση του λεπτότερου τοιχώματος του τυφλού.

3. Κλινική εικόνα

Η συστροφή του σιγμοειδούς μπορεί να είναι οξεία ή χρονία με εξάρσεις και υφέσεις. Η ποικίλη παρουσίαση της νόσου είναι πιθανώς ανάλογη με το βαθμό της συστροφής. Δεν έχει γίνει κάποιος συσχετισμός μεταξύ της φύσης της νόσου (οξεία ή χρονία) και τον κίνδυνο εμφάνισης γάγγραινας του παχέος εντέρου. Η διάρκεια των σημείων και των συμπτωμάτων, πριν την εμφάνιση της νόσου, ποικίλλει και αυτή από ώρες μέχρι και ημέρες.^{9,21}

Η τριάδα κοιλιακού άλγους, διάτασης και δυσκοιλιότητας είναι ο κυρίαρχος συνδυασμός των σημείων και συμπτωμάτων που απαντώνται, ενώ το 40–60% των ασθενών έχουν ιστορικό προηγούμενων προσβολών. Ο έμετος είναι λιγότερο συχνό σύμπτωμα. Τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης συνήθως περιλαμβάνουν διατεταμένη

και μετεωρισμένη, κυρίως άνω κοιλία. Το διατεταμένο παχύ έντερο μπορεί να είναι ψηλαφητό ή ορατό κατά την εξέταση.⁹ Οι εντερικοί ήχοι δεν είναι διαγνωστικοί και μπορεί να είναι αυξημένοι ή μειωμένοι. Το ορθό είναι κενό κατά τη δακτυλική εξέταση, ενώ η παρουσία κοπράνων σε αυτό καθιστά αμφίβολη τη διάγνωση της συστροφής. Η παρουσία αίματος κατά τη δακτυλική εξέταση εγείρει την υποψία ισχαιμίας ή νέκρωσης του εντέρου. Η κοιλία συνήθως δεν παρουσιάζει ευαισθησία κατά την ψηλάφηση. Η παρουσία πυρετού, ταχυκαρδίας, υπότασης, τοξικής όψης του ασθενούς ή κοιλιακής ευαισθησίας κατά την ψηλάφηση, είναι ύποπτα σημεία για το ενδεχόμενο ανάπτυξης γάγγραινας. Οι περισσότεροι ασθενείς προσέρχονται για ιατρική βοήθεια πριν την ανάπτυξη γάγγραινας. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι το άλγος μπορεί να μην εκλύεται σε ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με νευρολογικά προβλήματα.^{22–24}

4. Διάγνωση

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας σε ορθία θέση είναι διαγνωστική. Τα ακτινολογικά ευρήματα στη συστροφή σιγμοειδούς περιλαμβάνουν την εικόνα παραμόρφωσης δίκην «κεκαμμένης σαμπρέλας» ή «κόκκου καφέ», η οποία αναδύεται από το κάτω αριστερό τεταρτημόριο.^{25–27} Η παρουσία αέρα στο ορθό είναι ασυνήθης. Το σημείο της «κεκαμμένης σαμπρέλας» αναφέρεται σε μεγάλη συλλογή αέρα μέσα σε κόλον χωρίς κολικές κυψέλες, που εκτείνεται από την πύελο μέχρι το άνω δεξί τεταρτημόριο ως το ύψος του διαφράγματος.

Η απεικόνιση με σκιαγραφικό δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, όταν αυτή είναι προφανής από την απλή ακτινογραφία. Ειδικά η προώθηση του βαρίου πέραν από το σημείο της συστροφής μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση. Κατά την απεικόνιση με σκιαγραφικό περιγράφονται συνήθως το σημείο του «ράμφος πτηνού». Παρόλο ότι η απλή ακτινογραφία είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση, διάφοροι περιορισμοί μπορούν να περιορίσουν τη χρησιμότητά της. Διαγνωστικές δυσκολίες μπορεί να προκύψουν εάν ο βαθμός της κεντρικής διάτασης είναι εκσεσημασμένος και δεν μπορεί να αναγνωριστεί η σιγμοειδική έλικα.^{25,28,29}

Δύσκολη μπορεί να είναι η αναγνώριση της σιγμοειδικής έλικας και όταν υπάρχει μεγάλη ποσότητα υγρών και μικρή ποσότητα αέρα, που να οδηγούν σε κακή σκιαγράφιση του σιγμοειδούς εντέρου.^{29,30} Συστροφή σιγμοειδούς μπορούν να μιμηθούν η συστροφή του δεξιού κόλου, η απόφραξη κλειστής έλικας του λεπτού εντέρου και η σιγμοειδική συστροφή επιπλεγμένη με περιτονίτιδα. Σε περιπτώσεις όπου η διάγνωση είναι υπό αμφισβήτηση, η αξονική τομογραφία μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εναλλακτικό εργαλείο. Η αξονική τομογραφία μπορεί να χρησιμεύσει στην ανίχνευση της αιτίας και του σημείου της απόφραξης, που θα μπορούσε να προέρχεται από άλλες παθολογικές καταστάσεις, καθώς και στην ανάδειξη ισχαιμίας προερχόμενης από το στραγγαλισμό του εντέρου.^{30,31}

Η ενδοσκόπηση είναι διαγνωστική και θεραπευτική. Τα ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνουν την απόφραξη, συνήθως 20–30 cm από τον πρωκτικό δακτύλιο. Ο βλεννογόνος μπορεί να φαίνεται υγιής ή να επικρατούν σημεία ισχαιμίας αυτού με συμφόρηση και μενεξεδί χρώμα. Η παρουσία σκούρων κηλίδων και αίματος υποδεικνύουν την ύπαρξη νέκρωσης.^{32,33}

5. Αντιμετώπιση

Σε υποψία συστροφής, η έγκαιρη επέμβαση είναι απαραίτητη γιατί ο θάνατος μπορεί να προκύψει ακόμα και μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των σημείων και συμπτωμάτων. Η θνησιμότητα της σιγμοειδικής συστροφής κυμαίνεται μεταξύ 14% και 21%, ενώ αν η συστροφή επιπλακεί με γάγγραινα, τότε η θνησιμότητα ανέρχεται στο 52,8%.⁹ Η πρόγνωση των ασθενών στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι καλύτερη εξαιτίας της νεότερης ηλικίας και των λιγότερων, σχετικά, συνυπαρχόντων ιατρικών προβλημάτων της ομάδας αυτής των ασθενών. Μια άλλη πιθανή εξήγηση για τα καλύτερα αποτελέσματα στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι το ότι η νόσος είναι πλέον συνήθης και η σωστή διάγνωση γίνεται έγκαιρα. Σε περιοχές όπου η νόσος δεν είναι συνήθης, η διάγνωση της συστροφής συχνά διαφεύγει και οι ασθενείς όχι σπάνια καταλήγουν να θεραπεύονται λόγω πιθανού αποφρακτικού νεοπλάσματος.

Η αντιμετώπιση της συστροφής του σιγμοειδούς συμπεριλαμβάνει την ανακούφιση/λύση της απόφραξης αλλά και την πρόληψη των υποτροπών.¹² Η θεραπευτική προσέγγιση δυνατόν να είναι χειρουργική, συντηρητική ή ενδοσκοπική ανάλογα με τη βιωσιμότητα του εντέρου.

Η σιγμοειδοσκόπηση με ενδοσκοπική αποσυμπίεση θεωρείται θεραπεία εκλογής, όταν το έντερο είναι βιώσιμο. Περιγράφηκε πρώτη φορά το 1947³⁴ και πρόσφατες μεγάλες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητά της.^{35,36} Η ιδέα της χρήσης ενός σωλήνα για αποσυμπίεση είναι γνωστή από το 1859, όταν ο Gay ανακάλυψε πως κατά τη διενέργεια αυτοψίας σε ασθενή με συστροφή του σιγμοειδούς, ένας πρωκτικός σωλήνας άδειαζε το έντερο από το περιεχόμενό του και το κόλον «ίσιωνε» αυτόματα.³⁷ Με τον ασθενή σε αριστερή πλάγια θέση, το άκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο προωθείται ως το σημείο της συστροφής. Στη συνέχεια, ένας πρωκτικός σωλήνας 40 cm, αφού λιπανθεί επαρκώς, εισάγεται πέραν του σημείου της απόφραξης. Μετά τη διαδικασία είναι απαραίτητη η λήψη ακτινογραφιών σε όρθια θέση για να επιβεβαιωθεί η μείωση του αέρα υποδιαφραγματικά. Μετά από αυτή τη διαδικασία, ο πρωκτικός σωλήνας πρέπει να παραμείνει στην ίδια θέση για 24–72 ώρες.

Οι περισσότερες αποφράξεις προκύπτουν εντός της απόστασης στην οποία μπορεί να διεισδύσει το όργανο και έχουν επιτυχώς λυθεί στο 70–90% των περιπτώσεων.⁹ Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και το εύκαμπτο ενδοσκόπιο. Οι Friedman et al τονίζουν ότι η ενδοσκόπηση με το εύκαμπτο ενδοσκόπιο μπορεί να έχει περισσότερα πλεονεκτήματα από ό,τι με το άκαμπτο, επειδή το εύκαμπτο ενδοσκόπιο μπορεί να φτάσει σε υψηλότερα σημεία της συστροφής. Η ενδοσκοπική ανάταξη έχει επιπλοκές σε λιγότερο από 1% των περιπτώσεων και επομένως είναι μια αποδεκτή θεραπευτική επιλογή.³⁸

Οποιαδήποτε επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς πρέπει να εγείρει την υποψία διάτρησης. Σε αυτή τη περίπτωση πρέπει να εξετασθεί σοβαρά η διενέργεια άμεσης διερευνητικής λαπαροτομίας. Ο κίνδυνος επιπλοκών μπορεί να μειωθεί με τη χρήση μαλακού σωλήνα, με την καλή ορατότητα του σημείου της συστροφής και την

καλή τεχνική με την αποφυγή βίαιων κινήσεων. Εάν επέλθει αιματηρή κένωση μετά την εφαρμογή της τεχνικής, τότε η λαπαροτομία είναι υποχρεωτική.

Το ποσοστό υποτροπής μετά από ενδοσκοπική ανάταξη μπορεί να φτάσει το 40–70% και, λόγω αυτών των υψηλών ποσοστών υποτροπής, οι περισσότεροι συγγραφείς συνιστούν τη σιγμοειδική εκτομή μετά την επιτυχή αποσυμπίεση.^{39,40} Νεότερες, μη επεμβατικές τεχνικές, όπως η διαδερμική ενδοσκοπική σιγμοειδοπηξία, μπορεί να αποτελούν εναλλακτικές επιλογές σε ασθενείς για τους οποίους το χειρουργείο δεν αποτελεί ασφαλή επιλογή.^{41,42} Η τεχνική της ενδοσκοπικής σιγμοειδοπηξίας έχει χρησιμοποιηθεί αντί της χειρουργικής εκτομής σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για χειρουργική επέμβαση.⁴³

Ενδείξεις για επείγουσα λαπαροτομία αποτελούν τα σημεία διάτρησης ή νέκρωσης του εντέρου ή η αποτυχημένη τεχνική. Αν το έντερο μετά την αποσυμπίεση είναι βιώσιμο, τότε το θεραπευτικό πλάνο περιλαμβάνει είτε προφυλακτική χειρουργική επέμβαση είτε μελλοντική ενδοσκοπική αποσυμπίεση. Κριτήρια για τη λήψη απόφασης πρέπει να είναι η ηλικία του ασθενούς και οι συνυπάρχουσες παθήσεις. Υπάρχουν συγγραφείς που αναφέρουν ότι σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών, η χειρουργική εκτομή πρέπει να αναβληθεί μέχρι το 2ο επεισόδιο συστροφής,⁴⁴ ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι η επιλογή της χειρουργικής αντιμετώπισης πρέπει να γίνεται όχι μόνο βάσει της ηλικίας του ασθενούς, αλλά και σύμφωνα με τη συνολική κατάσταση της υγείας του κάθε ατόμου,⁴⁵ δηλαδή, οι ασθενείς άνω των 70 ετών οι οποίοι βρίσκονται σε καλή κατάσταση υγείας δεν ωφελούνται μόνο με τη συντηρητική αντιμετώπιση και ότι θα έπρεπε και αυτοί να υποβληθούν από νωρίς σε χειρουργική επέμβαση. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου οι ασθενείς είναι νεότεροι χωρίς συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις, έχει δειχθεί ότι η συντηρητική προσέγγιση είναι κατάλληλη και έχει χαμηλή θνητότητα.

Η χειρουργική επέμβαση που θα επιλεγεί, είτε ανοιχτή είτε λαπαροσκοπική, μπορεί να επιπλέξει περαιτέρω τη διαχείριση αυτών των ασθενών υψηλού κινδύνου.^{46,47} Σε περίπτωση εκτομής του

σιγμοειδούς συστήνουν τις παραδοσιακές τεχνικές της κολοστομίας με βλεννώδες συρίγγιο ή την τεχνική Hartmann,⁹ είτε την απευθείας αναστόμωση των κολοβωμάτων μετά τη σιγμοειδεκτομή.⁴⁸ Όμως, η γενική κατάσταση του ασθενούς και οι συνυπάρχουσες νοσηρές καταστάσεις θα καθορίσουν την έκβαση του αποτελέσματος, ανεξάρτητα από την επιλογή της χειρουργικής τεχνικής.^{49,50}

Μία σπάνια αλλά επικίνδυνη ιδιαιτερότητα είναι η εμφάνιση συστροφής σιγμοειδούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η επίπτωση της εντερικής απόφραξης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κυμαίνεται ευρέως από 1:1500 μέχρι 1:66.431 εγκυμοσύνες. Το 44% των αποφράξεων στην εγκυμοσύνη αφορά στο σιγμοειδές έντερο.⁹ Η πολυτοκία ίσως να προδιαθέτει σε ανάπτυξη συστροφής και μάλλον οφείλεται στη μυϊκή χαλάρωση του κοιλιακού τοιχώματος.^{51,52}

Οι περισσότερες περιπτώσεις συστροφής εμφανίζονται κατά το χρόνο όπου η κοιλία είναι διατεταμένη από την εγκυμονούσα μήτρα. Γενικά, η εγκυμοσύνη είναι ένας επιβαρυντικός παράγοντας επειδή η διογκωμένη μήτρα ωθεί ένα πλεονάζον ή αφύσικα μακρύ σιγμοειδικό έντερο να εξέλθει από την πύελο και να στραφεί γύρω από το σημείο συγκράτησής του στο πλάγιο τοίχωμα της πυέλου. Η συστροφή στην εγκυμοσύνη μπορεί να είναι από 135° μέχρι 800° με μεγαλύτερη συχνότητα συστροφής κατά την αντίστροφη φορά των δεικτών του ρολογιού.⁹

Η διάγνωση της σιγμοειδικής συστροφής στην εγκυμοσύνη συχνά καθυστερεί και ο μέσος χρόνος από την εισαγωγή μέχρι τη λαπαροτομία είναι περίπου 48 ώρες. Αυτό πιθανότητα οφείλεται στο ότι η εγκυμοσύνη επισκιάζει την κλινική εικόνα της συστροφής, αφού ο κοιλιακός πόνος, η ναυτία και η λευκοκυττάρωση μπορεί να προκύψουν και κατά τη φυσιολογική εγκυμοσύνη.^{53,54} Ένας ακόμα παράγοντας είναι ο διαταγμός ως προς την πραγματοποίηση ακτινολογικών εξετάσεων σε εγκυμονούσες γυναίκες.

Συστροφή πρέπει να υποπτευόμαστε όταν μία έγκυος γυναίκα παρουσιάζεται με την κλινική τριάδα του κοιλιακού άλγους, της διάτασης και της δυσκοιλιότητας. Το ιστορικό της ασθενούς

μπορεί να αποκαλύψει διαφόρου βαθμού δυσκολιότητα για αρκετές μέρες. Αυτή ακολουθείται από κοιλιακό άλγος, το οποίο μπορεί να είναι κωλικοειδές και να αυξάνεται σε ένταση. Ανάλογα με τη θέση της συστροφής μπορεί ή όχι να προκύψει και έμετος. Η συστροφή του λεπτού εντέρου συνήθως προκαλεί πρώιμο έμετο. Η συστροφή του παχέος εντέρου θα οδηγήσει σε έμετο αλλά σε πιο προχωρημένο στάδιο.

Η έγκαιρη διαχείριση της συστροφής του σιγμοειδούς είναι απαραίτητη και ξεκινά με την αναπλήρωση των υγρών και των ηλεκτρολυτών, και τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης. Ταυτόχρονα, οι χειρουργοί πρέπει να είναι έτοιμοι να επέμβουν, αφού στραγγαλισμός του εντέρου θα απαιτήσει χειρουργική αντιμετώπιση.

Όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις περιτονίτιδας κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η αντιμετώπιση είναι μη επεμβατική και συνίσταται σε αποσυμπίεση και λύση της συστροφής του εντέρου με πρωκτικό σωλήνα. Αυτό μπορεί να επαναληφθεί σε επεισόδια υποτροπής μέχρι και το δεύτερο τρίμηνο, οπότε και συνιστάται η σιγμοειδική κολεκτομή. Η χειρουργική επέμβαση συνήθως αναβάλλεται εάν είναι δυνατόν μέχρι το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, γιατί οι χειρουργικές επεμβάσεις κα-

τά το χρόνο αυτό συνδέονται με μικρότερα ποσοστά αποβολής.⁵⁵

Αυτό το πλεονέκτημα υποβαθμίζεται από τα υψηλά ποσοστά υποτροπής κατά τη συντηρητική αντιμετώπιση. Σε παρουσία μη βιώσιμου εντέρου ή ανεπιτυχή λύση της συστροφής, η σιγμοειδική εκτομή και η τεχνική κατά Hartmann συνιστώνται ανεξαρτήτως της ηλικίας κύησης.

Αν και η συστροφή του σιγμοειδούς είναι ασυνήθης κατά την εγκυμοσύνη, είναι μία κατάσταση η οποία εκθέτει τη μητέρα και το έμβρυο σε σημαντικό κίνδυνο. Σε δυο μελέτες η μητρική και η εμβρυϊκή θνησιμότητα ήταν 21% και 50% αντίστοιχα.^{54,55}

Η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση αποτελούν κλειδιά στη μείωση της θνησιμότητας. Αν και η χειρουργική αντιμετώπιση συνιστάται στις περισσότερες περιπτώσεις, υπάρχουν ορισμένες αναφορές περιστατικών όπου και η συντηρητική θεραπεία υπήρξε επιτυχής.⁵⁵

6. Συμπέρασμα

Η συστροφή του σιγμοειδούς είναι μια ύπουλη πάθηση η οποία, αν και σπάνια, μπορεί να προκαλέσει καταστάσεις που θέτουν σε κίνδυνο την ίδια τη ζωή του ασθενούς, αν δε διαγνωσθεί έγκαιρα και σωστά.

Βιβλιογραφία

1. Mangiante EC, Croce MA, Fabian TC et al. Sigmoid volvulus: a four-decade experience. *Am Surg* 1989, 55:41-44
2. Chadwick J, Mann WN. *The medical works of Hippocrates*. Springfield 7, Charles C. Thomas, 1967
3. Wuepper KD, Otteman MG, Stahlgren LH. An appraisal of the operative and nonoperative treatment of sigmoid volvulus. *Surg Gynecol Obstet* 1966, 122:84-88
4. Marco Vargas P, Emilio Vera P et al. Volvulo del sigmoides: resultados inmediatos en su manejo. *Rev Chil Cir* 1991, 43:58-61
5. De Oliveira M. Obstrucao intestinal volvo do sigmoide: estudio de 101 casos. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1963, 18:469-479
6. Ton MN, Ruzal-Shapiro C, Stolar C et al. Recurrent sigmoid volvulus in a sixteen-year-old boy: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2004, 39:1434-1436
7. Salas S, Angel CA, Salas N et al. Sigmoid volvulus in children and adolescents. *J Am Coll Surg* 2000, 190:717-723
8. Smith SD, Golladay ES, Wagner C et al. Sigmoid volvulus in childhood. *South Med J* 1990, 83:778-781
9. Lal SK, Morgenstern R, Vinjirayer EP et al. Sigmoid volvulus an update. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006, 16:175-187
10. Bhatnagar BN, Sharma CL, Gupta SN et al. Study on the anatomical dimensions of the human sigmoid colon. *Clin Anat* 2004, 17:236-243
11. Andersen DA. Volvulus in Western India: a clinical study of 40 cases, with particular reference to the conservative treatment of pelvic colon volvulus. *Br J Surg* 1956, 44:132-143
12. Madiba TE, Thomson SR. The management of sigmoid volvulus. *J R Coll Surg Edinb* 2000, 45:74-80
13. Friedman JD, Odland MD, Bubrick MP. Experience with colonic volvulus. *Dis Colon Rectum* 1989, 32:409-416
14. Berenyl MR, Schwartz GS. Mesosigmoid syndrome in diabetes and neurologic disease: review of 13 cases. *Am J Gastroenterol* 1967, 47:310-320
15. Shepherd JJ. The epidemiology and clinical presentation of sigmoid volvulus. *Br J Surg* 1969, 56:353-359

16. Asbun HJ, Castellanos H, Balderrama B et al. Sigmoid volvulus in the high altitude of the Andes. Review of 230 cases. *Dis Colon Rectum* 1992, 35:350–353
17. Frisancho D. *Dolicomegasigmoides volvulato*. Presented at the VIII Latin American Colorectal Meeting. Montevideo, Uruguay, January 1981
18. Habr-Gama A, Haddad J, Simonsen O et al. Volvulus of the sigmoid colon in Brazil: a report of 230 cases. *Dis Colon Rectum* 1976, 19:314–320
19. Habr-Gama A, Haddad J, Montenegro ES et al. Volvulus of the sigmoid: etiology, physiopathology and treatment. Considerations of 190 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1973, 28:112–120
20. Kirchhoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease). *Gastroenterol Clin North Am* 1996, 25:517–533
21. Anderson JR, Lee D. The management of acute sigmoid volvulus. *Br J Surg* 1981, 68:117–120
22. Bonis PAL, Hodin RA. *Sigmoid volvulus*. UpToDate Online 13. 2 Apr 2005. Available at: www.uptodate.com
23. Peoples JB, McCafferty JC, Scher KS. Operative therapy for sigmoid volvulus: identification of risk factors affecting outcome. *Dis Colon Rectum* 1990, 33:643–646
24. Avots-Avotins KV, Waugh DE. Colon volvulus and the geriatric patient. *Surg Clin North Am* 1982, 62:249–260
25. Khan A, MacDonald S. Sigmoid Volvulus Imaging. eMedicine Specialties > Radiology > Gastrointestinal 2009
26. Wai CT, Lau G, Khor CJ. Clinics in diagnostic imaging (105): Sigmoid volvulus causing intestinal obstruction, with successful endoscopic decompression. *Singapore Med J* 2005, 46:483–487
27. Lee YS, Lee WJ. Coffee-bean sign. *CMAJ* 2008, 178:1657
28. Pointner R, Glaser K. Colonoscopic treatment of sigmoid volvulus. *Surg Endosc* 1989, 3:61–62
29. Khan AN, Howat J. *Sigmoid volvulus*. eMedicine 2004. www.emedicine.com
30. Levisky J, Den E, DuBrow R et al. CT Findings of Sigmoid Volvulus. *AJR* 2010, 194:136–143
31. Moore C, Corl F, Fishman E. CT of Cecal Volvulus. Unraveling the Image. *AJR* 2001, 177:95–98
32. Turan M, Sen M, Karadayi K et al. Our sigmoid colon volvulus experience and benefits of colonoscope in detortion process. *Rev Esp Enferm Dig* 2004, 96:32–35
33. Ballantyne GH. Review of sigmoid volvulus: history and results of treatment. *Dis Colon Rectum* 1982, 25:494–501
34. Bruussaard C. Volvulus of the sigmoid colon and its treatment. *Surgery* 1947, 22:466–478
35. Wai CT, Lau G, Khor CJL. Clinics in diagnostic imaging. *Singapore Med J* 2005, 46:483
36. Oncü M, Piskin B, Calik A et al. Volvulus of the sigmoid colon. *S Afr J Surg* 1991, 29:48–49
37. Gay S. Fatal obstruction from twisting of the mesocolon. *Trans Pathol Soc London* 1859, 10:15–154
38. Friedman JD, Odland MD, Bubrick MP. Experience with colonic volvulus. *Dis Colon Rectum* 1989, 32:409–416
39. Chiulli RA, Swankowski TM. Sigmoid volvulus treated with endoscopic sigmoidopexy. *Gastrointest Endosc* 1993, 39:194–196
40. Ballantyne GH. Volvulus of the colon. In: Fazio VW (ed) *Current therapy in colon and rectal surgery*. Toronto 7, BC Decker, 1990:254–265
41. Baraza W, Brown S, McAlindon M et al. Percutaneous endoscopic sigmoidopexy: a cost-effective means of treating sigmoid volvulus in Sub-Saharan Africa? *East Afr Med J* 2007, 84:1–2
42. Pinedo G, Kirberg A. Percutaneous endoscopic sigmoidopexy in sigmoid volvulus with T-fasteners: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2001, 44:1867–1869
43. Gallagher HJ, Aitken D, Chapman A et al. Endoscopic T-bar sigmoidopexy: a novel and effective treatment of sigmoid volvulus. *Colorectal Dis* 2000, 2:68
44. Arnold GJ, Nance FC. Volvulus of the sigmoid colon. *Ann Surg* 1973, 177:527–537
45. Armstrong DN, Ballantyne GH. Laparoscopic treatment of volvulus of the colon. In: Ballantyne GH, Leahy PH, Modlin PF (eds) *Laparoscopic surgery*. Philadelphia 7, WB Saunders, 1994:301–316
46. Ghariani B, Houissa H, Sebai F. Management of sigmoid volvulus. *Tunis Med* 2010, 88:163–167
47. Takayama S, Takeyama H. Colonoscopy assisted laparoscopic sigmoidectomy: a case report. *Cases J* 2009, 2:6714
48. Coban S, Yilmaz M, Terzi A et al. Resection and primary anastomosis with or without modified blow-hole colostomy for sigmoid volvulus. *WJG* 2008, 14:5590–5594
49. Frizelle FA, Wolff BG. Colonic volvulus. *Adv Surg* 1996, 29:131–139
50. Dudley HA, Racliffe AG, McGeehan D. Intraoperative irrigation of the colon to permit primary anastomosis. *Br J Surg* 1980, 67:80–81
51. Kohn SG, Briele HA, Douglas LH. Volvulus complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1944, 48:398–404
52. De U, De KK. Sigmoid volvulus complicating pregnancy. *Indian J Med Sci* 2005, 59:317–319
53. Perdue PW, Johnson Jr HW, Stafford PW. Intestinal obstruction complicating pregnancy. *Am J Surg* 1992, 164:384–388
54. Kulusari A, Kurdoglu M, Adali E et al. Sigmoid volvulus in pregnancy and puerperium: a case series. *Cases J* 2009, 2:9275
55. Alshawi JS. Recurrent sigmoid volvulus in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2005, 48:1811–1813

Υποβλήθηκε 17.06.2010

Εγκρίθηκε 10.07.2010

Πρωτεϊνική σύνδεση των φαρμάκων Κλινικές επιπτώσεις

A. Κώτσιου,¹ Χρ. Τεσσερομάτη²

¹Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αρεταίειο», ²Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η σύνδεση των φαρμάκων με πρωτεΐνες αίματος και ιστών είναι καθοριστική για το μεταβολισμό, την απέκκριση, τη φαρμακολογική δράση και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας. Οι κυριότερες πρωτεΐνες του πλάσματος στις οποίες προσδένονται τα φάρμακα είναι η λευκοματίνη, η α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και οι λιποπρωτεΐνες. Η λευκοματίνη έχει μεγάλη συγγένεια με όξινα μόρια, η α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη με βασικά μόρια και οι λιποπρωτεΐνες με λιπόφιλα καθώς και βασικά μόρια. Η παρουσία εξωγενών και ενδογενών ουσιών επηρεάζει τη σύνδεση των φαρμάκων τόσο στο πλάσμα, όσο και στους ιστούς. Η παρουσία νόσου επηρεάζει την πρωτεϊνική σύνδεση είτε λόγω πτώσης των επιπέδων λευκοματίνης και α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης είτε μέσω άλλων ενδογενών ουσιών και συνθηκών. Το stress οδηγεί σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids, FFA), τα οποία καταλαμβάνουν ανταγωνιστικά θέσεις σύνδεσης στη λευκοματίνη. Δυνητικές κλινικές συνέπειες αναμένονται όταν ένα φάρμακο μπορεί να εκτοπίζει κάποιο άλλο από τις θέσεις σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες, π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή όξινα αντιμικροβιακά (β-λακτάμες) εκτοπίζουν τη βαρφαρίνη από τις θέσεις σύνδεσής της στο μόριο της λευκοματίνης. Η ελάττωση της συνδετικής ικανότητας ενός φαρμάκου λόγω εκτόπισης από άλλο μόριο δεν οδηγεί πάντα σε αύξηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος, διότι υπεισέρονται και άλλοι παράγοντες όπως η κάθαρση και κυρίως το εκάστοτε θεραπευτικό εύρος του φαρμάκου.

Λέξεις ευρετηρίου Φάρμακα, σύνδεση, πρωτεΐνες πλάσματος, φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική.

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

Drug protein binding Clinical implications

A. Kotsiou,¹ Chr. Tesseromatis²

¹“Aretaieion” University Hospital, ²Department of Pharmacology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Drug binding to tissue and plasma proteins is of major significance for their metabolism, excretion, pharmacological action, side effects and toxicity. Plasma drug binding proteins are mainly albumin, α1-acid glycoprotein and lipoproteins. Albumin binds acidic substances, α1-acid glycoprotein binds basic ones and lipoproteins bind lipophilic and basic drugs. Endogenous and exogenous substances affect drug binding to both plasma and tissue proteins. Disease influences protein binding either by decreasing albumin and α1-acid glycoprotein levels or via other endogenous substances and situations. Stress causes free fatty acids (FFA) elevation which bind competitively in albumin binding sites. Clinical implications are possible to occur when one drug can occupy the binding sites of another e.g. NSAIDs or beta-lactams and displace warfarin from its binding sites on albumin, thereby increasing its plasma levels. The decline of the protein binding capacity of a drug, due to displacement from another, does not always lead to an enhancement of its pharmacological effect. Other factors as drug clearance and mainly the drug's therapeutic range are the final determinants of any clinical consequences' incidence.

Key words Drugs, binding, plasma proteins, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

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

1. Εισαγωγή

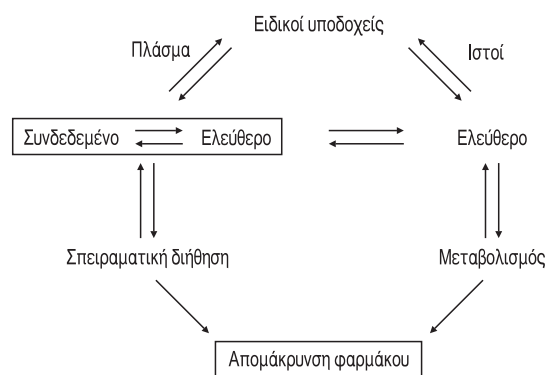
Τα φάρμακα καθώς και άλλες ουσίες (ενδογενείς και εξωγενείς) προσδένονται σε μεγαλομόρια των διαφόρων υγρών και ιστών του σώματος. Η σύνδεση αυτή των φαρμάκων με μεγαλομόρια του οργανισμού επηρεάζει τόσο τη φαρμακοκινητική, όσο και τη φαρμακοδυναμική τους.¹

Η σύνδεση των φαρμάκων σε εξειδικευμένους υποδοχείς αποτελεί το κύριο στοιχείο για την εκδήλωση της δράσης τους. Αντίθετα, η σύνδεση των φαρμάκων με πρωτεΐνες φορείς παίζει πρωτεύοντα ρόλο στο μεταβολισμό και την απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό. Επιπλέον, η μη ανατάξιμη σύνδεση των φαρμάκων με μεγαλομόρια μέσω ομοιοπολικών δεσμών ενοχοποιείται για την εμφάνιση των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας. Μόνο το ελεύθερο φάρμακο είναι ικανό να δράσει στο όργανο στόχο, να μεταβολιστεί και να απεκκριθεί.² Σημαντικά ποσά φαρμάκων συνδέονται ανατάξιμα στις πρωτεΐνες του αίματος και των ιστών χωρίς να εκδηλώνεται φαρμακολογική δράση. Πρόκειται για σιωπηλή σύνδεση, καθοριστική για την κατανομή του φαρμάκου στον οργανισμό και την εν γένει πορεία των συγκεντρώσεών του μέσα στο χρόνο.³

2. Σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

Η σύνδεση των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες του πλάσματος παίζει σημαντικό ρόλο στη φαρμακοκινητική τους, διότι δύναται να επηρεάζει τις συγκεντρώσεις των δραστικών κλασμάτων τους. Για ορισμένα φάρμακα, η δραστική συγκέντρωση του ελεύθερου κλάσματος κυμαίνεται από nM σε mM και είναι επόμενο μεταβολές της σύνδεσης να συνεπάγονται και μεταβολές του ελεύθερου φαρμάκου, οι διακυμάνσεις του οποίου επηρεάζουν ουσιαστικά τη φαρμακοδυναμική του (εικ. 1).

Το ποσοστό του συνδεδεμένου φαρμάκου στο πλάσμα εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου αλλά και των πρωτεϊνών. Το φαινόμενο της σύνδεσης είναι στην ουσία μια διεργασία κορεσμού.⁴ Γενικά, η σύνδεση είναι ανατάξιμη με ταχεία επίτευξη ισορροπίας εντός χιλιοστών του δευτερολέπτου: $[P] + [D] \leftrightarrow [PD]$, όπου P=πρωτεΐνη και D=φάρμακο).



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση της κατανομής του ελεύθερου κλάσματος του φαρμάκου στον οργανισμό

Πρωτεΐνες του πλάσματος στις οποίες προσδένονται φάρμακα είναι η λευκωματίνη (Human serum albumin, HSA), η α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, οι λιποπρωτεΐνες και άλλες. Η λευκωματίνη του πλάσματος αποτελεί περίπου το 40% της ολικής πρωτεΐνης του οργανισμού. Η λευκωματίνη έχει ιδιαίτερα μεγάλη συγγένεια με όξινα μόρια π.χ. βαρφαρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs), πενικιλίνες, σουλφοναμίδες, ακετυλοσαλικυλικό οξύ.⁵ Η α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη βρίσκεται σε ποσοστό μικρότερο του 0,1% W/V στο πλάσμα και συνδέεται ως επί το πλείστον με βασικά μόρια, αν και σε σημαντικό ποσοστό τα τελευταία προσδένονται και στη λευκωματίνη.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και η σύνδεση των φαρμάκων σ' αυτή είναι ιδιαίτερα ισχυρή.⁶⁻⁸

Λιπόφιλα καθώς και βασικά μόρια (ενδογενείς ουσίες, όπως ελεύθερα λιπαρά οξέα, FFA, χοληστερόλη και τριγλυκερίδια, αλλά και φάρμακα) συνδέονται με τις λιποπρωτεΐνες του αίματος.⁹ Πολλοί ενδογενείς παράγοντες όπως η χολερυθρίνη, τα FFA, η ηπαρίνη, καθώς και μόρια που παράγονται κατά την κύηση μπορεί να αναστείλουν τη σύνδεση των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες.^{9,10} Φυσικοί ή χημικοί παράγοντες π.χ. pH, θερμοκρασία κ.λπ. τροποποιούν επίσης τη σύνδεση των φαρμάκων.^{11,12}

3. Σύνδεση των φαρμάκων με τους ιστούς

Εκτός από τη λευκωματίνη, τα φάρμακα συνδέονται και με άλλα μόρια που καθορίζουν και τη σύνδεσή τους με τους ιστούς. Ο καθορισμός του αληθούς μη συνδεδεμένου αλλά και του ολικού εν γένει φαρμάκου στους ιστούς είναι βασική παράμετρος για τον υπολογισμό της σχέσης μεταξύ της *in vivo* αποτελεσματικότητας του φαρμάκου στον ιστό στόχο και της έκτασης της *in vitro* πρωτεϊνικής σύνδεσης. Η σύνδεση των φαρμάκων με τους ιστούς είναι πιο εκτεταμένη, δεδομένου ότι ο συνολικός όγκος ορισμένων ιστών είναι μεγαλύτερος του όγκου των πρωτεϊνών του πλάσματος, όπως π.χ. ο μυϊκός ιστός.¹³

3.1. Η σύνδεση των φαρμάκων με τους ιστούς διέπεται από ορισμένους κανόνες

- Στους μύς, η σύνδεση των φαρμάκων *in vivo* μπορεί να υπολογιστεί από *in vitro* μετρήσεις σε ομογενοποίηση ιστών, αφού το ποσοστό σύνδεσης στο ομογενοποίημα είναι ανάλογο (με γραμμική σχέση) της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης σ' αυτό¹⁴
- Οι πρωτεΐνες των μυών σε αντίθεση με τις πρωτεΐνες του αίματος δε διαφέρουν μεταξύ των ειδών του ζωϊκού βασιλείου
- Τα όξινα φάρμακα συνδέονται ισχυρότερα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος απ' ό,τι με εκείνες των μυών
- Τα βασικά φάρμακα συνδέονται ισχυρότερα με τις πρωτεΐνες των ιστών απ' ό,τι στο πλάσμα.

Η σύνδεση στους ιστούς φαρμάκων με παρόμοια χημική δομή εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητά τους και τη σύνδεσή τους στο πλάσμα. Η σύνδεση των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες των διαφόρων ιστών είναι της τάξεως ήπαρ > νεφρός > πνεύμονας > μύς.¹⁵

3.2. Φαρμακοκινητικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη σύνδεση

- Η κάθαρση των φαρμάκων δεν επηρεάζεται από τη σύνδεση με τους ιστούς
- Ο όγκος κατανομής αυξάνει όταν η σύνδεση με τους ιστούς είναι μεγάλη, στη κατάσταση ισορροπίας (steady state)

- Ο χρόνος ημισείας ζωής αυξάνει όταν η σύνδεση με τους ιστούς είναι αυξημένη
- Όταν ένα φάρμακο εκτοπίζεται από ένα άλλο στους ιστούς, αλλά δεν ακολουθείται από παρόμοια εκτόπιση και στο αίμα, η συγκέντρωση του ολικού φαρμάκου ελαττούται, χωρίς να μεταβάλλονται τα επίπεδα στο πλάσμα του ελεύθερου και του ολικού φαρμάκου καθώς και τα επίπεδα του ελεύθερου φαρμάκου των ιστών, διότι η κάθαρση του φαρμάκου δεν εξαρτάται από τις μεταβολές της σύνδεσης στους ιστούς. Σε γενικές γραμμές, η σύνδεση των φαρμάκων με το μυϊκό ιστό θα μπορούσε να είναι της ατής σημασίας με τη σύνδεση των πρωτεϊνών στο πλάσμα.¹⁵

Ακόμη, στους ιστούς έχει ανιχνευθεί μια πρωτεΐνη, η λιγανδίνη, μοριακού βάρους 42.000 D, στην οποία προσδένονται οι φέρουσες τα κορτικοειδή πρωτεΐνες I και Y. Ανευρίσκεται στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και στα βλενωδή κύτταρα του λεπτού εντέρου. Η λιγανδίνη συνδέεται με ενδογενείς και εξωγενείς ουσίες με διάφορη χημική συγγένεια.¹⁶

4. Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνδεση φαρμάκων σε πλάσμα και ιστούς

Η παρουσία εξωγενών και ενδογενών ουσιών επηρεάζει τη σύνδεση των φαρμάκων τόσο στο πλάσμα, όσο και στους ιστούς. Στη λευκωματίνη προσδένονται μόρια με ανιοντικές ή αρνητικά φορτισμένες μονάδες. Διακρίνονται δύο βασικές θέσεις σύνδεσης στη λευκωματίνη, η I και η II. Η θέση I είναι λιγότερο εξειδικευμένη και συνδέεται με υδρόφοβα ετεροκυκλικά μόρια με αρνητικό φορτίο, όπως η βαρφαρίνη και η φαινυλβουταζόνη. Η θέση II είναι περισσότερη ειδική και σ' αυτή προσδένονται αρωματικά καρβοξυλικά οξέα, μεταξύ των οποίων και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ναπροξένη και ιβουπροφένη. Βέβαια, η ιβουπροφένη συνδέεται και στη θέση I της λευκωματίνης αλλά με μικρότερη χημική συγγένεια, και αυτό υποδηλώνει ότι εκτοπίζει σε μικρότερο ποσοστό ουσίες συνδεδεμένες στη θέση αυτή.¹⁷

Τα FFA καθώς και άλλα μόρια συνδέονται ποικιλοτρόπως στη λευκωματίνη, ώστε να μην είναι δυνατός ο πλήρης καθορισμός του είδους

της αλληλεπίδρασης, δηλαδή αν πρόκειται για συναγωνιστική ή ανταγωνιστική σύνδεση. Κρυσταλλογραφικές μελέτες αποκάλυψαν ότι τα λιπαρά οξέα συνδέονται σε 7 θέσεις κατανεμημένες ετερόλογα στην πρωτεΐνη και ότι τα συνδεδεμένα στη θέση II φάρμακα είναι πιο ευάλωτα στην εκτόπιση από τα FFA σε σχέση με εκείνα τα συνδεδεμένα στη θέση I.^{9,18,19}

Παρόμοια φαινόμενα παρατηρούνται και με τα φάρμακα που συνδέονται με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, που αποδίδονται τόσο στη συγκέντρωσή της στο πλάσμα, όσο και στις ιδιαιτερότητες που μπορεί να εμφανίσει από πλευράς χημικής συγγένειας.²⁰

Στα παιδιά, η σύνδεση είναι μικρότερη εκείνης των ενηλίκων. Στην 3η ηλικία έχει παρατηρηθεί μικρότερης έκτασης σύνδεση με τη λευκωματίνη, ενώ για φάρμακα που προσδένονται στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη η σύνδεση είναι ισχυρότερη και βαίνει παράλληλα με την ηλικία.^{21,22}

4.1. Ανταγωνιστική σύνδεση φαρμάκων

Ένα φάρμακο μπορεί να εκτοπίζει κάποιο άλλο από τις θέσεις σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες. Η πιθανή αλληλεπίδραση στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δε συνοδεύεται πάντα και από αλληλεπίδραση με τις πρωτεΐνες των ιστών. Παρά την εκτόπιση ενός φαρμάκου και την αύξηση του ελεύθερου κλάσματός του, δεν αυξάνονται πάντα και οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητές του, διότι είναι προφανές ότι παρεμβαίνουν και άλλοι παράγοντες που αφορούν στην κάθαρσή του.

Η λευκωματίνη διαθέτει δύο μείζονες και εκλεκτικές θέσεις σύνδεσης φαρμάκων (I και II) γνωστές ως θέσεις Sudlow, καθώς και μια τρίτη (III) που καταλαμβάνεται μόνο από τη διγοξίνη. Η θέση I ταυτοποιείται ως θέση βαρφαρίνης, διότι όταν αυτή συγχωρηγείται με άλλα μόρια π.χ. NSAIDs ή όξινα αντιμικροβιακά (β-λακτάμες) ή παρουσία ενδογενών ουσιών π.χ. FFA, το ελεύθερο κλάσμα της βαρφαρίνης αυξάνεται καθώς εκτοπίζεται από τη σύνδεσή της με τη λευκωματίνη. Κλινικά το φαινόμενο εκδηλώνεται με παράταση του χρόνου προθρομβίνης και αιμορραγική διάθεση, αλλά βέβαια κλινική σημασία προκύπτει

όταν το εκτοπισμένο φάρμακο έχει στενό θεραπευτικό πλάτος.^{23,24}

Η θέση II ορίζεται ως θέση διαζεπάμης, διότι σε συγχωρήγηση με άλλα φάρμακα (συνήθως θετικά φορτισμένα) η διαζεπάμη εκτοπίζεται με συνέπεια αύξηση της συγκεντρωσής της στο πλάσμα και μπορεί να παρατηρηθεί παρατεταμένη καταστολή του ΚΝΣ. Παρόλ' αυτά, για τη διαζεπάμη αυτό δεν έχει σοβαρές κλινικές συνέπειες δεδομένου ότι είναι φάρμακο με μεγάλο θεραπευτικό δείκτη.²⁵

4.2. Νόσος και σύνδεση φαρμάκων

Η παρουσία νόσου επηρεάζει την πρωτεϊνική σύνδεση. Σε καταστάσεις υποαλβουμιναιμίας (οξείες νόσους, σωματική καταπόνηση, χορτοφάγοι, μακρά νηστεία, 3η ηλικία) η πρωτεϊνική σύνδεση ελαττούται. Αντιθέτως, σε οξείες νόσους και σωματική καταπόνηση αυξάνονται οι γ-σφαιρίνες που αποτελούν επίσης «αποθήκη» σύνδεσης φαρμάκων.²⁶

Σε μερικές νόσους όπως η σχιζοφρένεια, τα καλοήγη νεοπλάσματα και η οπτική νευρίτιδα, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της λευκωματίνης.²⁷ Επιπλέον, και η α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και παρατηρείται αυξημένη σύνθεσή της σε συνθήκες στρες, σε λοιμώξεις, εγκαύματα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ρευματοειδή αρθρίτιδα, χρόνιο πόνο, νεοπλασίες. Η σύνδεση των βασικών φαρμάκων με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη αυξάνεται όταν αυξάνεται και η πρωτεΐνη, όμως η σύνδεση με τους ιστούς δεν έχει κατά τη φάση της νόσου ιδιαίτερα ερευνηθεί.²⁸ Κλινικές μελέτες σε άτομα της κίτρινης φυλής έδειξαν ελαττωμένα επίπεδα α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης, με αποτέλεσμα η σύνδεση των βασικών φαρμάκων να είναι μειωμένη. Αυτό υποδηλοί πιθανές σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές ανάμεσα στις ανθρώπινες φυλές, ανεξάρτητα από τα ενζυμικά συστήματα του ήπατος.²⁹

Νόσοι του ήπατος ή των νεφρών επηρεάζουν την πρωτεϊνική σύνδεση μέσω ενδογενών ουσιών που μεταβάλλουν τις ιδιότητες σύνδεσης της λευκωματίνης.³⁰ Σε μελέτη της σύνδεσης διαφόρων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, σε ορό επιμύων με πειραματική Freund's adjuvant

αρθρίτιδα, διαπιστώθηκε αύξηση του ελεύθερου τους κλάσματος, ανάλογο με την πτώση της λευκωματίνης, λόγω της αναστροφής του λευκωματικού πηλίκου.³⁷

Όταν η θέση I της λευκωματίνης είναι κορεσμένη από ένα μόριο που συνδέεται μ' αυτήν, το επιπλέον μόριο μπορεί να προσδεθεί σε άλλη θέση. Όταν χορηγείται αμπικιλίνη σε συνδυασμό με χλωροπρομαζίνη, αυξάνεται η αντιμικροβιακή δράση της αμπικιλίνης. Παρότι η χλωροπρομαζίνη είναι βασικό μόριο (pKa 7,8) και κανονικά συνδέεται στη θέση II, και η αμπικιλίνη όξινο (pKa 3,5), παρατηρείται συναγωνισμός στη σύνδεση με τη λευκωματίνη για μια άλλη θέση εκτός από την κοινή της θέση I, την ειδική για όξινες ενώσεις. Ωστόσο, *in vivo*, η αύξηση αυτή μπορεί να αποδοθεί σε παράταση της νεφρικής απέκκρισης της αμπικιλίνης. Πρέπει να σημειωθεί ότι η χλωροπρομαζίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού, αλλά ένα ποσοστό αποβάλλεται και από τους νεφρούς.³²

Βλάβες του ήπατος προκληθείσες με τετραχλωράνθρακα CCl₄ σε επίμυες υπό αγωγή με προπρανολόλη και λιδοκαΐνη (αμφότερα κατιονικά μόρια) οδήγησε σε αύξηση της λιδοκαΐνης και της προπρανολόλης στον ορό. Αυτό οφείλεται στη, λόγω της ηπατικής βλάβης, αύξηση της χολερυθρίνης του ορού, που αποτελεί επίσης ενδογενή ουσία παρεμβαίνουσα στη σύνδεση των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες.³³

Νόσοι των νεφρών συνοδεύονται από ελαττωμένη σύνδεση πολλών φαρμάκων στους ιστούς και αύξηση του όγκου κατανομής.³⁴ Ο όγκος κατανομής της διγοξίνης σε ουραιμία είναι σημαντικά ελαττωμένος, δεδομένου δε ότι η σύνδεση στο πλάσμα δεν επηρεάζεται, προφανώς αυτό αποδίδεται σε ελάττωση της σύνδεσης με τους ιστούς.^{35,36}

4.3. Στρες και σύνδεση φαρμάκων

Έχει δειχθεί ότι το stress οδηγεί σε αύξηση των FFA ως αποτέλεσμα ταυτόχρονης διέγερσης του συμπαθητικού και του ενδοκρινικού συστήματος. Τόσο η σωματική καταπόνηση (χειρουργικές επεμβάσεις, τραύματα ή πειραματικές στρεσογόνες επιδράσεις), όσο και το ψυχολογικό stress

(mental distress), όπως αποδεικνύεται από πειραματικές μελέτες κολύμβησης επιμύων Wistar σε ψυχρό νερό (συνδυασμός ψυχικής φόρτισης με σωματική προσπάθεια), έχει δειχθεί ότι ελαττώνουν την ικανότητα σύνδεσης της λευκωματίνης λόγω αύξησης των FFA στον ορό.³⁷

Σε ορισμένες περιπτώσεις ο λόγος FFA/HSA μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 6 φορές.³⁸ Η παρουσία FFA σύμφωνα με κρυσταλλογραφικές μελέτες τροποποιεί το μόριο της λευκωματίνης. Το μόριο της λευκωματίνης μπορεί επιπλέον να τροποποιηθεί αλλοστερικά παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων στεροειδών (κύηση, παρατεταμένη αγωγή με κορτικοστεροειδή, παρουσία μακρών αλυσίδων λιπαρών οξέων) με συνέπεια μεταβολή της ικανότητάς της προς σύνδεση με διάφορα φάρμακα.^{39,40}

Σε ένα τέτοιο πειραματικό πρότυπο χρονίου stress προσδιορίστηκε, *in vivo*, η συγκέντρωση αμπικιλίνης στον ορό, η οποία αυξάνεται με την πρόοδο της στρεσογόνου διεργασίας και βαίνει παράλληλη με τα επίπεδα των FFA. Αν και η αμπικιλίνη είναι σχετικά ασφαλές φάρμακο με μεγάλο θεραπευτικό πλάτος, σε αυξημένες συγκεντρώσεις, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες π.χ. σπασμούς από το ΚΝΣ όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις.⁴¹ Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε πειραματικό τραύμα επιμύων, με αυξημένα επίπεδα FFA, υπό αγωγή με κινολόνες όπου η συγκέντρωσή τους αυξήθηκε στους ιστούς.⁴² Επιπλέον, όταν συγχωρηγήθηκε ιβουπροφένη κάτω από ίδιες συνθήκες, οι κινολόνες παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων τους στους ιστούς. Ακόμη, σε πειραματική υπερλιπιδαιμία παρατηρήθηκε επίσης αύξηση συγκέντρωσης κεφαλοσπορινών με και χωρίς ταυτόχρονη λήψη ιβουπροφένης.⁴³ Είναι φανερό ότι καταστάσεις που αυξάνουν τα FFA, αυξάνουν το ελεύθερο δραστικό κλάσμα του φαρμάκου, μέσω εκτόπισής του από τη θέση της σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες. Πρέπει να σημειωθεί ότι σε συνθήκες όπου τα FFA αυξήθηκαν συνεπεία άμεσης δράσης κλασικής ηπαρίνης ή ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (LMWH), δημιουργήθηκαν αυξημένες επιπέδων φαρμάκων όπως η λιδοκαΐνη, η κεφοταξίμη ή ακόμη και η διγοξίνη, ανεξάρτητα θέσης σύνδεσης και ηλεκτρικού φορτίου του

φαρμάκου.⁴⁴ Η σύγχρονη χορήγηση λιδοκαΐνης και προπρανολόλης σε ασθενείς ή πειραματόζωα υπό συνθήκες stress, οδηγεί σε αύξηση της λιδοκαΐνης με πιθανές τοξικές συνέπειες στον καρδιακό μυ συνεπεία αύξησης των FFA.⁴⁵

5. Κλινικές συνέπειες της ανταγωνιστικής σύνδεσης

Η φαρμακολογική δράση και ο ρυθμός απομάκρυνσης μέσω μεταβολισμού (βιομετατροπής) σχετίζονται άμεσα με τη συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου στον ορό αλλά και στο όργανο στόχο. Μάλιστα, ιδιαίτερη σημασία έχει όταν το φάρμακο ανιχνεύεται στο μεσοκυττάριο διαμέρισμα στους ιστούς, δεδομένου ότι η λευκωματίνη διαχέεται και στο μεσοκυττάριο διαμέρισμα. Βέβαια, όσο ισχυρότερη είναι η πρωτεϊνική σύνδεση, τόσο μικρότερη είναι η φαρμακοδυναμική ανταπόκριση, ενώ η απομάκρυνση είναι αντιστρόφως ανάλογη, καθώς μόνο το ελεύθερο κλάσμα είναι εν δυνάμει αποβλητέο. Η περιεκτικότητα λευκωματίνης του δέρματος είναι 18%, των μυών 15%, ενώ το 60% της λευκωματίνης και το 40% της α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης εντοπίζεται στο μεσοκυττάριο χώρο.^{13,14,46}

Οι περισσότερες λοιμώξεις εντοπίζονται στον εξωκυττάριο χώρο στα διάφορα όργανα ή συστήματα και η επιτυχία της αντιμικροβιακής αγωγής εξαρτάται από τη συγκέντρωση του χορηγούμενου φαρμάκου στο όργανο στόχο. Γενικά είναι παραδεκτό ότι συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου στο μεσοκυττάριο και εξωκυττάριο

χώρο είναι ίδια με εκείνη του πλάσματος σε κατάσταση ισορροπίας.⁴⁷ Σε περιπτώσεις συγχορήγησης δύο φαρμάκων που ανταγωνίζονται για την ίδια θέση σύνδεσης, λαμβάνει χώρα εκτόπιση του φαρμάκου με τη μικρότερη χημική συγγένεια π.χ. αντιμικροβιακά εκτοπιζόμενα από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, λιδοκαΐνη από προπρανολόλη, σε φυσιολογικές και παθολογικές συγκεντρώσεις λευκωματίνης. Η παρουσία επιπλέον ενδογενών ανταγωνιστικών ουσιών ως προς τη σύνδεση π.χ. FFA σε καταστάσεις υπερλιπιδαιμίας, εκτός της συγχορήγησης φαρμάκων, οδηγεί σε αύξηση του ελεύθερου δραστικού κλάσματος του φαρμάκου, με πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις *in vivo*.^{48,49}

Η ελάττωση όμως της συνδετικής ικανότητας ενός φαρμάκου λόγω εκτόπισης από άλλο μόριο δεν οδηγεί πάντα σε αύξηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος. Οπότε προκύπτουν τα εξής ερωτήματα:

- α. Πότε υπάρχει κλινικό πρόβλημα, σύμφωνα με τη θεωρητική βάση των *in vitro* αποτελεσμάτων;
- β. Είναι προτιμότερο να τροποποιείται το δοσολογικό σχήμα, προκειμένου να αποφευχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάλογα με τις εργαστηριακές τιμές συγκέντρωσης λευκωματίνης στο πλάσμα σε περίπτωση νόσου;

Τελικά, φαίνεται πως μόνο ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων των αντίστοιχων ουσιών, ειδικά αν αυτές έχουν στενό θεραπευτικό πλάτος, μπορεί να δώσει τη λύση στα ανωτέρω ερωτήματα.

Βιβλιογραφία

1. Speight TM, Holford NHG. *Avery's drug treatment*. 4th ed. Adis International Barcelona, 1977:33, 34
2. Mendel CM. Modeling thyroxine transport to liver: rejection of the enhanced dissociation hypothesis as applied to thyroxine. *Am J Physiol* 1989, 257:764–771
3. Olsen H, Andersen A, Nordbø A et al. Pharmaceutical-grade albumin: impaired drug-binding capacity *in vitro*. *BMC Clin Pharmacol* 2004, 4:4
4. Bickel MH, Gerny R. Drug distribution as a function of binding competition. Experiments with the distribution dialysis technique. *J Pharm Pharmacol* 1980, 32:669–674
5. Wosilait WD, Ryan MP. The effects of oleic acid, tolbutamide, and oxyphenbutazone on the binding of warfarin by human serum albumin. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1979, 25:577–584
6. Foye WO. *Principles of medicinal chemistry*. 3rd ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1998:33
7. Kratochwil NA, Huber W, Müller F et al. Predicting plasma protein binding of drugs: a new approach. *Biochem Pharmacol* 2002, 64:1355–1374
8. Urien S, Albengres E, Zini R et al. Evidence for binding of certain acidic drugs to alpha 1-acid glycoprotein. *Biochem Pharmacol* 1982, 31:3687
9. Curry S, Brick P, Franks NP. Fatty acid binding to human serum albumin: new insights from crystallographic studies. *Biochim Biophys Acta* 1441, 1999:131–140

10. Perucca E, Crema A. Plasma protein binding of drugs in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1982, 7:336–352
11. Mackowiak PA. Influence of fever on pharmacokinetics. *Reviews of Infectious Diseases* 1989, 11:804–807
12. Wilting J, van der Giesen WF, Janssen LH et al. The effect of albumin conformation on the binding of warfarin to human serum albumin. The dependence of the binding of warfarin to human serum albumin on the hydrogen, calcium, and chloride ion concentrations as studied by circular dichroism, fluorescence, and equilibrium dialysis. *J Biol Chem* 1980, 255:3032–3037
13. Kurz H, Fichtl B. Binding of drugs to tissues. *Drug Metab Rev* 1983, 14:467–510
14. Fichtl B, Nieciecki A, Walter K. Tissue binding versus plasma binding of drugs: general principles and pharmacokinetic consequences. *Advances Drug Z/Research* 1991, 20:117–166
15. Fichtl B, Kurz H. Binding of drugs to human muscle. *Eur J Clin Pharmacol* 1978, 14:335–340
16. Habig WH, Pabst MJ, Fleischner G et al. The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974, 71:3879–3882
17. Sudlow G, Birkett DJ, Wade DN. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol* 1975, 11:824–832
18. Bhattacharya AA, Grüne T, Curry S. Crystallographic analysis reveals common modes of binding of medium and long-chain fatty acids to human serum albumin. *J Mol Biol* 2000, 303:721–732
19. Hamilton JA, Era S, Bhamidipati SP et al. Locations of the three primary binding sites for long-chain fatty acids on bovine serum albumin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88:2051–2054
20. Belpaire FM, Braeckman RA, Bogaert MG. Binding of oxprenolol and propranolol to serum, albumin and alpha 1-acid glycoprotein in man and other species. *Biochem Pharmacol* 1984, 33:2065–2069
21. Mashayekhi SO, Hain RD, Buss DC et al. Morphine in children with cancer: impact of age, chemotherapy and other factors on protein binding. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007, 21:5–12
22. Koricanac G, Stojiljkovic M, Radivojsa S et al. Effects of dexamethasone on insulin receptor in aging. *Acta Biol Hung* 2008, 59:17–29
23. Wosilait WD, Ryan MP. The effects of oleic acid, tolbutamide, and oxyphenbutazone on the binding of warfarin by human serum albumin. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1979, 25:577–584
24. Huang BX, Dass C, Kim HY. Probing conformational changes of human serum albumin due to unsaturated fatty acid binding by chemical cross-linking and mass spectrometry. *Biochem J* 2005, 387:695–702
25. Viani A, Rizzo G, Carrai M et al. The effect of ageing on plasma albumin and plasma protein binding of diazepam, salicylic acid and digitoxin in healthy subjects and patients with renal impairment. *Br J Clin Pharmacol* 1992, 33:299–304
26. Kurz H, Michels H, Stickel H. Differences in the Binding of Drugs to Plasma Proteins from Newborn and Adult Man II. *Europ J Clin Pharmacol* 1977, 11:469–472
27. Henderson SJ, Lindup WE. Interaction of 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid, an inhibitor of plasma protein binding in uraemia, with human albumin. *Biochem Pharmacol* 1990, 40:2543–2548
28. Piafsky KM, Borgá O, Odar-Cederlöf I et al. Increased plasma protein binding of propranolol and chlorpromazine mediated by disease-induced elevations of plasma alpha1 acid glycoprotein. *N Engl J Med* 1978, 299:1435–1439
29. Zou HH, Adedoyin A, Wilkinson GR. Differences in plasma binding of drugs between Caucasians and Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1990, 48:10–17
30. Frey BM, Hugentobler T, Bühler M et al. Transcortin concentrations in the plasma of normal persons and patients with kidney and liver diseases. *Klin Wochenschr* 1984, 62:936–938
31. Tigka E, Daskala I, Rallis G et al. Adjuvant arthritis-induced changes on ampicillin binding in serum and tissues under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2005, 30:235–241
32. Melakopoulos I, Tesseromatis C, Saranteas T et al. Changes of serum and tissue amoxicillin levels following chlorpromazine administration in rats. *Anaerob* 1997, 3:103–105
33. Kotsiou A, Tsamouri M, Anagnostopoulou S et al. H3 Propranolol serum levels following lidocaine administration in rats with CCL4 induced liver damage. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000, 31:97–101
34. Saranteas T, Zotos N, Chantzi C et al. Ketamine-induced changes in metabolic and endocrine parameters of normal and 2-kidney 1-clip rats. *Eur J Anaesthesiol* 2005, 22:875–878
35. Doering W, Fichtl B, Herrmann M et al. Quinidine-digoxin interaction: evidence for involvement of an extrarenal mechanism. *Eur J Clin Pharmacol* 1982, 21:281–285
36. Fichtl B, Doering W, Seidel H. The quinidine-digoxin interaction in patients with impaired renal function. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983, 21:229–233
37. Saranteas T, Mourouzis C, Dannis C et al. Effect of various stress models on lidocaine pharmacokinetic properties in the mandible after masseter injection. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62:858–862
38. Cistola DP, Small DM. Fatty acid distribution in systems modeling the normal and diabetic human circulation. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1991, 87:1431–1441
39. Vorum H, Jorgensen HR, Brodersen R. Variation in the binding affinity of warfarin and phenprocoumon to human serum albumin in relation to surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1993, 44:157–162
40. Tsutsumi Y, Maruyama T, Takadate A et al. Interaction between two dicarboxylate endogenous substances, bilirubin and an uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid, on human serum albumin. *Pharm Res* 1999, 16:916–923
41. Tesseromatis C, Trichilis A, Tsivos E et al. Does stress influence ampicillin concentration in serum and tissues? *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001, 26:167–171
42. Trichilis A, Tesseromatis C, Varonos D. Changes in serum levels of quinolones in rats under the influence of experi-

- mental trauma. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000, 25:73–78
43. Trichilis A, Saranteas T, Potamianou A et al. Quinolone levels in serum and maxillofacial tissues under ibuprofen co-administration following surgical trauma. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003, 3:170–175
44. Tesserommatis C, Tsopanakis C, Symeonoglou G et al. How harmless is FFA enhancement? *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996, 21:213–215
45. Tesseromatis C, Kotsiou A, Tsagataki M et al. *In vitro* binding of lidocaine to liver tissue under the influence of propranolol: another mechanism of interaction? *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2007, 32:213–237
46. Jutila A, Rytomaa M, Kinnunen PK. Detachment of cytochrome c by cationic drugs from membranes containing acidic phospholipids: comparison of lidocaine, propranolol, and gentamycin. *Mol Pharmacol* 1998, 54:722–732
47. Sasongko L, Ramzan I, Williams KM et al. Muscle distribution of the neuromuscular blocker gallamine using microdialysis. *J Pharm Sci* 2002, 91:769–775
48. Saranteas T, Mourouzis C, Koumoura F et al. Effects of propranolol or paracetamol on lidocaine concentrations in serum and tissues. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61:604–607
49. Tsivou E, Melakopoulos I, Kotsiou A et al. Alterations in cefalosporin levels in the serum and mandible of hyperlipaemic rats after co-administration of ibuprofen. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2005, 30:171–174

Υποβλήθηκε 10.06.2010

Εγκρίθηκε 28.08.2010

Iatriki 2010, 98(3-4):232-236

Iatriki 2010, 98(3-4):232-236

Επιπολασμός της ηπατίτιδας Β σε νεοσύλλεκτους άνδρες του Πολεμικού Ναυτικού

Μ. Σταμούλη,¹ Ι. Παναγιώτου,¹ Γρ. Τότος,¹
Εμ. Βελονάκης²

¹Εργαστήριο Βιοπαθολογίας, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, ²Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ Η διερεύνηση της ορολογικής κατάστασης των στρατεύσιμων ανδρών του Πολεμικού Ναυτικού και η εκτίμηση του επιπολασμού της ηπατίτιδας Β, 10 έτη μετά την ένταξη του σχετικού εμβολίου στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Έγινε προσδιορισμός τριών δεικτών της ηπατίτιδας Β, HBsAg, αντι-HBs και αντι-HBc, σε 1000 δείγματα ορού, προερχόμενα από νεοσύλλεκτους άνδρες του Πολεμικού Ναυτικού ηλικίας 18 ως 28 ετών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 745 (74,5%) δείγματα έδωσαν θετικό αποτέλεσμα για anti-HBs και 255 (25,5%) αρνητικό αποτέλεσμα. Τα θετικά δείγματα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον τίτλο των αντισωμάτων: μια ομάδα περιελάμβανε τα δείγματα με τίτλο αντισωμάτων 10 ως 100 IU/L και η άλλη τα δείγματα με τίτλο αντισωμάτων 100 ως 1000 IU/L. Το 30,5% των θετικών δειγμάτων είχε αναπτύξει πολύ υψηλούς τίτλους αντισωμάτων (>900 IU/L). Θετικό HBsAg ανιχνεύθηκε μόνο σε ένα δείγμα, ενώ θετικό αντι-HBc σε εννέα δείγματα. Ο επιπολασμός του HBsAg στο δείγμα μας υπολογίστηκε στο 0,1%, ενώ του αντι-HBc στο 0,9%. Τα δείγματά μας χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την ηλικία των εξεταζομένων και εντοπίστηκαν οι μεταξύ τους διαφοροποιήσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν σαφή, σημαντική και διαχρονική μείωση του επιπολασμού της ηπατίτιδας Β στη χώρα μας μετά την εφαρμογή του υποχρεωτικού εμβολιασμού. Η εκτεταμένη μετακίνηση μεταναστών, ειδικά από χώρες μεγάλης ενδημικότητας, τα τελευταία δέκα έτη, ενδέχεται να επιφέρει ανάσχεση της μείωσης του επιπολασμού της χρόνιας ηπατίτιδας Β, γεγονός που επιβάλλει την επιδημιολογική επιτήρηση και τη γενίκευση της εμβολιαστικής κάλυψης.

Λέξεις ευρετηρίου Ηπατίτιδα Β, αντι-HBs, εμβολιασμός, HBsAg, αντι-HBc.

Αλληλογραφία: Μ. Σταμούλη, Αδραμυττίου 31, 171 21 Νέα Σμύρνη
e-mail: mixalodimitrakis@yahoo.com

Prevalence of hepatitis B infection in young navy recruits in Greece

M. Stamouli,¹ I. Panagiotou,¹ Gr. Totos,¹
Em. Velonakis²

¹Department of Microbiology and Immunology, Naval and Veterans Hospital, Athens, ²Nursing School, University of Athens, Athens, Greece

AIM The purpose of this study was to evaluate the current prevalence of HBV among navy recruits in Greece, ten years after the implementation of the compulsory vaccination program.

MATERIAL-METHODS Serological markers (HBsAg, anti-HBs and anti-HBc), were detected in a sample of 1000 male navy recruits from all-over Greece, aged between 18 and 28, using Microparticle Enzyme ImmunoAssays.

RESULTS 745 (74.5%) recruits had antibodies against HBsAg, while 255 recruits (25.5%) had undetectable anti-HBs levels. Anti-HBs titers ranged from 10 to 1000 IU/mL. The 30.5% of the positive subjects showed high antibody titers (>900 IU/mL). Only one recruit was HBsAg positive, while anti-HBc were found in 9 recruits (0.1% and 0.9% of the total population under study, respectively). The study participants were divided in two age groups. There was evidence of significant difference between the two groups regarding the negative and the low anti-HBs titer subjects.

CONCLUSIONS We documented further reduction of the prevalence of HBsAg, 10 years after the implementation of mandatory vaccination, compared with previous epidemiological data regarding HBV infection in army recruits in Greece. Latest demographic changes, resulting from the extensive arrival of immigrants from countries of high endemicity, may lead to alterations in the HBV epidemic in the country. Higher immunization rates and epidemiological supervision should be a top public health priority.

Key words Hepatitis B, anti-HBs, vaccination, HBsAg, anti-HBc.

Corresponding author: M. Stamouli, 31 Adramyttiou street, GR-171 21 Nea Smyrni, Greece
e-mail: mixalodimitrakis@yahoo.com

Η ηπατίτιδα Β, μία από τις πιο διαδεδομένες λοιμώξεις παγκοσμίως, αποτελεί πρόβλημα Δημόσιας Υγείας που αντιμετωπίζεται μόνο με συστηματική δράση. Εκτιμάται ότι περισσότεροι από δύο δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έχουν μολυνθεί από τον ιό ΗΒV, περίπου 350 εκατομμύρια από αυτούς πάσχουν από χρόνια λοίμωξη, ενώ 500.000 έως 1.200.000 ασθενείς καταλήγουν ετησίως από τις συνέπειες της νόσου.¹⁻⁵

Η ηπατίτιδα Β αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας και στη χώρα μας. Οι χρόνιοι φορείς ανέρχονται σε 300.000, ενώ το 50–80% των ηπατοκυτταρικών καρκίνων οφείλεται σε λοίμωξη από ΗΒV. Η Ελλάδα ως το 1992 υπαγόταν στις χώρες με ενδιάμεση ενδημικότητα και είχε τον υψηλότερο επιπολασμό λοίμωξης ΗΒV από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σταδιακή μείωση του επιπολασμού και τάση προς χαμηλή ενδημικότητα. Αυτή η αλλαγή πρέπει να αποδοθεί στη βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και του βιοτικού επιπέδου, σε αλλαγή των επικίνδυνων συμπεριφορών, στον περιορισμό της ιατρογενούς διασποράς και ειδικότερα στην υποχρεωτική χρήση βελονών και συρίγγων μιας χρήσεως, στο συστηματικό έλεγχο των εθελοντών αιμοδοτών και των εγκύων, αλλά κυρίως στην εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος έναντι της λοίμωξης.⁶⁻⁸ Η μετάδοση του ιού παλαιότερα συνέβαινε κατά την παιδική ηλικία και ήταν κυρίως κάθετη ή και ενδοοικογενειακή, ενώ σήμερα γίνεται, κατά το μοντέλο των ανεπτυγμένων χωρών, με χρήση ναρκωτικών ουσιών και σεξουαλικές συμπεριφορές υψηλού κινδύνου.

Ο εμβολιασμός είναι το αποτελεσματικότερο μέτρο πρόληψης της ηπατίτιδας Β και των επιπλοκών της, και για το λόγο αυτό ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει συστήσει να συμπεριλαμβάνεται στα υποχρεωτικά για τα παιδιά εμβόλια παγκοσμίως.⁹⁻¹¹ Στην Ελλάδα, ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β εντάχθηκε στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών από 1/1/1998 με τη διάταξη 4543/10-9-97 και είναι υποχρεωτικός σε βρέφη και σε παιδιά. Ένδειξη εμβολιασμού έχουν επίσης άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου.¹²⁻¹⁴

Στην παρούσα εργασία εκτιμήθηκε ο επιπολασμός της ανοσίας και της φορείας ΗΒV σε νεοσύλλεκτους άνδρες του Πολεμικού Ναυτικού (ΠΝ). Το ενδιαφέρον της μελέτης έγκειται στη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων μας με τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών σε νεοσύλλεκτους, που οδηγεί σε συμπεράσματα για την πορεία του επιπολασμού της ηπατίτιδας Β στη χώρα μας, ιδιαίτερα μετά την εφαρμογή του σχετικού εμβολιαστικού προγράμματος.

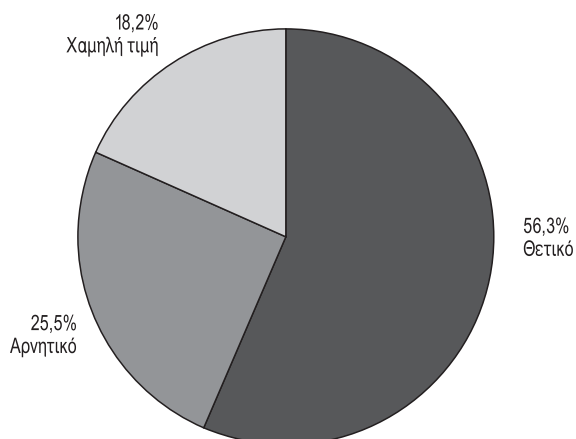
Υλικό και μέθοδος

Το υλικό αυτής της εργασίας απετέλεσαν 1000 δείγματα ορού, προερχόμενα από νεοσύλλεκτους άνδρες του ΠΝ ηλικίας 18–28 ετών. Τα δείγματα συνελέγησαν το Νοέμβριο του 2008 και η φύλαξή τους έγινε σε βαθιά κατάψυξη (–70 °C). Η τυχαία δειγματοληψία μεταξύ στρατευσίμων θεωρείται αντιπροσωπευτική του ελληνικού πληθυσμού ως προς την κοινωνική τάξη, το επίπεδο εκπαίδευσης, το επίπεδο διαβίωσης και τη γεωγραφική περιοχή, λόγω της υποχρεωτικής στρατιωτικής θητείας. Ωστόσο, περιορισμός της γενίκευσης τίθεται λόγω ενδεχόμενης κοινωνικής διαλογής στρατευσίμων του Ναυτικού, αλλά αυτός ο περιορισμός δεν εμποδίζει συγκρίσεις με ανάλογες κατά το παρελθόν μελέτες στο ίδιο όπλο. Σε όλα τα δείγματα ορού έγινε προσδιορισμός τριών δεικτών της ηπατίτιδας Β: ΗBsAg, αντι-ΗBs και αντι-ΗBc, με τον αυτόματο ανοσοενζυμικό αναλυτή της Abbott AxSYM, που η λειτουργία του βασίζεται σε μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική τεχνολογία (MEIA= Microparticle Enzyme ImmunoAssay).

Αποτελέσματα

Από τα 1000 δείγματα ορού που ελέγχθηκαν, 745 (74,5%) έδωσαν θετικό αποτέλεσμα για αντι-ΗBs και 255 (25,5%) αρνητικό αποτέλεσμα. Σε 9 δείγματα (0,9%) ανιχνεύθηκε θετικό αντι-ΗBc. Οκτώ δείγματα είχαν μόνο αντι-ΗBc θετικό, ενώ ένα δείγμα ΗBsAg και αντι-ΗBc θετικά.

Τα θετικά για αντι-ΗBs δείγματα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον τίτλο των αντισωμάτων: η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει 182 δείγματα (18,2%) με τίτλο αντισωμάτων αντι-ΗBs από 10 ως 100 IU/L και η δεύτερη περιλαμβάνει 563 δείγματα (56,3%) με τίτλο αντισωμάτων από 100 ως 1000 IU/L (εικ. 1).



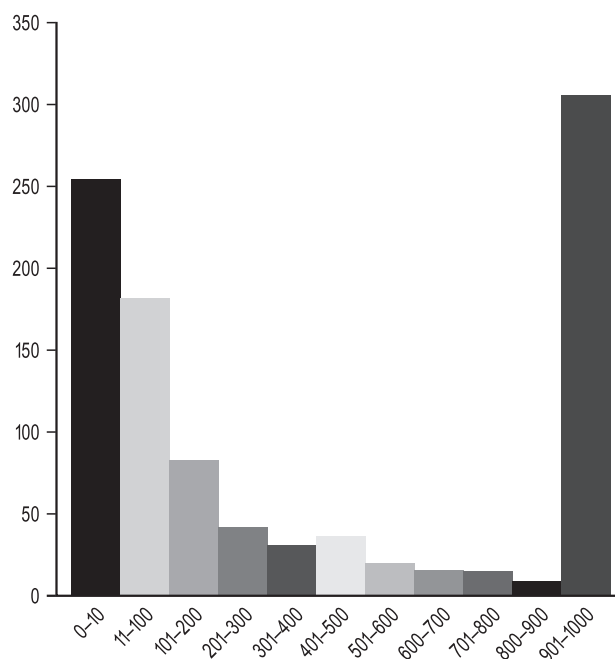
Εικόνα 1. Κατανομή δειγμάτων ανάλογα με την τιμή του αντι-HBs (n=1000, Μέση τιμή=401,2 IU/mL, Τυπική απόκλιση=426,17 IU/mL, Συντελεστής μεταβλητότητας=1,062)

Τα δείγματα χωρίστηκαν ανάλογα με τον τίτλο αντισωμάτων αντι-HBs σε 11 κατηγορίες όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Παρατηρούμε ότι το μεγαλύτερο μέρος των δειγμάτων συγκεντρώνεται στις δύο ακραίες κατηγορίες. Ο συντελεστής μεταβλητότητας του δείγματος έχει τιμή μεγαλύτερη από τη μονάδα (1,064) (εικ. 2).

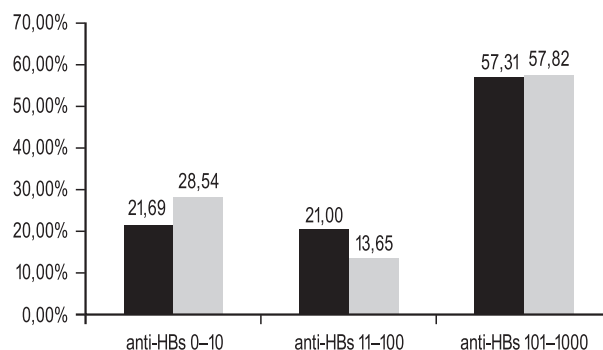
Τα δείγματά μας χωρίστηκαν επίσης ανάλογα με την ηλικία των εξεταζομένων σε δύο ομάδες που περιλαμβάνουν περίπου ίσο αριθμό δειγμάτων (εικ. 3). Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει τα άτομα ηλικίας 18–24 ετών και η δεύτερη τα άτομα ηλικίας 25–28 ετών. Μεταξύ των δυο ομάδων υπάρχει αξιοσημείωτη διαφοροποίηση ως προς το ποσοστό των αρνητικών δειγμάτων και των δειγμάτων με τίτλο αντισωμάτων 10 ως 100 IU/L ($P < 0,05$). Αντίθετα, όσον αφορά στο ποσοστό των δειγμάτων με τίτλο αντισωμάτων μεγαλύτερο των 100 IU/L, αυτό είναι σχεδόν το ίδιο και στις δυο ηλικιακές ομάδες.

Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ορολογικών προσδιορισμών που έγιναν στο δείγμα μας, σημαντικό ποσοστό (25,5%) βρέθηκε αρνητικό για αντισώματα αντι-HBs, παρά το γεγονός ότι το εμβόλιο έχει συμπεριληφθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών από το 1998. Από τα άτομα αυτά



Εικόνα 2. Κατανομή των δειγμάτων σε τάξεις ανάλογα με την τιμή του αντι-HBs (IU/mL)



Εικόνα 3. Σύγκριση των ποσοστών των αρνητικών (anti-HBs: 0-10 IU/mL), των θετικών με χαμηλό τίτλο (anti-HBs: 11-100 IU/mL) και των θετικών με υψηλό τίτλο (anti-HBs: 101-1000 IU/mL) στις δυο ηλικιακές ομάδες 18–24 ετών (ράβδος εντόνου χρώματος) και 25–28 ετών (ράβδος ανοικτού χρώματος)

ορισμένα πιθανόν να ανήκουν στην κατηγορία των μη αποκρινόμενων στον εμβολιασμό ατόμων, ενώ άλλα να είναι εμβολιασμένα άτομα που ο τίτλος αντισωμάτων τους να έχει μειωθεί σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Το συνολικό αυτό ποσοστό υπολογίζεται σε 5%, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.¹⁵ Οι υπόλοιποι είναι νεαρά άτομα που δεν

έχουν εμβολιασθεί και που παραμένουν εκτεθειμένα έναντι της λοίμωξης HBV.

Από τα θετικά για αντι-HBs δείγματα, το 56,3% έχει αναπτύξει υψηλούς τίτλους αντισωμάτων, γεγονός που υποδεικνύει πολύ καλή ανοσιακή απόκριση στο εμβόλιο, και το 18,2% ανέπτυξε τίτλους αντισωμάτων μεταξύ 10 και 100 IU/L. Ο διαχωρισμός αυτός επισημαίνεται, γιατί ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι τίτλος αντισωμάτων αυτού του επιπέδου δεν παρέχει επαρκή ανοσιακή προστασία. Ο προσδιορισμός των δεικτών της ηπατίτιδας Β, που έγινε στο δείγμα μας, εκτιμά εμμέσως και την εμβολιαστική κάλυψη για την ηλικιακή ομάδα των 18–28 ετών. Η εμβολιαστική κάλυψη το 1999 είχε εκτιμηθεί μόλις στο 32,6% και το 2003 σε 62,17%.¹⁶ Το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης στην παρούσα εργασία εκτιμάται σε 73,5% περίπου. Αναμένεται ότι μελλοντικά, σε επόμενες κλάσεις στρατευσίμων το ποσοστό μη εμβολιασθέντων και άρα επιπλοσών θα μειώνεται. Σημειώνεται ότι το ποσοστό των αρνητικών ατόμων ήταν αρκετά μεγαλύτερο στην ομάδα ηλικίας 25–28 ετών σε σχέση με τις μικρότερες ηλικίες 18–24 ετών, γεγονός που επιβεβαιώνει την προσδοκία αύξησης της εμβολιαστικής κάλυψης στις επερχόμενες γενιές στρατευσίμων. Αν και το ποσοστό της εμβολιαστικής κάλυψης βαίνει συνεχώς αυξανόμενο, υπολείπεται σημαντικά από το στόχο του 90%, που έχει θέσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.¹⁷

Το δεύτερο εύρημα αφορά στον επιπολασμό του αντιγόνου HBsAg στο δείγμα μας, ο οποίος εκτιμήθηκε στο 0,1% και στον επιπολασμό του αντι-HBc, ως δείκτη παλαιάς λοίμωξης, ο οποίος εκτιμήθηκε στο 0,9%. Σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες σε νεοσύλλεκτους άνδρες των ενόπλων δυνάμεων, ο επιπολασμός του HBsAg το 1973 ήταν 3,9%, το 1980 ήταν 3,4%, το 1986 ήταν 0,9% και το 1998 ήταν 0,95%.¹⁶ Σε μελέτη που έγινε σε νεοσύλλεκτους άνδρες του στρατού ξηράς το 2003, ο επιπολασμός του HBsAg εκτιμήθηκε σε 0,32%.^{18–20} Παρατηρείται, επομένως, σαφής μείωση τόσο στην έκθεση στον ιό, όσο και στη χρόνια λοίμωξη. Όσον αφορά στο γενικό πληθυσμό, οι μελέτες που έχουν γίνει, και που βασίζονται σε δεδομένα αιμοδοτών, αποφαίνονται για επιπολασμό του HBsAg της τάξεως του 0,84%.^{7,8,21,22}

Η μείωση του επιπολασμού φορέων μεταξύ των νέων δεν επιτρέπει τον εφησυχασμό. Σε πολλές μελέτες έχει καταγραφεί υψηλό ποσοστό επιπολασμού του HBsAg στους μετανάστες.^{16,23–27} Αυτό μπορεί να ανασχέσει την παρατηρούμενη μείωση του επιπολασμού στη χώρα μας. Προκύπτει η ανάγκη προώθησης της συλλογικής ανοσοποίησης του πληθυσμού, η διατήρηση υψηλού επιπέδου εμβολιαστικής κάλυψης στις ομάδες υψηλού κινδύνου, ο εμβολιασμός και η ανοσοπροφύλαξη των νεογνών μητέρων με χρόνια λοίμωξη, με εστίαση μεταξύ των μεταναστών, καθώς και η διαρκής ενημέρωση των πολιτών.

Βιβλιογραφία

1. Aggarwal R, Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ* 2004, 329:1080–1086
2. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* 2005, 2:50–57
3. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000, 61:362–366
4. WHO weekly epidemiological record. *Hepatitis B vaccines*. 2004, 79:253–264
5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Virol Hepat* 2004, 11:97–107
6. Pantazis KD, Elefsiniotis IS, Brokalaki H. New data concerning the epidemiology of hepatitis B virus infection in Greece. *Gastroenterol Resear Pract* 2008, Article ID 580341
7. Αρβανίτη Δ, Βελονάκης Ε. Επιδημιολογικά δεδομένα ηπατίτιδας Β στις Μεσογειακές χώρες. *Πρωτοβάθμ Φροντ Υγείας* 2008, 20:129–141
8. Raptopoulou M, Papatheodoridis G, Antoniou A et al. Epidemiology, course and disease burden of chronic Hepatitis B virus infection. HEPNET study for chronic Hepatitis B: A multicentre Greek study. *J Vir Hepat* 2008, 16:195–202
9. WHO Worldwide implementation of Hepatitis B vaccination in newborns 2008, 83:429–440
10. WHO Hepatitis B Vaccines 2003. <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml/>
11. Hepatitis B vaccines. WHO weekly report No. 40, 2009, 84, 405–420 www.who.int/wer
12. Papaevangelou G. Hepatitis B immunization programme: lessons learned in Greece. *Vaccine* 1998, 16(Suppl):S45–S47

13. Περδικάρης Π, Ανθούση Σ, Αμανατίδου Α και συν. Η στάση Ελλήνων γιατρών απέναντι στο γενικό εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2000, 17:593–599
14. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών: Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2008, <http://www.mohaw.gr>
15. Cardell K, Akerlind B, Sällberg M et al. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 2008, 198:297–298
16. Papatheodoridis G. “Epidemiology of Hepatitis B and D in Greece” http://www.vhpb.org/files/html/meetings_and_publications/Presentations/ATHS41.pdf
17. Global and regional immunization profile. Geneva, World Health Organization, Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009. http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOProfile.pdf
18. Βακαλόπουλος Α, Χολόγκιτας Ε, Μάνεσης ΕΚ. Επιπολασμός ηπατίτιδας Β και D στον ελληνικό χώρο. Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα. *Ιατρική* 2004, 85:405–412
19. Stamouli M, Gizaris V, Totos G et al. Decline of hepatitis B infection in Greece. *Eur J Epidemiol* 1999, 15:447–449
20. German V, Giannakos G, Kopterides P et al. Serologic indices of hepatitis B virus infection in military recruits in Greece (2005–2005). *BMC Infect Dis* 2006, 6:163–170
21. Kyriakis KP, Foudoulaki LE, Papoulia EI et al. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first-time and sporadic blood donors in Greece: 1991–1996. *Transfus Med* 2000, 10:175–180
22. Foudoulaki-Paparizos L, Kyriakos P, Kourendi K et al. HBsAg seroprevalence in sporadic Greek blood donors (1991–2001). *Haema* 2003, 6:490–495
23. Elefsiniotis IS, Pantazis KD, Ketikoglou ID et al. Changing serological status and low vaccination induced protection rates against hepatitis B characterize chronic hepatitis C virus infected injecting drug users. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006, 18:1227–1231
24. Elefsiniotis IS, Glynou I, Pantazis KD et al. Prevalence of chronic HBV infection among 13581 women at reproductive age in Greece. A prospective single center study. *J Clin Virol* 2005, 32:179–180
25. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F et al. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, 7:553–558
26. Roussos A, Goritsas C, Pappas T et al. Prevalence of hepatitis B and C markers among refugees in Athens. *World J Gastroenterol* 2003, 9:993–995
27. Skliros E, Lionis C, Foudoulaki L et al. Hepatitis B and C markers in a Kurdish refugee camp in Greece. *J Gastroenterol Hepatol* 2001, 16:839–840

Υποβλήθηκε 22.07.2010
Εγκρίθηκε 28.08.2010

Όταν ο ιατρός εμπνέει
το ντετέκτιβ περισσότερο
από όσο ο ντετέκτιβ
τον ιατρό
Σέρλοκ Χολμς,
ο αιώνιος μύθος

Θ.Α. Πέππας,¹ Α.Σ. Στεφανίδης²

¹Α' Παθολογική Κλινική, ²Α' Καρδιολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας, Πειραιά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Είναι συχνή η αναφορά σε χαρακτηρισμό λήψης ιστορικού ότι ο ιατρός επέδειξε «ικανότητες όπως ο Σέρλοκ Χολμς». Στην πραγματικότητα, ο πλέον διάσημος, ίσως, από τους μυθιστορηματικούς ήρωες, χρωστάει πολύ περισσότερα στην ιατρική από το αντίθετο. Ο δημιουργός του, Σερ Αρθουρ Κόναν Ντόυλ, ιατρός στο επάγγελμα, εμπνεύστηκε τις σπάνιες επαγωγικές ικανότητες του θρυλικού ντετέκτιβ, από το πρότυπο των δασκάλων του στην ιατρική, και ιδιαίτερα του καθηγητή Μπελ στο Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου. Οι αναφορές στην ιατρική είναι συχνές στις περιπέτειες του Χολμς, αλλά τίποτε δεν είναι πιο συναρπαστικό για τους ιατρούς από το ότι ένας συνάδελφός τους έδωσε το έναυσμα για το αρχέτυπο του μυθικού δαιμόνιου που λέγεται Σέρλοκ Χολμς.

Λέξεις ευρετηρίου: Ιατρική, ιστορία ιατρικής, 19ος αιώνας, διασημότητες, λογοτεχνία, τροπική ιατρική.

Αλληλογραφία: Θ.Α. Πέππας, Ι. Χρυσοστόμου 24, 171 22 Ν. Σμύρνη
e-mail: theopeppas@yahoo.com

When the physician
inspires the detective
more than the opposite
Sherlock Holmes,
the eternal myth

Th.A. Peppas,¹ A.S. Stefanidis²

¹1st Department of Medicine, ²1st Department of
Cardiology, General Hospital of Nikaia, Piraeus, Greece

ABSTRACT It is a common compliment to history taking that the physician displayed “Sherlock Holmes-like abilities”. As a matter of fact, the most famous, probably, of all fiction heroes, owes more to medicine than vice-versa. His creator, Sir Arthur Conan Doyle, a physician by profession, was inspired for the extraordinary deductive skills of the legendary detective by the model of his medical teachers, particularly Professor Bell of Edinburgh University. References to medicine are common in Holmes’ adventures, but nothing is more exciting to physicians than a colleague of theirs triggered the archetypal genius and the myth that is Sherlock Holmes.

Key words: Medicine, history of medicine, 19th century, famous persons, literature, tropical medicine.

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

Το Εδιμβούργο, η πρωτεύουσα της Σκωτίας, φέρει το προσωνύμιο «Αθήνα του Βορρά». Το προσωνύμιο αυτό οφείλεται μερικά στην ύπαρξη πάνω στο λόφο του Carlton Hill, ενός μάλλον επιτυχούς αντίγραφου του μνημείου του Λυσικράτη και ενός ανεπιτυχέστατου αντίγραφου του Παρθενώνα. Στους πρόποδες του λόφου αυτού, σε μία μικρή πλατεία, την Picardy Place, μια μπρούντζινη πλακέτα στην πόρτα με τον αριθμό 7 υποσημειώνει τη γέννηση κάποιας αξιόλογης προσωπικότητας. Η παρουσία ακριβώς απέναντι ενός μικρού αγάλματος καθιστά περιττή την ανάγνωση της πλακέτας, καθώς η φιγούρα με το μακρύ παλτό, το περίεργο καπέλο και τη γυριστή πίπα, είναι αμέσως αναγνωρίσιμη από τον επισκέπτη οποιασδήποτε εθνικότητας. Πράγματι, στο σπίτι αυτό το 1859 γεννήθηκε ο Arthur Conan Doyle, ο συγγραφέας που δημιούργησε τον Sherlock Holmes.

Η φράση «μυθιστορηματικός ήρωας» είναι μάλλον πενιχρή για να περιγράψει τη φήμη και τη δημοτικότητα του ντέτεκτιβ αυτού. Τα βιβλία με τις περιπέτειές του έχουν μεταφραστεί σε όλες σχεδόν τις γλώσσες της γης και είναι το συχνότερα απεικονισθέν πρόσωπο σε κινηματογραφικές ταινίες (τον έχουν υποδυθεί 79 διαφορετικοί ηθοποιοί σε 193 ταινίες συνολικά μέχρι το 1988, έναντι του Ναπολέοντα που ακολουθεί με 179).¹ Τα 79, όμως, ονόματα των ηθοποιών στο βιβλίο που γράφτηκε το 1988 έχουν ήδη γίνει... 235 εν έτει 2010² με τελευταία (και ατυχέστερη όλων, κατά τη γνώμη των συγγραφέων) την πλέον πρόσφατη απεικόνιση από το Robert Downey Jr στο φιλμ «Σέρλοκ Χολμς».

Μεγάλες ερμηνείες θα μπορούσαν να αποδοθούν σε πολλούς, ωστόσο οι περιπτώσεις των Basil Rathbone (1892–1967) και Jeremy Brett (1933–1995) αξίζει να σχολιαστούν ιδιαίτερα. Ο πρώτος είναι ο κλασικός, αρχετυπικός Holmes, εγκεφαλικός, με γρήγορη επαγωγική σκέψη αλλά και πομπώδη εκφορά λόγου που αγγίζει συχνά τα όρια της υπερβολής, κάτι όμως που επιβαλλόταν στους ηθοποιούς από την αισθητική της εποχής. Ας μην ξεχνάμε πως ο ομιλών κινηματογράφος δεν είχε πολλά χρόνια ζωής. Η τεχνολογική αυτή επανάσταση έδωσε κυριολεκτικά πνοή ζωής στο χαρακτήρα εγκεφαλικών ηρώ-

ων και πολύπλοκων σεναρίων. Ο Rathbone είναι γεγονός πως δεν κατάφερε ποτέ να απαλλαγεί από τη σκιά του χαρακτήρα που αναπαράστησε. Από τον πρώτο του ρόλο ως Holmes το 1939 στο «Σκυλί των Μπάσκερβιλ» μέχρι και το τέλος της καριέρας του, ερμήνευε σε κινηματογράφο ή ραδιόφωνο τον εν λόγω ήρωα.

Ο Jeremy Brett ανήκει και αυτός στους ηθοποιούς που ταυτίστηκαν με το χαρακτήρα. Με το οξυδερκές βλέμμα του και γενικά με το συνολικό παρουσιαστικό του, θα ήταν πρόκληση να μην του ανατεθεί ο ρόλος αυτός κάποια στιγμή στην καριέρα του. Δε θα ήταν υπερβολή να αναφερθεί πως ήταν ο μοναδικός απ' τους ηθοποιούς που έπειθε το κοινό ότι όντως δε γνώριζε στοιχειώδεις γνώσεις φιλοσοφίας ή αστρονομίας, μια και δεν ήταν απαραίτητες για τη δουλειά του. Η τηλεοπτική σειρά της Granada TV (1984–1994) άφησε εποχή και προσδιόρισε αισθητικά τον Holmes της δεκαετίας του '80, όπως ο Rathbone τον αντίστοιχο του '40. Η προσωπικότητα του Holmes είναι γεγονός πως εντυπωσίασε τον Brett. Οι δύο χαρακτήρες είχαν άλλωστε αρκετά κοινά σημεία. Εξάρσεις υπερβολικής ενέργειας διαδέχονταν περιόδους κατάθλιψης και εσωστρέφειας. Ακόμα και στην προσωπική του ζωή δεν μπορούσε να απαλλαγεί από το χαρακτήρα αυτό. Ο ίδιος έλεγε μάλιστα ότι όταν ερμηνεύεται για πολύ καιρό από έναν ηθοποιό, καταλήγει να υποκαταστήσει την ψυχή του.³ Ο Brett πέθανε από καρδιακή ανακοπή, ενώ αναφέρεται επίσης ότι έπασχε από ρευματική βαλβιδοπάθεια. Είναι χαρακτηριστικό ότι απωθούσε την ασθένειά του σε μεγάλο βαθμό μια και όπως έλεγε: Ο Holmes δε συνέβη ποτέ να έχει αρρωστήσει.

Για να επανέλθουμε στην απήχηση του Χολμς, αρκεί να παρατεθεί ότι ακόμα και σήμερα στη διεύθυνση που αναφέρει ο συγγραφέας, 221b Baker Street στο Λονδίνο, εξακολουθούν να φθάνουν επιστολές απευθυνόμενες στον Sherlock Holmes. Οι επιστολογράφοι προέρχονται από διάφορες χώρες της οικουμένης και δείχνουν να παραβλέπουν το γεγονός ότι ακόμα και αν ο διάσημος ντέτεκτιβ ήταν υπαρκτό πρόσωπο, θα έπρεπε να βρίσκεται στη ζωή στην ηλικία των 170 ετών για να μπορέσει να απαντήσει.



Εικόνα 1. Dr Joseph Bell (1837–1911)



Εικόνα 3. Ο Σέρλοκ Χολμς και ο Δρ Ουώτσον σε εικονογράφηση από την αρχική έκδοση στο περιοδικό Strand

Μία κλασική αναφορά του δαιμόνιου στην εξιχνίαση μυστηρίων ήρωα έχει σχέση με την ιατρική και ειδικότερα με τη λήψη ιστορικού. Επανειλημμένα τονίζεται στους φοιτητές της ιατρικής και τους νέους ιατρούς ότι η λήψη ιστορικού είναι όχι μόνο τέχνη, αλλά και ότι «απαιτείται ο ιατρός να έχει και ικανότητες και ταλέντο ντέτεκτιβ, όπως ο Sherlock Holmes». Πρόκειται για μία συνηθισμένη φράση, αρκετά προσφιλή σε πολλούς έμπειρους ιατρούς, όχι όμως και ιστορικά αληθινή. Η αλήθεια είναι ότι ο Sherlock Holmes χρωστάει πολλά περισσότερα στην ιατρική από όσα χρωστάει η ιατρική στον Sherlock Holmes.

Ο Arthur Conan Doyle, γιός Ιρλανδού δημόσιου υπάλληλου, τελείωσε τις γυμνασιακές του σπουδές στο κολέγιο του Stonyhurst στο Εδιμβούργο και στη συνέχεια έγινε δεκτός στην περίφημη ιατρική σχολή της πόλης.⁴ Ανάμεσα στους καθηγητές του ήταν οι διάσημοι Rutherford, Argyll-Robertson και Bell, ίσως δε κατά τη γνώμη πολλών βιογράφων του, να του προσέφεραν και εναύσματα για τη μετέπειτα λογοτεχνική του δραστηριότητα. Ο Rutherford φερ' ειπείν, καθηγητής Ανατομικής γνωστός στους φοιτητικούς κύκλους ως «ο ανελέητος νεκροτόμος», παρουσιάζει πολλά κοινά στοιχεία με τον καθηγητή Challenger των περιπετειών του Holmes.⁵ Στην περίοδο αυτή, όμως, η συγγραφική δραστηριότητα του Conan Doyle είναι αμιγώς ιατρική. Βλέπει εργασι-



Εικόνα 2. Εξώφυλλο του περιοδικού Strand, το Δεκέμβριο του 1911

ες του να δημοσιεύονται σε έγκριτα ιατρικά περιοδικά με αντικείμενο την τοξικολογία,⁶ κάτι που θα αναφερθεί πολλές φορές και στις περιπέτειες του Holmes, αλλά και τη χρήση τοξικών ουσιών, όπως του αρσενικού στη "leucocythaemia", όπως αναφερόταν τότε η λευχαιμία.⁷

Μετά την αποφοίτησή του, ο Doyle αποφασίζει να ασχοληθεί με τη Γενική Ιατρική, αλλά επειδή σκέπτεται ότι ίσως είναι πολύ νέος για να εμπνέει εμπιστοσύνη, μπαρκάρει σε ατμόπλοιο της γραμμής της Αφρικής, ως ιατρός πλοίου. Άλλωστε, ήδη ανήσυχο πνεύμα, είχε ήδη ταξιδέψει ως ιατρός πλοίου σε φαλαινοθηρικό της Αρκτικής, όντας ακόμα φοιτητής ιατρικής. Το ταξίδι στην Αφρική του προσέφερε αρκετές εμπειρίες, συμπεριλαμβανομένης μιας βαρύτατης προσβολής ελονοσίας, από την οποία παρά λίγο να πεθάνει. Αρχίζει να στρέφεται περισσότερο στο γράψιμο, δεν είναι όμως ακόμα βέβαιος αν το μέλλον του βρίσκεται εκεί ή στην ιατρική.

Η επόμενη απόφασή του τον φέρνει το 1890 στη Βιέννη, για να μετεκπαιδευθεί στην οφθαλμολογία. Παρακολουθεί μαθήματα στο Allgemeines Krankenhaus, χωρίς όμως να ωφεληθεί ιδιαίτερα, καθώς έχει πολύ περιορισμένη γνώση της γερμανικής γλώσσας. Επιστρέφει στο Λονδίνο και ανοίγει ιατρείο ως ειδικός οφθαλμίατρος, με πολύ πενιχρά αποτελέσματα.⁵ Ο ίδιος γράφει ότι «καθόμουν από τις 10 το πρωί, ως τις 3 ή 4 το απόγευμα στο ιατρείο μου, χωρίς ποτέ να διακόψω την ηρεμία μου το κουδούνι της πόρτας. Θα μπορούσαν να βρεθούν καλύτερες συνθήκες για περισυλλογή και γράψιμο;».⁸ Πάντως, πρέπει να αναφερθεί σαν αντίλογος, ότι ο Αμερικανός ιατρός A. Rodin, ο οποίος έχει ασχοληθεί ιδιαίτερα με τη βιογραφία του Conan Doyle, υποστηρίζει ότι αιτία (ή αφορμή) της στροφής στο γράψιμο ήταν όχι η επαγγελματική αποτυχία, αλλά μία προσβολή γρίπης το Μάιο του 1891.⁹

Ανεξάρτητα από το έναυσμα, το γράψιμο γίνεται η κύρια απασχόληση του Conan Doyle και εξακολουθεί να παραμένει ακόμα και όταν ανοίγει ιατρείο εξασκώντας Γενική Ιατρική στο Southsea, κοντά στο Portsmouth. Έχει αρκετή επιτυχία ως ιατρός, με μεγάλο και σταθερό αριθμό ασθενών, αλλά ακόμα μεγαλύτερη επιτυχία

γνωρίζουν οι περιπέτειες του ντέτεκτιβ Sherlock Holmes που δημοσιεύονται σε μορφή συνεχιών στο περιοδικό Strand Magazine από το 1891. Η τεράστια δημοτικότητα που γνωρίζουν οι συνέχειες αλλά και η έκδοσή τους σε βιβλία, κάπως ενοχλεί τον συγγραφέα, καθώς γράφει επίσης ιστορικά ρομάντζα (μερικά από τα οποία, όπως ο «Ταξίαρχος Ζεράρ» ή ο "Sir Nigel", πραγματικά είχαν μεγαλύτερες λογοτεχνικές αρετές από τις περιπέτειες του Holmes), αλλά αυτά περνούν εντελώς απαρατήρητα. Όταν όμως γράφει το τέλος του Holmes, που πεθαίνει σε κάποιο επεισόδιο πέφτοντας από ένα βράχο, η κατακραυγή και η πίεση του αναγνωστικού κοινού (και των εκδοτών φυσικά) οδηγεί στην εσπευσμένη...νεκράσταση του ήρωα.⁴

Η επίδραση της ιατρικής παιδείας του Doyle είναι εμφανής σε κάθε περιπέτεια του Holmes. Εμφανίζεται να έχει μεγάλες γνώσεις τοξικολογίας, ιατροδικαστικής και βιοχημείας. Είναι πολύ πιο ενήμερος σε ιατρικά θέματα από τον αχώριστο σύντροφό του, τον ιατρό Watson. Στην ιστορία "Adventure of the dying detective" περιγράφει με μεγάλη φαντασία, αλλά και ακρίβεια, δολοφονία μέσω προκλητής μικροβιαμίας.^{10,11} Σε αυτό, ο δολοφόνος στέλνει στο θύμα ένα δέμα που περιέχει ένα ελατήριο εμποτισμένο με τοξίνη που προκαλεί κάποια σπάνια και θανατηφόρο «τροπική νόσο». Οι χαρακτήρες που περιγράφονται υπονοούν μάλλον πανώλη. Αρκετές αναφορές στη νόσο υπήρχαν ήδη στον ιατρικό τύπο της εποχής, ακόμα και άρθρο του ίδιου του Yersin^{12,13} πάνω στη μικροβιολογία του βακίλου αυτού. Η τροπική ιατρική άλλωστε είχε ήδη τότε άνθηση στο Λονδίνο¹⁴ και ο Dr Ainstree, που παρουσιάζεται στο διήγημα αυτό ως «η μεγαλύτερη ιατρική αυθεντία του Λονδίνου σε τροπικά νοσήματα», είναι σαφής αναφορά στον Sir Patrick Manson.¹¹ Το περίεργο είναι ότι παρόμοια δολοφονία με την ίδια ακριβώς μέθοδο (άγνωστο βέβαια αν είχε το διήγημα αυτό ως έμπνευση) έλαβε χώρα στην Καλκούτα των Ινδιών το 1933.¹⁵ Χρησιμοποιήθηκε η αιχμή μιας ομπρέλας και λίγες μέρες μετά το νυγμό το θύμα πέθανε από πανώλη, ο δολοφόνος και ο συνεργός του, βοηθός μικροβιολογικού εργαστηρίου, ομολόγησαν και καταδικάστηκαν.

Έμενε όμως πάντα αναπάντητο το ερώτημα «Ποιός ήταν πραγματικά ο Sherlock Holmes;», με την έννοια ότι ίσως κάποιο υπαρκτό πρόσωπο έδωσε την έμπνευση για το λογοτεχνικό αυτόν ήρωα. Ήταν ο ίδιος ο συγγραφέας, κάποιος από τους αστυνομικούς της εποχής ή κάποιος ιατρός; Οι περισσότερες ενδείξεις ευνοούσαν τον Dr Joseph Bell, καθηγητή της Χειρουργικής στο Εδιμβούργο και δάσκαλο του Conan Doyle.^{4,5,16,17}

Ο Bell συνήθιζε να εντυπωσιάζει συχνά τους φοιτητές του για να τους τονίσει την αξία της παρατηρητικότητας, της λογικής και της επαγωγικής σκέψης στην ιατρική. Ο διάλογος με έναν ασθενή που είχε έλθει να ζητήσει τη γνώμη του είναι αποκαλυπτικός:

- Είστε στρατιωτικός;
- Μάλιστα κύριε.
- Υπαξιωματικός σε σύνταγμα των Χάιλαντς;
- Μάλιστα κύριε.
- Αποστρατευθήκατε πρόσφατα;
- Μάλιστα κύριε.
- Υπηρετήσατε στα νησιά Barbados;
- Μάλιστα κύριε.

Στο σημείο αυτό ο ασθενής κοιτούσε τον Bell σαν να ήταν μάγος, ενώ την ίδια έκφραση είχαν πάρει και οι φοιτητές του. Οι τελευταίοι όμως διαφωτίστηκαν όταν στη συνέχεια τους εξήγησε:

«Ο ασθενής ήταν ευγενής και φερόταν με σεβασμό, αλλά δεν έβγαλε το καπέλο του. Αυτό έδειχνε στρατιωτικό και καθώς δεν είχε ακόμα υιοθετήσει συμπεριφορά πολίτη σημαίνει πρόσφατη αποστρατεία. Είχε κάποιο αέρα εξουσίας, αλλά ο τρόπος που απαντούσε έδειχνε ότι ήταν συνηθισμένος και να παίρνει διαταγές συχνά. Άρα υπαξιωματικός, προφανώς σε σύνταγμα των Χάιλαντς λόγω προφοράς. Τέλος, τα συμπτώματά του ήταν ελεφαντίασης, που δεν μπορούσε να έχει πάθει παρά στα νησιά Barbados. Απλά δεν είναι;»,⁸ «Στοιχειώδες, αγαπητέ μου Watson», θα ήταν το σχόλιο του Holmes.

Σε άλλη περίπτωση ο καθηγητής αιφνιδίασε έναν επισκέπτη λέγοντάς του ότι δουλεύει σε άμαξα μπουραρίας, που τη σέρνουν ένα γκριζο

και ένα καφέ άλογο, και έρχεται από την περιοχή του Liberton, ενός προαστίου του Εδιμβούργου. Η έκπληκτη έκφραση του επισκέπτη έδειξε την ακρίβεια των λεχθέντων. Στους φοιτητές του εξήγησε ότι παρατήρησε πηλό της περιοχής στις μπότες του, μία γκριζα τρίχα αλόγου στο ένα μανίκι του και μία καφέ στο άλλο, όσο για τη μπουραρία αρκούσε μια ματιά στη μύτη του ανθρώπου, που ήταν κατακόκκινη από το ποτό. Πρόσθεσε πως όλα αυτά πιθανόν να τα είχαν δει και οι φοιτητές, αλλά δεν τα παρατήρησαν και δεν τα συνδύασαν.¹⁶ Τυπική φράση και του Holmes που σε παρόμοιες περιστάσεις έλεγε «Δεν είμαι μάγος, αλλά απλά πρόσεξα αυτά που έβλεπα. Τα σημεία αυτά δεν ήταν αόρατα σε σας, αλλά απλώς περνούσαν απαρατήρητα».¹⁰

Αν όμως όλες οι ενδείξεις έτειναν προς τον Bell, χρειαζόταν, όπως σε κάθε μυστήριο, και η απόδειξη. Και αυτή η τελευταία ήρθε διά χειρός του ίδιου του Conan Doyle. Πρόσφατα¹⁸ αποκαλύφθηκε επιστολή του προς τον παλιό δάσκαλό του. Η επιστολή βρέθηκε από έναν απόγονο του καθηγητού Bell σε κάποιο παλιό έπιπλο του πατρικού του σπιτιού. Στην επιστολή αυτή, με ημερομηνία 4 Μαΐου 1892, ο Conan Doyle γράφει ξεκάθαρα «Είστε, με κάθε βεβαιότητα, εσείς εκείνος στον οποίο οφείλω τον Sherlock Holmes». «Δε νομίζω ότι η αναλυτική σκέψη του είναι υπερβολική, σε σύγκριση με μερικά από τα θαύματα που σας έχω παρακολουθήσει να κάνετε στο θάλαμο των εξωτερικών ασθενών. Με επίκεντρο την παρατηρητικότητα, την επαγωγή και τη λογική, οικοδόμησα έναν χαρακτήρα που θα τις αξιοποιούσε στο έπακρο και ίσως ακόμη περισσότερο μερικές φορές...».

Έτσι, και το τελευταίο στοιχείο που έλειπε ήρθε να επιβεβαιώσει τις αρχικές εικασίες. Ότι, δηλαδή, η ιατρική ήταν εκείνη που έδωσε την έμπνευση και το ερέθισμα για τη δημιουργία του πιο δημοφιλούς ντετέκτιβ όλων των εποχών. Και αυτό είναι μάλλον λογικό, καθώς καμία άλλη επιστήμη και τέχνη δε χρησιμοποιεί τόσο πολύ τη λογική και την παρατηρητικότητα. Ή, όπως ίσως θα έλεγε ο ίδιος ο Sherlock Holmes, «είναι στοιχειώδες».

Βιβλιογραφία

1. Robertson P. *The Guinness book of movie facts and feats*. London, Guinness Publishing, 1988
2. <http://www.imdb.com/character/ch0026631/access15> Νοεμβρίου 2010
3. Terry M. The man who became Sherlock Holmes. The tortured mind of Jeremy Brett. Virgin Publishing Ltd, London, 2001:216
4. Chambers Biographical Dictionary. Magnusson M (ed) Edinburgh, Chambers, 1990
5. Watts MT. The mysterious case of the doctor with no patients. *J Roy Soc Med* 1991, 84:165–166
6. Conan DA. Gelsemium as a poison. *BMJ* 1879, 483
7. Conan DA. Notes on a case of leucocythaemia. *Lancet* 1882, 490
8. Conan DA. *Memories and adventures*. London, Hodder and Stoughton, 1924
9. Rodin AE. Arthur Conan Doyle. *J Roy Soc Med* 1991, 84:571–572
10. Conan DA. *The complete Sherlock Holmes*. London, Hancellor, 1985
11. Joel EN. A. Conan Doyle, Sherlock Holmes and murder by tropical infection. *Rev Infect Diseases* 1987, 9:222–225
12. Kitasato S. The bacillus of pneumonic plague. *Lancet* 1894, 2:428
13. Yersin A. La peste bubonique a Hong-Kong. *Ann Instit Past* 1894, 8:662–667
14. Cook GC. Some early British contributions to tropical disease. *J Infect* 1993, 27:325–333
15. Wu LT, Chun JWH, Pollitzer R et al. Some remarkable plague cases. In: *Plague: a manual for medical and public health workers*. App I Shangai, Mercury Press, 1936
16. Peschel RE, Peschel E. What physicians have in common with Sherlock Holmes: discussion paper. *J Roy Soc Med* 1989, 82:33–36
17. Gordon R. *The amazing history of medicine*. London, Sinclair & Stevenson Ltd, 1993
18. *The case of the missing sleuth*. Daily Mail, 7-3-1993

Υποβλήθηκε 18.07.2010

Εγκρίθηκε 15.08.2010