

ΙΟΥΛΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2019 ΤΟΜΟΣ 108 ΤΕΥΧΟΣ 2

ιατρική

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Πνευμονία σε ηλικιωμένους από την κοινότητα
και από Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων
Χρόνιος πόνος
Καρδιαγγειακή τοξικότητα αντινεοπλασματικών φαρμάκων
Προεμφυτευτική γενετική εξέταση (PGT)
στην εξωσωματική γονιμοποίηση
Το δίκαιο του εμβρύου και της μητέρας στην αρχαία Ελλάδα
Ο Μπετόβεν και οι θεράποντες ιατροί του

Community-acquired and Nursing Home
acquired pneumonia in Older People
Chronic pain
Anticancer drugs induced cardiotoxicity
Preimplantation genetic testing (PGT)
in assisted reproduction
The rights of the fetus and the mother in ancient Greece
Beethoven's attending physicians



iatriki

PUBLISHED BIENNIAL BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

JULY-DECEMBER 2019 VOLUME 108 No 2

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIANNUAL PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Κάνιγος 23, 106 77 Αθήνα
Τηλ. (210) 38 11 612
FAX: (210) 38 40 317
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr
www.eis-iatriki.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις
Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:

BETA Ιατρικές Εκδόσεις
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ
115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)
☎ 210-67 14 371-67 14 340
FAX: 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.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 2019

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6%)

Γιατροί	30 €
Φοιτητές	20 €
Εταιρείες-Οργανισμοί- Βιβλιοθήκες	80 €
Ευρωπαϊκή Ένωση	60 €
Λοιπές Χώρες	70 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι.Γ. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Αν. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Γ. Καμπουρόγλου

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Απ. Δούντσης

Αθ. Ζέτος

Ι. Καλλιάντος

Ηρ. Κατσούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Ά. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Π. Αθανασίου
Α. Αλεξοπούλου
Γ. Ανδρούτσος
Β.Σ. Βελονάκη
Γ. Βελονάκης
Δ. Δημητρουλόπουλος
Αθ. Ζησιμόπουλος
Γ. Καμπουρόγλου
Μ. Καραμάνου
Στ. Κόκκαλη
Αλ. Κουτσοβασίλη
Ιφ. Κώστογλου-Αθανασίου
Γ. Μαστοράκος
Ηλ. Μυγδάλης
Σ.Γ. Πανουσόπουλος
Ν. Παπαδόπουλος
Θ. Πέππας
Λ. Ραλλιδής
Αν. Σιώνη
Κ. Στάμου
Κ. Συρίγος
Αλ. Τζοβάρας
Θ. Τσίρλης

EDITED BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

23, Kanigos str,
GR-106 77 Athens, Greece
Tel. (+30) 210-38 11 612
FAX: (+30) 38 40 317
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR I. Karaitianos

EDITING Subscription and Advertising Enquiries:

BETA Medical Publications

3, ADRIANIΟΥ STR.
GR-115 25 ATHENS -GREECE
☎ +30210-67 14 371-67 14 340
FAX: +30210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.gr
e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

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

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2019 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6% included)

Greece	
Personal edition	30 €
Student edition	20 €
Library edition	80 €
European Union	60 €
Other Countries	70 €

ADVISORY BOARD

President

I.G. Karaitianos

Vice President

K. Mavrandonis

Secretary General

Αν. Galinas

Dep. Secretary General

Γ. Kampouroglou

Treasurer

Π. Athanassiou

Members

Αρ. Dountsis

Α. Zetos

Ι. Kalliatos

Ιρ. Katsoulis

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Α. Pefanis

Dep. Editor in Chief

Δ. Tiniakos

Members

Π. Athanassiou
Α. Alexopoulou
Γ. Androutsos
V.S. Velonaki
G. Velonakis
D. Dimitroulopoulos
Ath. Zisimopoulos
Γ. Kampouroglou
Μ. Karamanou
St. Kokkali
Αλ. Koutsovassili
Ιφ. Kostoglou-Athanassiou
Γ. Mastorakos
Ελ. Mygdalis
S.G. Panousopoulos
N. Papadopoulos
Th. Peppas
L. Rallidis
Αν. Sioni
Κ. Stamou
Κ. Syrigos
Αλ. Tzouvaras
Th. Tsirlis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Πνευμονία σε ηλικιωμένους από την κοινότητα και από Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων <i>Eu. Mougakou</i>	87
---	----

Χρόνιος πόνος <i>Χ. Μάγκλαρη, Γ. Μίχα, Σ. Πουλοπούλου, Ν. Φυρφίρης</i>	99
--	----

Καρδιαγγειακή τοξικότητα αντινεοπλασματικών φαρμάκων <i>Α. Κώτσιου, Χρ. Τεσσερομμάτη</i>	106
--	-----

Προεμφυτευτική γενετική εξέταση (PGT) στην εξωσωματική γονιμοποίηση <i>Δ. Χριστόπικου, St. Davies, Μ. Μαστρομηνάς</i>	118
---	-----

Το δίκαιο του εμβρύου και της μητέρας στην αρχαία Ελλάδα <i>Χρ. Τεσσερομμάτη</i>	134
--	-----

Ιστορία της Ιατρικής	
Ο Μπετόβεν και οι θεράποντες ιατροί του <i>Θ.Α. Πέππας, Δ. Παπαδάκη</i>	143

Οδηγίες για τους Συγγραφείς	147
------------------------------------	-----

Contents

Reviews

Community-acquired and Nursing Home acquired pneumonia in Older People <i>E. Mougakou</i>	87
---	----

Chronic pain <i>Ch. Magklari, G. Micha, S. Pouloupoulou, N. Fyrfiris</i>	99
--	----

Anticancer drugs induced cardiotoxicity <i>A. Kotsiou, Chr. Tesseromatis</i>	106
--	-----

Preimplantation genetic testing (PGT) in assisted reproduction <i>D. Christopikou, St. Davies, M. Mastrominas</i>	118
---	-----

The rights of the fetus and the mother in ancient Greece <i>Chr. Tesserommatis</i>	134
--	-----

History of Medicine	
Beethoven's attending physicians <i>Th.A. Peppas, D. Papadaki</i>	143

Instructions to Authors	149
--------------------------------	-----

Πνευμονία σε ηλικιωμένους από την κοινότητα και από Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων

Ευ. Μουγάκου

Α΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ερυθρός Σταυρός «Κοργιαλένιο Μπενάκειο» Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η πνευμονία αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας στους ηλικιωμένους και πρωταρχική αιτία διακομίδης στο νοσοκομείο, είτε προέρχονται από την κοινότητα είτε διαμένουν σε μονάδες φροντίδας. Σημαντικό ζήτημα συνιστά η δυσκολία διάγνωσης και η καθυστέρηση αγωγής ιδιαίτερα στους «ευπαθείς» ή ιδρυματοποιημένους ασθενείς. Στους ασθενείς αυτούς μπορεί να απουσιάζουν τα «κλασικά» συμπτώματα του βήχα και του πυρετού και η πνευμονία να εκδηλωθεί με άτυπη συμπτωματολογία όπως η επιδείνωση της πρότερης λειτουργικότητας ή η αύξηση των πτώσεων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με διαμονή σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων (NHAP), εμφανίζουν συχνά πολλαπλές συννοσηρότητες, αυξημένο κίνδυνο για πολυανθεκτικά παθογόνα, και σημαντικά αυξημένη θνητότητα σε σύγκριση με ηλικιωμένους ασθενείς με πνευμονία από την κοινότητα. Προκύπτει επομένως το ερώτημα της βέλτιστης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής στους συγκεκριμένους ασθενείς: χρήζουν αντιμετώπισης ως επί πνευμονίας της κοινότητας ή ενδονοσοκομειακής; Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας γίνεται αναφορά στα επιδημιολογικά και μικροβιολογικά στοιχεία, τα κριτήρια διάγνωσης, την αξία των προγνωστικών μοντέλων και τις πρόσφατες

Community-acquired and Nursing Home acquired pneumonia in Older People

E. Mougakou

1st Department of Internal Medicine, Erythros Stavros “Korgialeneio Mpenakeio” Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Pneumonia is a significant factor for morbidity and mortality in older people and a primary reason for transfer to acute care facilities, either they live in the community or in long-term care facilities. An important arising issue is the difficulty in making diagnosis, associated with delayed therapy especially in frail, institutionalized older people, due to the frequent absence of “classical” symptoms such as cough or fever and the manifestation of pneumonia with atypical symptoms as functional decline or falls. Particular attention should be paid to the approach to patients with nursing home acquired pneumonia (NHAP). This is a special category of patients, with multiple co-morbidities, different microbiological profile, increased risk of drug-resistant pathogens and a significantly increased mortality compared to elderly patients with community-acquired pneumonia. Therefore, the question of optimal empirical antimicrobial treatment in these patients arises: do they need to be treated according to the guidelines for community-acquired pneumonia or for hospital-acquired pneumonia? This review of recent bibliography summarizes the epidemiology, microbiology, diagnostic criteria and validity of prognostic models and focuses on recent recommendations for the management of pneumonia in older people. Particular reference is made to current approach to NHAP, although the optimum

οδηγίες για την αντιμετώπιση της πνευμονίας στους ηλικιωμένους. Γίνεται επίσης ιδιαίτερη αναφορά στην προσέγγιση της πνευμονίας που σχετίζεται με μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων (NHAP) με βάση τα δεδομένα σύγχρονων μελετών, αν και ο βέλτιστος αλγόριθμος αντιμετώπισης της NHAP παραμένει μη καθορισμένος.

Λέξεις ευρετηρίου Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, ηλικιωμένοι, πνευμονία κοινότητας, πνευμονία που σχετίζεται με Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων.

Αλληλογραφία: Ευ. Μουγάκου, ΝΕΕΣ Κοργιαλένιο Μπενάκειο, Ερυθρού Σταυρού και Αθανασάκη 11, 115 26 Αθήνα
e-mail: p.mougakou@gmail.com

management protocol for NHAP remains undetermined.

Key words Low respiratory tract infection, older adults, elderly, community-acquired pneumonia, Nursing Home acquired pneumonia.

Corresponding author: E. Mougakou, Erythros Stavros “Korgialencio Mpenakeio” Hospital, 11 Erythrou Stavrou and Athanasaki street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: p.mougakou@gmail.com

1. Εισαγωγή

Με την αύξηση της ηλικίας και των συννοσηροτήτων, αυξάνει η επίπτωση των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος: ποσοστό 45% των περιπτώσεων πνευμονίας της κοινότητας συμβαίνει σε άτομα ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 65 ετών.¹ Παράλληλα, διαπιστώνεται αύξηση της θνητότητας που αποδίδεται στην πνευμονία, η οποία είναι κατά 25% υψηλότερη στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.² Η πνευμονία αποτελεί επίσης μείζον αίτιο θνητότητας σε ηλικιωμένους που διαμένουν σε Μονάδες Φροντίδας και πρωταρχική αιτία διακομιδής τους στο νοσοκομείο. Σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους που προέρχονται από την κοινότητα, τα ιδρυματοποιημένα άτομα παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο νόσησης από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς λόγω αυξημένων συννοσηροτήτων, γεγονός που οδηγεί συχνά τον κλινικό ιατρό σε κατάχρηση ευρέος φάσματος αντιμικροβιακών. Από την άλλη πλευρά, στην ιδιαίτερη αυτή πληθυσμιακή ομάδα, διαπιστώνεται καθυστέρηση στη διάγνωση και αντιμετώπιση της πνευμονίας, καθώς οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά άτυπη εικόνα.

Λαμβάνοντας υπόψη τη συνεχιζόμενη δημογραφική γήρανση στην Ευρώπη, οι κλινικές ε-

πιπτώσεις αλλά και το οικονομικό βάρος που προκύπτει από τις νοσηλείες λόγω πνευμονίας αναμένονται να αυξηθούν περαιτέρω τα επόμενα έτη. Η παρούσα ανασκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας έχει ως σκοπό την περιγραφή των επιδημιολογικών και μικροβιολογικών στοιχείων, των διαγνωστικών κριτηρίων, των παραγόντων πρόγνωσης και της αντιμετώπισης της πνευμονίας των ηλικιωμένων, είτε προέρχονται από την κοινότητα είτε διαμένουν σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων.

2. Επιδημιολογικά στοιχεία

Η πνευμονία αποτελεί συχνότατο αίτιο λοίμωξης στους ηλικιωμένους: η ετήσια επίπτωση για τους μη ιδρυματοποιημένους ασθενείς υπολογίζεται μεταξύ 25 και 44 περιπτώσεων ανά 1000 άτομα, τέσσερις φορές συχνότερη από την αντίστοιχη ατόμων ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.² Για τους ιδρυματοποιημένους ηλικιωμένους, η επίπτωση της πνευμονίας είναι ακόμη υψηλότερη: ανέρχεται σε 33–114 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα ανά έτος.² Τα ποσοστά θνητότητας 30 ημερών που αναφέρονται στις μελέτες κυμαίνονται από 30% για τους ηλικιωμένους ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας έως 57% όταν πρόκειται για πνευμονία που σχετίζεται με Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων.²

3. Μικροβιολογικά στοιχεία

3.1. Πνευμονία της κοινότητας (CAP)

Σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση 33 μελετών που αφορούσαν σε πνευμονία της κοινότητας, ανευρέθηκαν διαφορετικές τάσεις επικράτησης συγκεκριμένων παθογόνων μικροοργανισμών ανάλογα με την ηλικία: Κυρίαρχο αίτιο πνευμονίας στους ηλικιωμένους αποτελεί ο *Streptococcus pneumoniae* (19–85% σε ασθενείς ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 65 ετών έναντι 20–28% σε ασθενείς ηλικίας <65 ετών). Ακολουθώς ο *Haemophilus influenzae* (2,9–29,4% έναντι 4–6,4%) και άλλα Gram αρνητικά βακτήρια, τα οποία ανευρέθηκαν συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς 65 ετών και άνω, σε αντίθεση με την πνευμονία από *Mycoplasma pneumoniae* που ήταν συχνότερη σε νεότερους ασθενείς.^{3,4} Σε υψηλό ποσοστό ασθενών με CAP (26,7–87,3%), δεν απομονώθηκε ο παθογόνος μικροοργανισμός.^{3,4}

3.2. Πνευμονία σχετιζόμενη με Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων (NHAP)

Η απομόνωση του αιτιολογικού παθογόνου παράγοντα στην περίπτωση της NHAP είναι ακόμη δυσκολότερη λόγω αδυναμίας συνεργασίας του ηλικιωμένου ασθενούς με μειωμένη λειτουργικότητα για τη λήψη αξιόπιστου δείγματος πτυέλων για καλλιέργεια και συχνής επιμόλυνσης του δείγματος από μικρόβια της στοματοφαρυγγικής χλωρίδας. Το μικροβιολογικό προφίλ της NHAP ποικίλλει στις διάφορες μελέτες και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο σχεδιασμός της μελέτης ή η βαρύτητα της πνευμονίας. Σε γενικές γραμμές, φαίνεται να υπάρχει αλληλοεπικάλυψη στους παθογόνους μικροοργανισμούς που απομονώνονται στην πλειονότητα των ασθενών με NHAP και CAP.⁵ Στην ανασκόπηση των Janssens et al, όπου γίνεται σύγκριση των μικροβιακών αιτιών στη πνευμονία της κοινότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς και στην πνευμονία που σχετίζεται με Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων, οι συγγραφείς αναφέρουν τον πνευμονιόκοκκο ως το

συχνότερο αίτιο πνευμονίας (5–58% σε CAP, 4–30% σε NHAP), ενώ τονίζεται και ο ρόλος του *Staphylococcus aureus* (7% σε CAP, 4% σε NHAP), με έμφαση στην αυξανόμενη επίπτωση των ειδών με αντοχή στη μεθικιλίνη (MRSA) στους ιδρυματοποιημένους ασθενείς.³ Ωστόσο, στην περίπτωση σοβαρής NHAP, το μικροβιολογικό προφίλ μοιάζει περισσότερο με αυτό της νοσοκομειακής πνευμονίας, με ιδιαίτερο ρόλο των *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* και άλλων Gram αρνητικών εντεροβακτηριοειδών.⁵ Σε άλλη πρόσφατη μελέτη, των Kang et al, στην οποία έγινε σύγκριση 212 ασθενών ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 65 ετών με CAP και 105 αντίστοιχης ηλικίας, με NHAP, η επίπτωση πολυανθεκτικών (MDR) μικροοργανισμών ήταν σημαντικά συχνότερη σε NHAP (21,9%) σε σύγκριση με την CAP (1,4%).⁶ Τα ποσοστά ανεύρεσης πολυανθεκτικών μικροοργανισμών ποικίλλουν μεταξύ των μελετών αναλόγως της χώρας προέλευσης των ασθενών. Σε γενικές πάντως γραμμές, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα και πολλαπλές συννοσηρότητες που διαμένουν σε Μονάδες Φροντίδας, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για αποικισμό και λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος από Gram αρνητικά εντερικά βακτηρίδια, τα οποία είναι συχνά πολυανθεκτικά λόγω πρόσφατης λήψης αντιμικροβιακών ή προηγηθεισών νοσηλειών.

4. Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η «ευπάθεια» αποτελεί μείζονα προδιαθεσικό παράγοντα για εκδήλωση πνευμονίας στους ηλικιωμένους. Πρόκειται ουσιαστικά για μια κατάσταση ελάττωσης των λειτουργικών αποθεμάτων, με συνοδό ανικανότητα για μια προσαρμοσμένη και αποτελεσματική απάντηση σε οποιοδήποτε στρεσογόνο γεγονός, όπως μια λοίμωξη του αναπνευστικού. Η επίπτωση της ευπάθειας αυξάνει με την ηλικία: σημειώνονται ποσοστά από 4% στην ηλικιακή ομάδα των 65–69 ετών, έως 16% σε ηλικία 80–84 και 26% στους ασθενείς άνω των 85 ετών.⁷ Φαίνεται πως η αυξημένη ηλικία από μόνη της συνιστά παράγοντα κινδύνου για πνευμονία, καθώς σχετίζεται με ανοσοπάρηση, υποθρεψία, σαρκοπενία, μει-

ωμένη ακεραιότητα φυσικών φραγμών άμυνας και μειωμένη ικανότητα βήχα. Επιπλέον, στους ηλικιωμένους, ιδίως στους ιδρυματοποιημένους ή με πολλαπλές νοσηλείες, διαπιστώνεται σε υψηλό ποσοστό αποικισμός του αναπνευστικού συστήματος από Gram αρνητικά αλλά και Gram θετικά βακτήρια (εντεροβακτηριοειδή, *P. aeruginosa*, *S. aureus*). Παράγοντες κινδύνου για τον αποικισμό και την ενδεχόμενη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν η προηγηθείσα λήψη αντιμικροβιακών, η υποθρεψία, το κάπνισμα, η μειωμένη παραγωγή σιάλου που προκαλείται από φάρμακα (αντικαταθλιπτικά, αντιπαρκινσονικά, αντιισταμινικά) καθώς και τα προβλήματα σίτισης με επακόλουθες εισροφήσεις. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία στους ηλικιωμένους, όπως αυτοί αναφέρονται στο άρθρο του Meyer για τη γήρανση.⁸

5. Διάγνωση

5.1. Κλινική εικόνα

Τα «κλασικά» σημεία που θέτουν την υποψία πνευμονίας της κοινότητας είναι ο βήχας οξείας έναρξης, συνήθως παραγωγικός και τουλάχιστον ένα σημείο από τα εξής: συμβατά ακροαστικά ευρήματα κατά την ακρόαση του πνεύμονα, με συνοδό δύσπνοια ή ταχύπνοια και πυρετός ή υποθερμία. Ωστόσο, στους ηλικιωμένους συχνά απουσιάζουν τα τυπικά αυτά σημεία της πνευμονίας και προεξάρχουν άτυπα συμπτώματα, όπως πτώσεις, ανορεξία, λήθαρ-

γος, ακράτεια ούρων και αλλαγή του επιπέδου συνείδησης ή οξεία συγχυτικο-διεγερτική κατάσταση.^{1,9-11} Συχνή είναι επίσης η εκδήλωση της πνευμονίας στους ηλικιωμένους ως απορρυθμισμό συννοσηροτήτων (σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια πνευμονική νόσος).¹² Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, μόνο το 56% των ηλικιωμένων ασθενών με πνευμονία της κοινότητας παρουσιάζει την τυπική τριάδα του βήχα, πυρετού και δύσπνοιας.³ Υποψία πνευμονίας από εισρόφηση τίθεται σε περίπτωση επιβεβαιωμένου επεισοδίου εισρόφησης ή επί παρουσίας πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, όπως η έκπτωση του επιπέδου συνείδησης και η δυσφαγία.

Στην προοπτική μελέτη των Lim et al που συμπεριέλαβε 437 ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας, εκ των οποίων οι 40 (9%) είχαν πνευμονία που σχετιζόταν με Μονάδα Φροντίδας Ηλικιωμένων, διαπιστώθηκε μειωμένη συχνότητα δύσπνοιας (58 έναντι 74%), παραγωγής πτυέλων (58 έναντι 74%) ή πλευροδυνίας (2,5 έναντι 17%) στους ιδρυματοποιημένους ασθενείς με πνευμονία σε σχέση με εκείνους που προέρχονταν από την κοινότητα. Επιπλέον, στους ιδρυματοποιημένους ασθενείς διαπιστώθηκε συχνότερα σύγχυση (60% έναντι 27%, $p < 0,001$).⁹ Ταχύπνοια (αναπνευστική συχνότητα > 20 /λεπτό) και ταχυκαρδία (> 100 σφύξεις/λεπτό) ανευρίσκονται σε 2/3 των ηλικιωμένων με πνευμονία και το εύρημα αυτό μπορεί να προηγείται άλλων κλινικών σημείων κατά 3-4 ημέρες.¹³

Πίνακας 1. Προδιαθεσικοί παράγοντες για πνευμονία στους ηλικιωμένους (τροποποιημένος από τους Meyer et al)⁸

Μηχανισμοί δυσλειτουργίας ανοσοποιητικού συστήματος: Ανοσοκαταστολή, Φάρμακα (κορτικοστεροειδή), Συστημική νόσος (κακοήθεια, νεφρική ανεπάρκεια), Σχετιζόμενη με την ηλικία ανοσοπάρεση

Προδιάθεση για εισρόφηση εκκρίσεων ανώτερου αναπνευστικού/στόματος: Διαταραχές ΚΝΣ, Διαταραχές κατάποσης, Φάρμακα με κατασταλτική δράση
Καταστολή μηχανισμών «κάθαρσης» (αντανακλαστικό βήχα, σιαλόρροια, σύστημα βλεννοκροσσωτής κάθαρσης αναπνευστικού)

Νοσηλείες, ιδρυματοποίηση

Οργανική δυσλειτουργία: Παρεγχυματική πνευμονική νόσος, Χρόνια νοσήματα (ΣΔ, ρευματολογικά), Καρδιακή/ Νεφρική/ Ηπατική ανεπάρκεια

Υποθρεψία/Υποαλβουμιναιμία

Κάπνισμα, Κατάχρηση αλκοόλ

Ιογενής λοίμωξη

5.2. Διαγνωστικά κριτήρια πνευμονίας που σχετίζεται με μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων

Η επίπτωση της πνευμονίας σε ιδρυματοποιημένους ηλικιωμένους παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις στις μελέτες, γεγονός που εξηγείται εν μέρει από την απουσία καθορισμένων κριτηρίων διάγνωσης με καθολική εφαρμογή.

Ενδεικτικά, σύμφωνα με την πρόσφατη αναθεώρηση των κριτηρίων του McGeer για την επιτήρηση και καταγραφή των λοιμώξεων σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων, για τη διάγνωση της πνευμονίας είναι απαραίτητη η παρουσία 3 κριτηρίων (πίνακας 2): (i) ακτινογραφικά σημεία ενδεικτικά πνευμονίας, (ii) σημεία από το αναπνευστικό σύστημα (1 τουλάχιστον από: βήχας οξείας έναρξης, παραγωγή πτυέλων, κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου <94% ή πτώση κορεσμού κατά 3%, νέα ακροαστικά ευρήματα από την ακρόαση των πνευμόνων, πλευριτικό άλγος, αναπνευστική συχνότητα ≥ 25 /λεπτό) και (iii) τουλάχιστον ένα συστημικό σημείο (πυρετός, λευκοκυττάρωση, οξεία αλλαγή νοητικού επιπέδου, οξεία επιδείνωση λειτουργικότητας).¹⁴ Τα συγκεκριμένα κριτήρια θεωρούνται σχετικά αυστηρά, καθώς προϋποθέτουν την πραγματοποίηση ακτινογραφικού ελέγχου, κάτι το οποίο

δεν είναι πάντα εφικτό σε ιδρυματοποιημένους ηλικιωμένους, στους οποίους γίνεται συχνά έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής επί παρουσίας κλινικών σημείων ενδεικτικών λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού. Σύμφωνα με μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη σε 21 Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων στον Καναδά, η διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος πραγματοποιήθηκε σε ποσοστό 42% των ασθενών με υποψία λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού και καλλιέργεια πτυέλων σε ποσοστό μόλις 3,3%.¹⁵

5.3. Διαγνωστικός έλεγχος

Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης πνευμονίας σε ασθενή με συμβατή κλινική εικόνα, απαραίτητη είναι η ακτινογραφία θώρακος, αν και η διενέργειά της είναι συχνά τεχνικά δύσκολη στους ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένη κινητικότητα. Συχνό πρόβλημα επίσης στους ηλικιωμένους είναι η μειωμένη διαγνωστική αξία της στον ασθενή που είναι κλινήρης, παχύσαρκος, σοβαρά ανασκοκατεσταλμένος ή με προηγούμενα παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος.¹⁶ Σε περίπτωση νοσηλείας του ασθενούς, συστήνεται περαιτέρω έλεγχος με μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος, βασικός εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος και βιοχημικός έλεγχος καθώς και μικροβιολογικός έλεγχος με καλλιέργειες αίματος, πτυέλων και αντιγόνο ούρων για *Legionella sp.* και *S. pneumoniae*.¹⁶

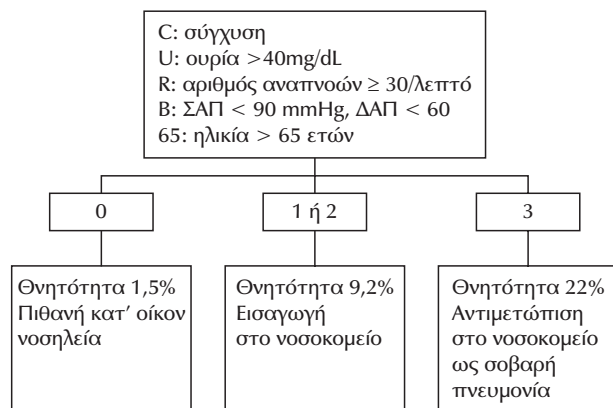
Πίνακας 2. Αναθεωρημένα κριτήρια κατά McGeer για διάγνωση πνευμονίας σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων¹⁴

1. Νέο πνευμονικό διήθημα
2. Τουλάχιστον 1 σημείο από:
 - Εμφάνιση ή αύξηση βήχα
 - Εμφάνιση ή αύξηση πυώδους απόχρεμψης
 - $\text{SatO}_2 < 94\%$ ή πτώση $> 3\%$
 - Νέα ευρήματα στην ακρόαση αναπνευστικού
 - Πλευριτικού τύπου άλγος
 - $\text{RR} \geq 25/\text{min}$
3. Τουλάχιστον 1 από:
 - Πυρετός (μονήρες πυρετικό κύμα $> 37,8^\circ$ ή πολλαπλές μετρήσεις θερμοκρασίας στόματος $> 37,2^\circ$ ή ορθού $> 37,5^\circ$ ή θερμοκρασία $> 1,1^\circ$ από τη βασική)
 - Λευκοκυττάρωση ($> 14.000/\text{mm}^3$ ή αριστερή στροφή με $> 6\%$ ώρες μορφές)
 - Οξεία αλλαγή νοητικού επιπέδου
 - Οξεία επιδείνωση λειτουργικότητας

6. Εκτίμηση βαρύτητας – Προγνωστικοί Παράγοντες Κινδύνου

6.1. Εκτίμηση βαρύτητας και ανάγκης νοσηλείας του ασθενούς

Τα δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα βαθμονόμησης για την πρόγνωση της βραχυπρόθεσμης θνητότητας στην πνευμονία της κοινότητας και τη λήψη απόφασης για τη νοσηλεία ή μη του ασθενούς είναι οι δείκτες CURB-65 και PSI (Pneumonia Severity Index) (εικόνα 1 και πίνακας 3).^{17,18} Ο δείκτης CURB-65 είναι αρκετά απλός στη χρήση του, ωστόσο έχει το μειονέκτημα ότι δεν περιλαμβάνει σημαντικές παραμέτρους, όπως η υποξαιμία ή οι ηλεκτρολυτικές



Εικόνα 1. Δείκτης CURB-65^{17,26}

διαταραχές, που είναι αρκετά συχνές σε ηλικιωμένους και μπορεί να επηρεάσουν την απόφαση για ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση. Σύμφωνα με τον δείκτη PSI που περιλαμβάνει 20 μεταβλητές, οι ομάδες βαθμολογίας IV και V θεωρούνται ως μέσου και υψηλού κινδύνου θνητότητας αντίστοιχα (θνητότητα 8–10% και 30% αντίστοιχα) και συστήνεται εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Ο περιορισμός της χρήσης του συγκεκριμένου δείκτη στους ηλικιωμένους έγκειται στο γεγονός ότι η ηλικία από μόνη της και η διακρίση σε Μονάδα Φροντίδας Ηλικιωμένων αποδίδουν πολλούς βαθμούς, με αποτέλεσμα την άμεση κατηγοριοποίηση ενός ηλικιωμένου ιδρυματοποιημένου ασθενούς σε ομάδα υψηλού κινδύνου, με ανάγκη νοσηλείας.

Στη μελέτη των Chen et al έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας των δεικτών CURB-65 και PSI σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας σε τρεις ηλικιακές ομάδες: 18–64 (n=348), 65–84 (n=438) και 85 και άνω (n=201) ετών. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι στις ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας (65–85 και ≥85), τα δύο συστήματα είχαν πτωχότερη ακρίβεια στην πρόγνωση θνητότητας, γεγονός που αποδόθηκε τόσο στην άτυπη συμπτωματολογία στους ηλικιωμένους που δεν περιλαμβάνεται στις παραμέτρους των δύο δεικτών, όσο και στο υπερβολικό «βάρος» με γραμμική συσχέτιση που δίνεται στην ηλικία στον δείκτη PSI. Προτάθηκε μάλιστα από τους συγγραφείς μια τροποποίηση των ορίων βαθμολογίας για κάθε κατηγορία κινδύνου όταν πρό-

Πίνακας 3. Δείκτης PSI¹⁸

Χαρακτηριστικό	Βαθμοί
Ηλικία:	
Άνδρας	Ηλικία (σε έτη)
Γυναίκα	Ηλικία (σε έτη) -10
Διακρίση σε Μονάδα Φροντίδας Ηλικιωμένων	+10
Συννοσηρότητες:	
Νεοπλασματική νόσος	+30
Ηπατική νόσος	+20
Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια	+10
Αγγειακή Εγκεφαλική νόσος	+10
Νεφρική νόσος	+10
Ευρήματα από φυσική εξέταση:	
Αλλαγή νοητικού επιπέδου	+20
Αριθμός αναπνοών ≥30/λεπτό	+20
ΣΑΠ <90 mmHg	+20
Θερμοκρασία <35° ή ≥40°	+15
Σφύξεις ≥125/λεπτό	+10
Εργαστηριακά ή απεικονιστικά ευρήματα:	
Αρτηριακό pH <7,35	+30
BUN ≥30 mg/dL	+20
Νάτριο <130 mmol/l	+20
Γλυκόζη ≥250 mg/dL	+10
Αιματοκρίτης <30%	+10
pO ₂ <60 mmHg	+10
Πλευριτική συλλογή	+10
Σύνολο πόντων	Ομάδα κινδύνου
<51	I
51–70	II
71–90	III
91–130	IV
>130	V

κειται για ηλικιωμένο ασθενή, με χρήση του ορίου των 105 βαθμών για την ομάδα κινδύνου IV (και επομένως για εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο) έναντι των 91 βαθμών.¹⁹

Για τη NHAP, η χρησιμότητα των προγνωστικών αυτών δεικτών δεν έχει πλήρως καθοριστεί, ελλείψει κλινικών μελετών στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών που να αποδεικνύουν σαφώς την αξιοπιστία τους. Στη μελέτη των Lee et al που συμπεριέλαβε 208 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με πνευμονία που σχετίζεται με μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων, φάνηκε πως ο δείκτης PSI ήταν πιο ακριβής για την πρόγνωση της θνητότητας 30 ημερών σε σύγκριση με τον δείκτη CURB-65 και άλλους δείκτες (NHAP score, SOAR).^{20,21} Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί

πως η εφαρμογή του PSI στους ιδρυματοποιημένους ασθενείς είναι περίπλοκη, καθώς απαιτεί εργαστηριακό έλεγχο, λήψη αερίων αρτηριακού αίματος και διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος, για τα οποία χρειάζεται διακομιδή σε νοσοκομείο.

6.2. Ενδείξεις νοσηλείας σε ηλικιωμένους με πνευμονία

Η απόφαση για εισαγωγή στο νοσοκομείο του ασθενούς με πνευμονία παραμένει κλινική απόφαση. Εκτός από τους δείκτες CURB-65 και PSI που βοηθούν στην απόφαση αυτή, ορίζοντας την ανάγκη νοσηλείας ασθενούς με πνευμονία με βάση τη συγκέντρωση βαθμών από διάφορες παραμέτρους, αναγκαία κρίνεται η εισαγωγή στο νοσοκομείο του ηλικιωμένου ασθενούς με πνευμονία επί λοιπών ενδείξεων, όπως η ύπαρξη αιμοδυναμικής αστάθειας, επιδείνωσης του επιπέδου λειτουργικότητας, αφυδάτωσης, ηλεκτρολυτικών διαταραχών ή αδυναμίας λήψης της αντιμικροβιακής αγωγής per os. Στον πίνακα 4 συνοψίζονται οι βασικές ενδείξεις νοσηλείας ηλικιωμένου ασθενούς με πνευμονία.

Ειδικά για την περίπτωση του ασθενούς με NHAP, η Αμερικανική Εταιρεία Λοιμώξεων (IDSA) έχει προτείνει συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής σε νοσοκομείο: (1) Ο ασθενής είναι κλινικά ασταθής και σύμφωνα με τους στόχους της οικογένειας ή και του ασθενούς υπάρχει ένδειξη για επιθετική και άμεση θεραπεία, (2) Δεν υπάρχει δυνατότητα για διενέργεια σημαντικών διαγνωστικών εξετάσεων στη Μονάδα Φροντίδας Ηλικιωμένων, (3) Μη διαθέσιμη αγωγή ή ανεπαρ-

κής ικανότητα παρακολούθησης, (4) Μη διαθέσιμα ειδικά μέτρα ελέγχου-περιορισμού λοιμώξεων, (5) Αδυναμία διασφάλισης ανακουφιστικών μέτρων στη Μονάδα Φροντίδας Ηλικιωμένων.²²

6.3. Λοιποί προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου θνητότητας

Σε πληθώρα πρόσφατων μελετών γίνεται προσπάθεια καθορισμού παραγόντων που θα μπορούσαν να προβλέψουν με ακρίβεια τον κίνδυνο θνητότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με πνευμονία από τη κοινότητα. Στη μελέτη των Pieralli et al, η οποία συμπεριέλαβε 443 ασθενείς μέσης ηλικίας 81,8 ετών με CAP και μέση τιμή CURB-65 score 2,5, έγινε μελέτη των παραγόντων που θα μπορούσαν να προβλέψουν την ενδονοσοκομειακή εξέλιξη ηλικιωμένων ασθενών με CAP. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η οξεία συγχυτικο-διεγερτική κατάσταση κατά τη νοσηλεία αύξησε κατά 5,7 φορές τον κίνδυνο για ενδονοσοκομειακή θνητότητα, αποτελώντας ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου, ισχυρότερο από τον δείκτη CURB-65.²³ Η αδυναμία της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο μονοκεντρικός και αναδρομικός της χαρακτήρας.

Μία άλλη παράμετρος που μελετήθηκε ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου είναι το επίπεδο της πρότερης λειτουργικότητας. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για μια πρόσφατη προοπτική-μονοκεντρική μελέτη που συμπεριέλαβε 216 ασθενείς με CAP, ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 70 ετών. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε πως η βαθμολογία στην κλίμακα λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group scale of performance status) αύξησε ανεξάρτητα τη θνητότητα 30 ημερών (HR 2,19): η υψηλή βαθμολογία (3–4) στην κλίμακα ECOG (ασθενής με σοβαρή διαταραχή της λειτουργικής αυτονομίας) συσχετίστηκε με 4πλάσια αύξηση της θνητότητας 30 ημερών, ακόμα και στην περίπτωση χαμηλής βαθμολογίας CURB-65.²⁴ Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγει και η μελέτη των Sanz et al, όπου χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός του δείκτη Barthel (BI) για την εκτίμηση του επιπέδου λειτουργικότητας και του δείκτη PSI για την πρόγνωση της

Πίνακας 4. Ενδείξεις νοσηλείας ηλικιωμένου ασθενούς με πνευμονία

Αιμοδυναμική αστάθεια
Επίδεινωση αναπνευστικής λειτουργίας – ταχύπνοια – SpO ₂ < 92%
Οξεία συγχυτικο-διεγερτική κατάσταση
Επίδεινωση πρότερης λειτουργικότητας
Αδυναμία λήψης αγωγής per os
Αδυναμία συμμόρφωσης με την αγωγή – κοινωνικοί λόγοι
Αφυδάτωση – ηλεκτρολυτικές διαταραχές
Απορρύθμιση συννοσηροτήτων
CURB-65 score ≥ 1 ή PSI ομάδα κινδύνου IV - V (score ≥ 91 βαθμών)

θνητότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με πνευμονία κοινότητας. Οι συγγραφείς έδειξαν πως οι ασθενείς με συνδυασμό $BI \leq 90$ βαθμών και PSI IV-V παρουσίαζαν τον υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας.²⁵

Αρκετές μελέτες έχουν επίσης πραγματοποιηθεί για τον ρόλο των βιοδεικτών όπως η CRP, η προκαλσιτονίνη (PCT), η προαδρενομεδουλλίνη (MR-ADM) ως παράγοντες εκτίμησης του κινδύνου θνητότητας, ωστόσο ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχει πλήρως καθοριστεί η αξία τους.

7. Θεραπεία

7.1. Επιλογή αντιμικροβιακού παράγοντα

Η επιλογή της κατάλληλης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής θα γίνει με στόχο την κάλυψη των πιθανών αιτιολογικών μικροβιακών παραγόντων και τη βαρύτητα νόσου, συνεκτιμώντας τον κίνδυνο για πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (πίνακας 5).^{26-28,34} Προς το παρόν, δεν υπάρχει διαφοροποίηση στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την πνευμονία σε ηλικιωμένο ασθενή, ενώ υπάρχει ένα «κενό» σε ό,τι αφορά στην αντιμετώπιση ηλικιωμένου ασθενούς με πνευμονία που διαμένει σε οίκο ευγηρίας/Μονάδα Φροντίδας Ηλικιωμένων. Στην εικόνα 2 παρατίθενται οι ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2015 για την αντιμικροβιακή αγωγή σε πνευμονία της κοινότητας, όπως έχουν δημοσιευθεί στον οδηγό του ΚΕΕΛΠΝΟ. Στον οδη-

γό του 2017 για την ορθολογική επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής για τον νοσηλευόμενο ασθενή της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας, υπάρχει η εξής διαφοροποίηση: επί σοβαρής CAP δεν συστήνεται πλέον η μονοθεραπεία, αλλά η προσθήκη μακρολίδης ή αναπνευστικής φθοριοκινολόνης μαζί με κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς εάν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για *P. aeruginosa*. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου, συστήνεται συγχρηγήρηση αντιψευδομοναδικής β-λακτάμης είτε με αναπνευστική φθοριοκινολόνη είτε με αμινογλυκοσίδη μαζί με φθοριοκινολόνη ή μακρολίδη²⁸ (εικόνα 3). Οι συγκεκριμένες συστάσεις συμφωνούν και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων (ESCMID) σε ό,τι αφορά στην αντιμετώπιση της σοβαρής πνευμονίας από την κοινότητα.²⁹

Πολλές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση μεταξύ έγκαιρης έναρξης αγωγής και βελτιωμένης κλινικής έκβασης, ιδίως στους ηλικιωμένους, επομένως είναι υποχρεωτική η έγκαιρη έναρξη αγωγής, ιδανικά τις πρώτες 2-4 ώρες όταν πρόκειται για σοβαρή πνευμονία.^{26,30} Ειδικά για την επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής στους ηλικιωμένους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ειδικά ζητήματα που σχετίζονται με την ηλικία, όπως είναι ο υψηλότερος κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις λόγω της πολυφαρμακίας, καθώς και για φορεία πολυανθεκτικών μικροοργανισμών. Ενδεχομένως στους ηλικιωμένους ασθενείς να είναι προτιμότερη η αποφυγή χορήγησης κινολονών ή μακρολιδών λόγω των συχνών παρενεργειών και της χαμηλότερης επίπτωσης άτυπων παθολογιών.³¹

Πίνακας 5. Παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς^{27,28,34}

Πρόσφατη νοσηλεία για ≥ 2 ημέρες (προηγούμενες 90 ημέρες)
Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων
Λήψη αντιμικροβιακών τις τελευταίες 90 ημέρες
Προηγούμενη θετική καλλιέργεια
Σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα
Συνεδρία τεχνητού νεφρού κατά τις τελευταίες 90 ημέρες
Σοβαρή ΧΑΠ (FEV1 <30%)
Βρογχεκτασίες
Περιποίηση τραυμάτων/ελκών κατάκλισης κατ' οίκον

7.2. Η Πνευμονία που σχετίζεται με Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως πνευμονία της κοινότητας ή ως νοσοκομειακή πνευμονία;

Ο όρος της πνευμονίας που σχετίζεται με χώρους παροχής φροντίδας υγείας (HCAP), συμπεριλαμβάνοντας και τις μονάδες φροντίδας

<p>Εμπειρική θεραπεία Πνευμονίας της Κοινότητας εκτός νοσοκομείου</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αμοξικιλίνη ± νεότερη μακρολίδη • Αναπνευστική κινολόνη (εάν προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο 3μηνο)
<p>Πνευμονία της Κοινότητας μέτριας βαρύτητας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αμινοπενικιλίνη + αναστολέας β-λακταμασών + μακρολίδη • Κεφτριαξόνη/κεφοταξίμη + μακρολίδη • Λεβοφλοξασίνη, Μοξιφλοξασίνη
<p>Πνευμονία από εισρόφηση</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αμινοπενικιλίνη + αναστολέας β-λακταμασών ΕΦ • Κεφτριαξόνη/κεφοταξίμη + κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη
<p>Σοβαρή πνευμονία κοινότητας χωρίς παράγοντες κινδύνου για <i>Pseudomonas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αμινοπενικιλίνη + αναστολέας β-λακταμασών + μακρολίδη • Κεφτριαξόνη/κεφοταξίμη + μακρολίδη • Μοξιφλοξασίνη/Λεβοφλοξασίνη
<p>Σοβαρή πνευμονία κοινότητας με παράγοντες κινδύνου για <i>Pseudomonas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη • Μονομπακτάμη • Αντιψευδομοναδική πενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών • Σιποφλοξασίνη • Αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη
<p>Σοβαρή πνευμονία κοινότητας με παράγοντες κινδύνου για <i>Stahylococcus aureus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Λινεζολίδη

Εικόνα 2. Εμπειρική Θεραπεία πνευμονίας κοινότητας σύμφωνα με τον οδηγό του ΚΕΕΛΠΝΟ²⁶

<p>Χωρίς παράγοντες κινδύνου για <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς ΚΑΙ • Μακρολίδη ή αναπνευστική κινολόνη
<p>Με παράγοντες κινδύνου για <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη ΚΑΙ αναπνευστική κινολόνη Ή • Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη ΚΑΙ αμινογλυκοσίδη ΚΑΙ κινολόνη ή μακρολίδη

Εικόνα 3. Εμπειρική Θεραπεία της σοβαρής πνευμονίας της κοινότητας σύμφωνα με τον οδηγό της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας²⁸

ηλικιωμένων είχε ενταχθεί ως ξεχωριστός όρος στις οδηγίες της ATS/IDSA του 2005 λόγω ανησυχίας για αυξημένη επίπτωση πολυανθεκτικών μικροοργανισμών στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, με συνέπεια τη σύσταση για πιο επιθετική.²⁸ Ωστόσο, σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η θεραπεία βάσει των οδηγιών για την HCAP δεν φάνηκε να βελτιώνει την πρόγνωση, ενώ οδήγησε σε κατάχρηση αντιμικροβιακών με δράση έναντι ψευδομονάδας και ανθεκτικού στη μεθι-

κιλίνη σταφυλοκόκκου. Διαπιστώνεται μεν αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με HCAP/NHAP σε σύγκριση με ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας, ωστόσο δεν αποδίδεται απαραίτητα στην ύπαρξη πολυανθεκτικών παθογόνων, αλλά κυρίως στις πολλαπλές συννοσηρότητες των συγκεκριμένων ασθενών.³²⁻³⁵ Με τα δεδομένα αυτά, οι νεότερες Αμερικανικές Κατευθυντήριες Οδηγίες ATS/IDSA του 2016 κατατάσσουν την HCAP στα σύνδρομα πνευμονίας από την κοινότητα, με τη σύσταση για αντιμικροβιακή κάλυψη με βάση τον συνολικό εκτιμώμενο κίνδυνο για πολυανθεκτικά παθογόνα, που δεν θα στηρίζεται αποκλειστικά στην επαφή του ασθενούς με χώρους παροχής φροντίδας υγείας.³⁶ Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα, η επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής για την NHAP θα πρέπει να εξατομικεύεται. Παραμένουν ορισμένοι λόγοι αρχικής κάλυψης με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος: (i) Πρότερη απομόνωση σε καλλιέργεια πολυανθεκτικού μικροοργανισμού, (ii) Ασθενής σε σοβαρή σήψη ή με ανάγκη νοσηλείας σε Μονάδα

Εντατικής Φροντίδας, (iii) Υψηλά ποσοστά τοπικής επίπτωσης πολυανθεκτικών μικροοργανισμών (επίπτωση > 5%).^{35,37} Σε κάθε περίπτωση, στόχος παραμένει η ταχεία αποκλιμάκωση της αγωγής βάσει των αποτελεσμάτων του μικροβιολογικού ελέγχου.

7.3. Ο ρόλος των κορτικοειδών

Τα κορτικοειδή δεν φαίνεται να έχουν θέση στη θεραπεία της ήπιας πνευμονίας όταν δεν απαιτείται νοσηλεία, ωστόσο ενισχύεται ο ρόλος τους για χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία της κοινότητας και σημαντική φλεγμονώδη απάντηση καθώς και σε ενδονοσοκομειακή πνευμονία. Στις ανωτέρω περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί πρεδνιζολόνη σε δοσολογία 50 mg/ημέρα για 7 ημέρες ή μεθυλπρεδνιζολόνη 0,5 mg/kg/12 ώρες, για 5 ημέρες. Πιο συγκεκριμένα, στις μετα-αναλύσεις αναφέρεται μειωμένη διάρκεια νοσηλείας με τη χρήση κορτικοστεροειδών, μείωση του χρόνου επίτευξης κλινικής σταθερότητας σε ασθενείς με πνευμονία που έλαβαν πρεδνιζολόνη^{16,38} καθώς και μειωμένος κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας στους ασθενείς με σοβαρή CAP και τιμές CRP >150 mg/L που τέθηκαν υπό μεθυλπρεδνιζολόνη εντός των πρώτων 36 ωρών από την εισαγωγή.³⁹

7.4. Διάρκεια αγωγής

Ως ελάχιστη διάρκεια αγωγής για ήπιας βαρύτητας πνευμονία της κοινότητας με εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση θεωρούνται οι 5 ημέρες, εφόσον έχει επιτευχθεί απυρεξία και κλινική σταθεροποίηση τις πρώτες 48–72 ώρες υπό αγωγή. Η συνήθης διάρκεια αγωγής στην CAP είναι 7–10 ημέρες, με προσαρμογή αναλόγως της κλινικής πορείας του ασθενούς. Σύμφωνα με μετα-αναλύσεις, δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην έκβαση της ήπιας ή μέτριας βαρύτητας πνευμονίας της κοινότητας με σύντομα σχήματα αγωγής (≤7 ημερών), σε σύγκριση με αγωγή >7 ημερών.^{16,40,41} Επιπλέον, σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος των βιοδεικτών, συγκεκριμένα της προκαλσιτονίνης (PCT) για τη μείωση της διάρκειας χορήγησης αντιμικροβιακών σε πνευμονία: τιμές PCT <0,25 μg/mL ή μείωση α-

πό τη μέγιστη τιμή κατά 80–90% αποτελούν ισχυρή ένδειξη για διακοπή των αντιβιοτικών.¹⁶ Σε περίπτωση απομόνωσης παθογόνου αιτίου στον μικροβιολογικό έλεγχο, απαραίτητη είναι η αποκλιμάκωση της εμπειρικής αγωγής βάσει αντιβιογράμματος. Ωστόσο, επί παρουσίας επιπλοκών όπως το εμπύημα ή επί απομόνωσης συγκεκριμένων μικροβιακών παραγόντων η αγωγή παρατείνεται: 14 ημέρες εάν πρόκειται για πνευμονία από *Pseudomonas*, 14–21 ημέρες για *Legionella*, 3 εβδομάδες για *S. aureus*.^{16,26,29} Για την NHAP, η βέλτιστη διάρκεια αγωγής δεν έχει σαφώς καθοριστεί και θα πρέπει να εξατομικεύεται, βάσει της κλινικής ανταπόκρισης του ασθενούς.⁴

8. Συμπεράσματα

Η πνευμονία αποτελεί πολύ συχνό αίτιο νοσηλείας στους ηλικιωμένους ασθενείς, με αυξημένη νοσηρότητα και υψηλό κίνδυνο θνητότητας. Είναι πολύ σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση του ηλικιωμένου ασθενούς που πάσχει από πνευμονία, καθώς η ταχεία έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση. Ωστόσο, σημειώνεται καθυστέρηση στη διάγνωση λόγω της συχνά άτυπης ή «σιωπηλής» κλινικής εικόνας της πνευμονίας σε ηλικιωμένους, ιδιαίτερα στους ευπαθείς, ιδρυματοποιημένους ασθενείς. Για τη βελτίωση της έκβασης του ασθενούς με πνευμονία, εκτός της έγκαιρης διάγνωσης, σημαντική είναι η κατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, η εκτίμηση της ανάγκης νοσηλείας και η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου. Στους ηλικιωμένους ή/και ιδρυματοποιημένους ασθενείς, οι χρησιμοποιούμενοι δείκτες εκτίμησης βαρύτητας CURB-65 και PSI φαίνεται να είναι λιγότερο ακριβείς στην πρόγνωση θνητότητας και την ανάγκη νοσηλείας σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Επιπλέον, προς το παρόν, δεν υπάρχουν ξεχωριστές κατευθυντήριες οδηγίες που να αφορούν ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας ή σχετιζόμενη με διαμονή σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων, αν και η συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα παρουσιάζει πολλές ιδιαιτερότητες,

με διαφορές ως προς τους υπεύθυνους μικροβιακούς παράγοντες σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από την αντιβιοτική αγωγή ή φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και ανάγκη ενδεχομένως διαφορετικής αντιμετώπισης. Ειδικά για την περίπτωση της NHAP, στην οποία περιλαμβάνεται ένας ετερογενής πληθυσμός ασθενών, δεν είναι απόλυτα σαφής η βέλτιστη αντιμετώπιση. Σύμφωνα πάντως με τα νεότερα δεδομένα, φαίνεται πως εντάσσεται μάλλον στα σύνδρομα πνευμονίας από την κοινότητα, με εξαίρεση ίσως την NHAP που εκδηλώνεται ως σοβαρή πνευμονία και παρουσιάζει περι-

σότερες ομοιότητες ως προς το μικροβιολογικό προφίλ με τη νοσοκομειακή πνευμονία, με ανάγκη πιο επιθετικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Το σίγουρο είναι πως είναι αναγκαία η εξατομικευμένη προσέγγιση ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς για πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς και τη βαρύτητα εκδήλωσης της νόσου. Είναι επομένως έκδηλη η ανάγκη σχεδιασμού περαιτέρω μελετών με στόχο τη βελτίωση της αντιμετώπισης και την αξιολόγηση των μεθόδων εκτίμησης κινδύνου ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς με πνευμονία, είτε προέρχονται από την κοινότητα είτε από Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων.

Βιβλιογραφία

1. Catia Cillóniz, Diana Rodríguez-Hurtado, Antoni Torres. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. *Med Sci (Basel)* 2018, 6:35
2. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013, 144, 999–1007
3. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004, 4:112–124
4. Torres A, Blasi F, Peetermans WE et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: A literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014, 33:1065–1079
5. El-Solh AA, Niederman MS, Drinka P. Nursing home-acquired pneumonia: a review of risk factors and therapeutic approaches. *Curr Med Res Opin* 2010, 26:2707–2714
6. Kang YS, Ryoo SR, Byun SJ et al. Antimicrobial resistance and clinical outcomes in nursing home-acquired pneumonia, compared to community-acquired pneumonia. *Yonsei Med J* 2017, 58:180–186
7. Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl* 2013, 381:752–762
8. Meyer et al. Aging. Proceedings of the ATS Vol. 2, No. 5, Dec 2005
9. Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2001, 18:362–368
10. Zalacain R, Torres A, Celis R, et al. Community acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003, 21:294–302
11. Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003, 82:159–169
12. Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A Global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005, 173:489–495
13. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Atypical manifestations of pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1991, 12: 319–336
14. Stone ND et al. Surveillance definitions of infections in long-term care facilities: revisiting the McGeer criteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012, 33:965–977
15. Mubareka S, Duckworth H, Cheang M et al. Use of diagnostic tests for lower respiratory infection in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2007, 55:1365–1370
16. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2015, 386:1097–1108
17. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003, 58, 377–382
18. Fine et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997, 23, 336:243–250
19. Chen JH, Chang SS, Liu JJ et al. Comparison of clinical characteristics and performance of pneumonia severity score and CURB-65 among younger adults, elderly and very old subjects. *Thorax* 2010, 65:971–977
20. Lee JC, Hwang HJ, Park YH et al. Comparison of severity predictive rules for hospitalised nursing home-acquired pneumonia in Korea: a retrospective observational study. *Prim Care Respir J* 2013, 22:149–154
21. Dhawan N, Pandya N, Khalili M et al. Predictors of mortality for nursing home-acquired pneumonia: a systematic review. *Biomed Res Int* 2015, 2015:285983

22. Bentley DW, Bradley S, High K et al. Practice guidelines for evaluation of fever and infections in long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2000, 31:640–653
 23. Pieralli F, Vannucchi V, Mancini A et al. Delirium is a predictor of in-hospital mortality in elderly patients with community acquired pneumonia. *Intern Emerg Med* 2014, 9:195–200
 24. Pieralli F, Vannucchi V, De Marzi G et al. Performance status and in-hospital mortality of elderly patients with community acquired pneumonia. *Intern Emerg Med* 2018, 13:501–507
 25. Sanz F, Morales-Suárez-Varela, M, Fernández E et al. A composite of functional status and pneumonia severity index improves the prediction of pneumonia mortality in older patients. *J Gen Intern Med* 2018, 33:437–444
 26. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των λοιμώξεων. ΚΕΕΛΠΝΟ, 2015:24–31
 27. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171: 388–416
 28. Ιατρικός Οδηγός: Η ορθολογική επιλογή αντιμικροβιακής θεραπείας για το νοσηλευόμενο ασθενή. Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας 2017:17–28
 29. Woodhead M et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011, 17(Suppl 6):E1–59
 30. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004, 164:637–644
 31. van Heijl I, Schweitzer VA, Zhang L et al. Inappropriate use of antimicrobials for lower respiratory tract infections in elderly patients: patient- and community-related implications and possible interventions. *Drugs Aging* 2018, 35:389–398
 32. Xie C, Taylor DM, Howden BP, Charles PG. Comparison of the bacterial isolates and antibiotic resistance patterns of elderly nursing home and general community patients. *Intern Med J* 2012, 42:e157–e164
 33. Ugajin M, Yamaki K, Hirasawa N et al. Prognostic value of severity indicators of nursing-home-acquired pneumonia versus community-acquired pneumonia in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2014, 9:267–274
 34. Waterer GW. Health Care-associated pneumonia: Is it still a useful concept? *Clin Chest Med* 2018, 39:765–773
 35. Kang YS, Ryoo SR, Byun SJ et al. Antimicrobial resistance and clinical outcomes in nursing home-acquired pneumonia, compared to community-acquired pneumonia. *Yonsei Med J* 2017, 58:180–186
 36. Andre C. Kalil et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016, 63:e61-e111
 37. Ali A. El-Solh. Nursing home acquired pneumonia: approach to management. *Curr Opin Infect Dis* 2011, 24:148–151
 38. Blum CA, Nigro N, Briel M et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015, 385:1511–18
 39. Torres A, Sibila O, Ferrer M et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015, 313:677–686
 40. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 2008, 68: 1841–1854
 41. Li JZ, Winston LG, Moore DH et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007, 120:783–790
-

Iatriki 2019, 108(2):99–105

Iatriki 2019, 108(2):99–105

Χρόνιος πόνος

Χ. Μάγκλαρη,¹ Γ. Μίχα,² Σ. Πουλοπούλου,¹
Ν. Φυρφίρης¹

¹Ανασθησιολογικό Τμήμα και Ιατρείο Πόνου, ΓΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», ²Β' Χειρουργική Κλινική, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα τελευταία χρόνια είναι κοινά αποδεκτό ότι ο πόνος υποδηλώνει πολλά περισσότερα από τη νατουραλιστική Καρτεσιανή προσέγγιση του διυσιμού σώματος και ψυχής. Η ολιστική κατανόηση της φύσης του πόνου αναπτύχθηκε λόγω της επίδρασης και άλλων παραγόντων στη δημιουργούμενη εμπειρία του πόνου πέρα από την αντίδραση του σώματος σε ένα αισθητικό ερέθισμα (αλγαισθητικός πόνος), στη φλεγμονή (φλεγμονώδης πόνος) και στη δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (νευροπαθητικός πόνος). Η αλληλεπίδραση του επώδυνου ερεθίσματος με τη γνωστική λειτουργία ενός ατόμου, με τη συμπεριφορική του προδιάθεση, την ψυχολογική του κατάσταση και κουλτούρα είναι καλά εδραιωμένη στο ολιστικό μοντέλο θεώρησης του πόνου, προσδίδοντας έναν υποκειμενικό χαρακτήρα στην αντίληψη του πόνου και στο «υποφέρειν». Επιπρόσθετα εμφανίζεται μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ του πόνου, του άγχους και της καταθλιπτικής συνδρομής που περιπλέκει τη συμπεριφορά του ατόμου σχετικά με την επώδυνη εμπειρία του. Σε αυτό το πλαίσιο η διαπροσωπική σχέση μεταξύ ασθενούς και θεραπευτή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του πόνου. Μια εξατομικευμένη προσέγγιση με επίκεντρο τον ασθενή δεν στηρίζεται μόνο σε τυποποιημένες πρακτικές αλλά ενσωματώνει την προσωπική εμπειρία του ίδιου του ατόμου στη θεραπευτική διαδικασία του.

Λέξεις ευρετηρίου Χρόνιος πόνος, κατάθλιψη, νευροπαθητικός.

Αλληλογραφία: Χ. Μάγκλαρη, Χρυσοστόμου Σμύρνης 70, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα
e-mail: chrysmaglari@gmail.com

Chronic pain

Ch. Magklari,¹ G. Micha,² S. Pouloupoulou,¹
N. Fyrfiris¹

¹Department of Anesthesia and Pain Therapy, Oncology Hospital of Athens "Agios Savvas", ²B' Surgery Department, ICU, Aretaieio University Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Throughout the years it is commonly accepted that the body in pain denotes more than the naturalistic Cartesian approach of body and soul dualism. The holistic understanding of the nature of pain was implemented due to the impact of other factors in the pain experience apart from the body's reaction to a sensory stimulus (nociceptive pain), to inflammation (inflammatory pain) and to central nervous system dysfunction (neuropathic pain). The interaction of a noxious stimulus with a person's cognitive function, behavioral dispositions, psychological status and culture is well established in the holistic approach, assigning a subjective nature to pain's perception and suffering. In addition to this interaction there is also a reciprocal connection of pain to anxiety and depressive disorders which implicates the pain behaviour. In this framework the interpersonal relationship between the therapist and the patient presents as the cornerstone in pain assessment. This patient-centered individualized approach includes an analysis of the patient's own narrative rather than relying solely on standardized measures and incorporates the patient in the healing process.

Key words Chronic pain, depression, neuropathic.

Corresponding author: Ch. Magklari, 70 Chrysostomou Smirnits street, GR-161 21 Kesariani, Athens, Greece
e-mail: chrysmaglari@gmail.com

1. Η φυσική αντίδραση στην αλγαισθησία

Το φυσικό σώμα είναι ο φορέας και συνάμα ο εκφραστής του άλγους είτε αυτό συνιστά απόρροια κάποιου αισθητηριακού ερεθίσματος (αλγαισθητικός πόνος) είτε αποδίδεται σε νευρική βλάβη (φλεγμονώδης πόνος) ή σε μη ομαλή λειτουργία του νευρικού συστήματος (νευροπαθητικός πόνος).¹ Αποτέλεσμα των μη κανονικών αυτών λειτουργιών του σώματος είναι ο πόνος, «[η] δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή περιγράφεται με τους όρους μιας τέτοιας βλάβης»² όπως αυτός ορίστηκε από τον Διεθνή Οργανισμό Μελέτης του Πόνου (IASP), λαμβάνοντας ταυτόχρονα πολυσήμαντο και πολυδιάστατο εύρος, με πλήθος θεωριών και μοντέλων κατανόησής του να συναρτώνται από αυτό.³

Η πρόσληψη του ερεθίσματος τόσο στον αλγαισθητικό, όσο και στον φλεγμονώδη και νευροπαθητικό πόνο γίνεται από κοινές αισθητηριακές οδούς μεταφοράς ερεθίσματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλώντας ακολούθως την αντίδραση του σώματος σε αυτό. Η αλγαισθησία περιλαμβάνει τη μεταγωγή/μεταβίβαση (*transduction*) του αλγεινού σήματος με τη διέγερση των αλγοϋποδοχέων, την οποία ακολουθεί η μετάδοση (*transmission*) του επώδυνου ερεθίσματος. Η τελευταία γίνεται με τη μορφή ηλεκτρικών δυναμικών μέσω του σωματοαισθητικού συστήματος προς τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και από εκεί προς τον θάλαμο όπου, εν συνεχεία, λαμβάνει χώρα η τροποποίηση (*modulation*), η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων τροποποιείται διαμέσου νευρωνικών επιδράσεων. Κατά το στάδιο αυτό, τα ερεθίσματα τα οποία φθάνουν στον νωτιαίο μυελό μέσω πολλαπλών και πολύπλοκων οδών που εμπλέκονται στη ρύθμιση του πόνου με τη βοήθεια της μνήμης, πυροδοτούν την απελευθέρωση ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών όπως ενδογενή οπιοειδή, σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη), ακετυλοχολίνη ή ωκυτοκίνη. Με τον τρόπο αυτόν αποκλείεται ή εμποδίζεται, εν μέρει, η μετάδοση του ερεθίσματος, προκαλώντας αλγαισθησία, οδηγώντας τελικά στη συνειδητοποίηση/αντίληψη (*perception*) του πόνου, στη συναισθηματική απόκριση δηλα-

δή σε αυτόν και την υποκειμενική αντίδραση, την υποκειμενική δραστηριοποίηση και μετατροπή των μηνυμάτων σε ένα συνεκτικό σύνολο πληροφοριών που διεγείρουν τον εγκέφαλο,⁴ σε κάθε άτομο διαφορετικά, παρά τον κοινό χαρακτήρα του ερεθίσματος.

Διαρκές και παρατεταμένο άλγος με διάρκεια μεγαλύτερη των 3 ή 6 μηνών αναγνωρίζεται ως *χρόνιος πόνος*.⁵ Ο τελευταίος παραμένει και εμφανίζεται ως επιμέμον σύμπτωμα και κατόπιν της ίασης του τραύματος ή της προκαλούμενης βλάβης και, για τον λόγο αυτόν διαφοροποιείται από τον οξύ πόνο ο οποίος εξυπηρετεί μια προστατευτική βιολογική λειτουργία, δρώντας ως προειδοποίηση μιας εξελισσόμενης ιστικής βλάβης,⁶ ένδειξη λοίμωξης, ή εξέλιξης μίας νόσου και εμφανιζόμενος γύρω από τον τραυματισμένο ή τον πάσχοντα ιστό. Ο χρόνιος πόνος συνιστά αντικείμενο ενδελεχούς μελέτης και έρευνας καθώς παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό επηρεάζοντας ένα ποσοστό της τάξεως του 20% των ενηλίκων παγκοσμίως,⁷ με πολυδιάστατη φυσιοπαθολογία και αιτιολογία: συνήθως εμφανίζεται εν τη απουσία μιας ανιχνεύσιμης αιτίας που τον προκαλεί ή συνιστά εκδήλωση νόσου όπως καρκίνος, διαβήτης, αυχενικό και περικαρπιαίο σύνδρομο, παγκρεατίτιδα, αρθρίτιδα, ινομυαλγία ή κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος.⁸ Πρόσφατη έρευνα σε χώρες-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης⁹ επιβεβαίωσε ότι περίπου ένας στους πέντε Ευρωπαίους ετησίως επηρεάζεται από αυτόν.

2. Χρόνιος πόνος, καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές

Το φαινόμενο της αλγαισθησίας παρουσιάζει μια ιδιαιτερότητα η οποία δεν είναι άλλη από την υποκειμενικότητα των αντιδράσεων σε ένα αντικειμενικά επώδυνο ερέθισμα και στη διακύμανση σε επίπεδο αντιληπτότητας του τελευταίου από τον ασθενή. Οι μηχανισμοί του πόνου μπορεί να είναι κοινοί στους οργανισμούς που δέχονται το αλγεινό ερέθισμα, η αντίδραση των οποίων συχνά χαρακτηρίζεται από φόβο, θυμό, ενοχή, εκνευρισμό, κατάθλιψη και έκδηλες αγχώδεις αντιδράσεις.¹⁰

Ειδικά για τους ασθενείς με καρκίνο εκτιμάται ότι ο σχετιζόμενος με την ασθένεια πόνος εμφανίζεται σε ποσοστό 80%, ενώ αντίστοιχα είναι τα ποσοστά των ασθενών σε προχωρημένο στάδιο (65–80%) που αναφέρουν έντονο και επίμονο πόνο ο οποίος επηρεάζει αρνητικά τις καθημερινές τους δραστηριότητες και παρεμποδίζει την ομαλή κοινωνική ζωή και τις διαπροσωπικές τους σχέσεις.¹¹ Παρά την υποβολή τους σε θεραπευτικές παρεμβάσεις, με τη χημειοθεραπεία να συνιστά μία από τις πιο διαδεδομένες, ο χρόνιος πόνος συνιστά φαινόμενο που παραμένει να υπενθυμίζει τη νόσο με επικράτηση περίπου 30%. Ο πόνος επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών, επηρεάζοντας την ικανότητά τους να ανακτήσουν τη λειτουργικότητά τους, τροχοπεδώντας τις προοπτικές απασχόλησης, τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και τη συναισθηματική τους ευεξία.¹²

Αυτή η εμπειρία του πόνου δεν εκφράζεται εύκολα και με κοινά αποδεκτούς όρους, είτε λεκτικά είτε εξωλεκτικά. Το σώμα γίνεται εκφραστής κοινωνικών, βιολογικών, πολιτικών και ψυχολογικών συνθηκών πάνω στο ίδιο¹³ σε αυτό το *εξαιρετικά πολύπλοκο και λεπτά ισορροπημένο σύστημα οργανικών, ψυχικών και συναισθηματικών λειτουργιών*.¹⁴ Όσο φθίνει η υγεία του υποκειμένου, όσο το αλγινό ερέθισμα επιμένει σε ένταση και χρονική διάρκεια, τόσο περισσότερο φθαρτός μοιάζει και ο λόγος, κρατώντας το υποκείμενο σε απόσταση από τον κοινωνικό του περίγυρο, τον θεράποντα και τους φροντιστές του. Η απομόνωση, η απόσυρση, η αδυναμία να ανταποκριθεί ικανοποιητικά σε καθημερινές απαιτήσεις ή να ανακτήσει τη λειτουργικότητά του, ενδεχόμενες απορρέουσες σεξουαλικές δυσλειτουργίες ή μειωμένη κινητικότητα, το αίσθημα συνεχούς κόπωσης, ακόμα και η υποχρέωση να επισκέπτεται δομές φροντίδας υγείας για τακτικούς ελέγχους ή υποβαλλόμενος στις απαιτούμενες θεραπευτικές αγωγές, συνιστούν κάποια μόνον από το σύνολο των στοιχείων τα οποία επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, ιδιαιτέρως δε των χρονίως πασχόντων, πολλώ δε μάλλον των διαγνωσμένων με καρκίνο ασθενών.¹⁵

Η σχετιζόμενη συννοσηρότητα εκδηλώνεται επίσης με διαταραχές στον ύπνο, εκδηλώσεις αγ-

χώδους και καταθλιπτικής διαταραχής, μειωμένη κινητικότητα και πλήθος διατροφικών διαταραχών.¹⁶ Η κατάθλιψη ορίζεται ως κοινή ψυχική διαταραχή την οποία χαρακτηρίζει η αρνητική διάθεση, η απώλεια ενδιαφέροντος, η ανηδονία, η μειωμένη ενέργεια, τα αισθήματα χαμηλής αυτοπεποίθησης και αυτοεκτίμησης, η έλλειψη συγκέντρωσης, οι διαταραχές ύπνου ή όρεξης και ενίοτε έκδηλα συμπτώματα άγχους.¹⁷ Στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας δείχνουν ότι το 75% των ασθενών με κατάθλιψη οι οποίοι προσέρχονται σε δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας παρουσιάζουν συμπτώματα έντονου σωματικού άλγους για μεγάλο χρονικό διάστημα.¹⁸

Η συννοσηρότητα βρίσκει εξήγηση στη σύνδεση των κεντρικών και περιφερικών οδών οι οποίες επηρεάζονται από την καταθλιπτική διαταραχή: η βιολογική ερμηνεία της κατάθλιψης καθορίζει ως κύριο αιτιολογικό παράγοντα την ασθενή νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης,¹⁹ οι οποίες συνδέονται άμεσα με τη διαδικασία μεταβίβασης των αλγαισθητικών μηνυμάτων στον εγκέφαλο.²⁰ Πράγματι, ασθενείς με διαγνωσμένη κατάθλιψη συχνά παρουσιάζουν ένα αρκετά πολύπλοκο πλέγμα αλληλοεπικαλυπτόμενων συμπτωμάτων στα οποία περιλαμβάνονται ποικίλες εκφάνσεις όχι μόνον συναισθηματικής αλλά και σωματικής δυσφορίας.²¹ Υπάρχουν ενδείξεις μάλιστα ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών προκαλεί άμεση ή/και έμμεση αλληλεπίδραση με ενδογενή οπιοειδή προκαλώντας αναλγησία.²²

Παρά το γεγονός ότι η καταθλιπτική διαταραχή συνδέεται συχνά με τις διαταραχές άγχους, το τελευταίο περιλαμβάνει ένα φάσμα κλινικών συνδρόμων που χαρακτηρίζονται από νευρικότητα, ανησυχία, ένταση και ποικίλα σωματικά συμπτώματα, συνήθως προκαλούμενα από υπερβολικό φόβο οδηγώντας παράλληλα στην επακόλουθη αποφυγή του ερεθίσματος ή της κατάστασης που το πυροδοτεί, συχνά εν απουσία πραγματικού κινδύνου.²³ Οι αγχώδεις διαταραχές συγκαταλέγονται μεταξύ των ψυχιατρικών διαταραχών με τον μεγαλύτερο επιπολασμό και εμπνέουν ιδιαίτερη ανησυχία όταν προκαλούν δυσλειτουργίες στην καθημερινή ζωή προκαλώντας διαταραχή πανικού, φοβικό άγχος, διαταραχή γενικευμένου

άγχους, αντιδράσεις άγχους και χρόνιο άγχος.¹⁷ Ειδικά δε για τους καρκινικούς ασθενείς, η ασθένεια βιώνεται ως απειλή, προκαλώντας έντονο άγχος το οποίο σχετίζεται με την απώλεια των σωματικών λειτουργιών, τις αλλαγές στην εξωτερική εμφάνιση, τις αλλαγές στον τρόπο ζωής και τη διασάλευση της προσωπικής και οικογενειακής ζωής.²⁴

3. Το σώμα που πονά και η ψυχή που νοσεί - Μια αμφίδρομη σχέση

Η αλληλόδραση των προαναφερθέντων παραγόντων, του πόνου και των ψυχιατρικών διαταραχών που συνδέονται με αυτόν (κατάθλιψη και άγχος), διατηρεί τα στοιχεία μια πλήρως αμφίδρομης σχέσης καθώς οι χρόνιες παθήσεις δύνανται να προκαλέσουν ή να οδηγήσουν σε χρόνιες ψυχικές διαταραχές, την ίδια στιγμή που η καταθλιπτική και η αγχώδης διαταραχή συνιστούν αιτίες για την εκδήλωση χρόνιων νοσημάτων.²⁵ Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προειδοποιεί ότι ο επιπολασμός αυτοάνοσων νοσημάτων ή άλλων χρόνιων όπως ο καρκίνος, η ινομυαλγία, η στεφανιαία νόσος ή η οστεοαρθρίτιδα²⁶ αναμένεται να φέρει την κατάθλιψη στη δεύτερη ιεραρχικά θέση μεταξύ των νοσημάτων με παγκόσμιο αντίκτυπο για τη δημόσια υγεία το 2020.¹⁷

Την επίδραση του χρόνιου πόνου στην καθημερινότητα των ασθενών αναδεικνύουν μελέτες¹⁵ από τις οποίες προκύπτει ότι η επακόλουθη μειωμένη σωματική δραστηριότητα στην οποία οδηγεί, η έκπτωση στην εκτέλεση καθημερινών διαδικασιών ρουτίνας ή η αποχή του ασθενούς από κοινωνικές δραστηριότητες και η αδυναμία του να διατηρήσει έναν ανεξάρτητο τρόπο ζωής επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την επίμονη όχληση και την οδύνη τις οποίες προκαλεί ο χρόνιος πόνος. Συχνά ο ασθενής αποσύρεται από τον κοινωνικό του περίγυρο όντας περισσότερο ευεραίσθητος και λόγω της αδυναμίας του να τιθασεύσει τον έντονο πόνο που τον καταβάλλει. Οι ρόλοι και οι υποχρεώσεις της καθημερινότητάς του διαταράσσονται, περιορίζονται και, εν τέλει, οδηγούν στην απόσυρση, την απομάκρυνση, τη στέρηση της κοινωνικής ή προσωπικής ζωής.²⁷ Στην περίπτωση των ασθενών με καρκίνο, η πα-

ρουσία των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, αλλά και άλλων ψυχιατρικών διαταραχών φθάνει το 25% και 32%, αντίστοιχα,²⁸ με εκείνους οι οποίοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία να παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά κατάθλιψης από ασθενείς οι οποίοι ακολουθούν άλλες θεραπευτικές αγωγές για την αντιμετώπιση του καρκίνου.²⁹

Αντιστοίχως, διαπιστώνεται ότι το άγχος και η κατάθλιψη συνδέονται συχνά με την απόσυρση του ατόμου από τη φροντίδα του Εαυτού, με απρόβλεπτες αντιδράσεις³⁰ (άτακτη διατροφή, έλλειψη άσκησης, ουσιοεξάρτηση, κατάχρηση καπνού ή αλκοόλ). Συχνά καταγράφονται έντονοι μυοσκελετικοί πόνοι, κεφαλαλγίες ή ενοχλήσεις του πεπτικού σε καταθλιπτικούς ασθενείς, γεγονός το οποίο είναι πιθανό να ενισχύεται από την υπολειτουργία των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών που προκαλούν αναλγησία.²⁰ Ενίοτε, η καταθλιπτική διαταραχή συνδέεται με την έκπτωση του ορίου στον πόνο και την ανοχή του ατόμου σε αυτό, γεγονός το οποίο μπορεί να συσχετιστεί όχι μόνον με τη μη φυσιολογική επεξεργασία πόνου,³¹ αλλά και την ευκολότερη έκφραση του συναισθήματος του ασθενούς, εμφανώς αντιδρώντας χωρίς ενδοιασμούς και περιορισμούς στον επίμονο πόνο που τον καταβάλλει. Σημειώνεται επίσης ότι η επεξεργασία των επώδυνων ερεθισμάτων περιλαμβάνει αρκετές περιοχές πέραν του σωματοαισθητικού φλοιού, οι οποίες φαίνεται να αντιδρούν με μεγαλύτερη ένταση σε ασθενείς με χρόνιο πόνο.³² Μελέτες καταδεικνύουν υψηλό επιπολασμό χρόνιου πόνου όπως η οσφυαλγία ή άλλες μορφές μυοσκελετικού πόνου σε άτομα με διαγνωσμένη κατάθλιψη,³³ αλλά και την εμφάνιση επίμονων συμπτωμάτων τα οποία σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα συνεπεία της κακής ψυχικής υγείας.³⁴

4. Ποιος πόνος είναι αποδεκτός;

Η «μη κανονική» λειτουργία του οργανισμού αναφέρθηκε νωρίτερα ότι συνιστά πηγή επώδυνου αισθήματος. Αντιστοίχως, τοποθετώντας το σώμα σε ένα φουκωϊκό πλαίσιο προσέγγισης, οι «μη κανονικές» αναπαραστάσεις του πρώτου τίθενται αυτομάτως στον αντίποδα της κανονικότητας και ο πόνος συνιστά αποδοχή του παθολο-

γικού ως έλλογη και μοναδική αντιπαράθεση στο μη παθολογικό.³⁵ Επομένως, η σωματική εμπειρία του πόνου περιέχει κοινωνικές και πολιτισμικές διαστάσεις, καθώς ο πόνος φαίνεται να εκφράζεται με ιδιαίτερο τρόπο ανάμεσα σε διαφορετικές κοινωνικές ή πολιτισμικές ομάδες. Διαπολιτισμικές αντιθέσεις ή διαφορές εντοπίζονται στην αντίληψη της ίδιας της έννοιας του πόνου, τις πεποιθήσεις, τη συμπεριφορά και τα αισθήματα που εκφράζονται μέσω ή εξαιτίας αυτού. Η υποκειμενικότητά του για την οποία έγινε λόγος νωρίτερα, δεν απορρέει μόνον από την ατομική, εκφραστική ιδιαιτερότητα, αλλά και από την επίρρηση ψυχοκοινωνικών και πολιτισμικών παραγόντων που ορίζουν τον πόνο. Δεν είναι το ίδιο αποδεκτές αντιδράσεις σε κάποιο αλγεινό ερέθισμα ανάμεσα σε ανομοιογενή πολιτισμικά ή κοινωνικά σύνολα, όπως δεν είναι κοινός ο λόγος ή οι εκφράσεις, λεκτικές ή σωματικές, μέσω των οποίων επικοινωνείται το είδος και η έντασή του.³⁶

Μελέτες οι οποίες επικεντρώνονται σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις στον τρόπο με τον οποίο εκφράζεται ή επικοινωνείται λεκτικά ή εξωλεκτικά το αλγεινό αίσθημα. Έκθεση στο ίδιο ερέθισμα ενδέχεται να προκαλέσει ένα πλήθος αντιδράσεων, από μεγάλη ένταση και κορύφωση έως υποτονική και αδιάφορη σχεδόν απόκριση, ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, την εθνικότητα, τις απαιτήσεις που το κοινωνικό σύνολο επενδύει το συγκεκριμένο άτομο-φορέα ρόλου, ή τις προσδοκίες που εκείνο έχει και εκφράζει. Χαρακτηριστική ήταν η απόκριση συμμετεχόντων σε σχετική έρευνα:³⁷ «αντέδρασα σαν καλός Αμερικάνος,» γεγονός που σηματοδοτεί τη βαρύτητα που αποδίδεται από συγκεκριμένες κοινωνίες ή ομάδες στις απαιτήσεις του ευρύτερου κοινωνικού συνόλου.

5. Για την κατανόηση του πόνου

Στη βάση μιας ορθής και αποτελεσματικής προσέγγισης του πόνου του ασθενούς εδράζει η διαπροσωπική σχέση η οποία αναπτύσσεται ανάμεσα στον θεράποντα και τον ασθενή, συντελώντας σε ποσοστό 40% στην επιτυχία της ακολουθούμενης, θεραπευτικής αγωγής.³⁸ Όπως σε κάθε έκφρασή της, η επικοινωνία συνιστά ένα

πολυσχιδές και πολυπαραγοντικό φαινόμενο, μια δυναμική και πολύπλοκη διαδικασία η έκβαση της οποίας οφείλεται εν πολλοίς στη σαφήνεια του μηνύματος το οποίο διακινείται ανάμεσα στον πομπό και τον δέκτη. Η διαπροσωπική σχέση του ασθενούς με τον θεραπευτή ή τον φροντιστή του διαδραματίζει, επομένως, πρωτεύοντα ρόλο αποτελώντας ταυτόχρονα μια ιδιαίτερης μορφής επαγγελματική σχέση, καθώς αναπτύσσεται σε ένα εξόχως έντονο και πλούσιο συναισθηματικό πλαίσιο αποκτώντας τα χαρακτηριστικά ενός ξεχωριστού είδους επικοινωνίας.

Η υποκειμενικότητα και η πολυδιάσταση του σωματικού πόνου επηρεάζει την ευκρίνεια του μηνύματος το οποίο εκπέμπει ο δέκτης, εν προκειμένω ο ασθενής, το οποίο εξαρτάται από τη διαμεσολάβηση παραγόντων όπως το γνωστικό επίπεδο, το φύλο, η ηλικία, πλείστες κοινωνικές ή πολιτισμικές συνιστώσες³⁹ για τις οποίες έγινε λόγος νωρίτερα. Προσωπικά γνωρίσματα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο, όπως η συστολή του ασθενούς να εκφραστεί με σαφήνεια περιγράφοντας κάποιο ασυνήθιστο ή ακόμα και άβολο ερέθισμα ή σύμπτωμα, ο φόβος ή το άγχος που προκαλούνται από την ίδια του την ασθένεια ή ακόμα το δέος που ενδεχομένως αισθάνεται έναντι στην ιατρική «αυθεντία».³⁹ Και παρά το γεγονός ότι η ασθενοκεντρική προσέγγιση (patient-centered)⁴⁰ λειτουργεί ενισχυτικά προς την αποτελεσματική αντιμετώπιση του ασθενούς, συχνά προκύπτουν άνισες και μονόδρομες συμπεριφορές, πατερναλιστικού χαρακτήρα³⁹ με εκφραστή τον θεράποντα, αφήνοντας στον ασθενή τον ρόλο του σχεδόν αμέτοχου, παθητικού και εξαρτημένου από τον ιατρικό λόγο, υποκειμένου, λόγος ο οποίος τεκμαίρεται με δυσνόητους για τον ίδιο όρους. Η διαχείριση των ασθενών, ειδικά δε εκείνων με χρόνιες παθήσεις και νοσήματα, δυσχεραίνεται λόγω άγχους, έντασης, φόβου ή προκαλούμενου εκνευρισμού, γεγονός που καθιστά τον ασθενή περισσότερο καχύποπτο έναντι του θεραπευτή ή φροντιστή του.⁴¹

Την ίδια στιγμή, η συχνή επαφή του ασθενούς με το σύστημα υγείας, το οποίο δεν ανταποκρίνεται πάντα στις ανάγκες και προσδοκίες του για την παροχή ικανοποιητικής φροντίδας υγείας, ενισχύει αρνητικές αντιδράσεις οι οποίες υπονομεύουν την επικοινωνιακή διαδικασία. Η γραφειοκρατία,

η φαινομενική έλλειψη ενσυναίσθησης η οποία απορρέει από τον ορθολογιστικό τρόπο οργάνωσης των νοσοκομείων και των λοιπών, με την υγεία σχετικών φορέων, οι ελλιπείς δομές και τα συχνά κενά των δημοσίων φορέων υγείας, συνιστούν μερικούς από τους λόγους οι οποίοι επιβαρύνουν την εικόνα των ασθενών αλλά και των εργαζομένων σε αυτά, με αποτέλεσμα να παρεισφρεύουν άρρηκτα στον εκπεφρασμένο λόγο.⁴² Η αδυναμία επικοινωνίας στην ίδια γλώσσα, τέλος, συνιστά μείζον πρόβλημα⁴¹ καθώς τα μέλη μιας εθνοτικής ομάδας καλούνται να εκφραστούν πάνω σε θέματα του Εαυτού και ενδεχομένως διαρρηγνύοντας ταμπού και βαθιά ριζωμένες πεποιθήσεις φορέας των οποίων είναι το ίδιο το σώμα ξεπερνώντας τα οικεία γλωσσικά όρια, υπερβαίνοντας πολιτισμικές διαφορές και υπερνικώντας αναστολές.⁴³

6. Συζήτηση

Η εμπειρία του πόνου είναι δύσκολο να αποτυπωθεί με κοινά αποδεκτούς όρους. Ειδικά δε σε περιπτώσεις ασθενών με χρόνια πόνο, όπως οι καρκινοπαθείς, η συνέχιση του δυσάρεστου ερεθίσματος ακόμα και με την εφαρμογή θεραπευτι-

κών μέσων όπως η χημειοθεραπεία, ο λόγος μοιάζει ενίοτε ανεπαρκής για μια πλήρη καταγραφή και ανάλυση του πόνου. Σε μια προσπάθεια υπερνίκησης του άλγους, αυτό παραμένει επιμέμον και διαχρονικό οδηγώντας σε μια άνιση αντιμετώπιση όχι μόνον του πόνου αυτού καθαυτού, αλλά και των συχνά ακολουθούμενων καταθλιπτικών ή αγχωδών διαταραχών, σε μια αμφίδρομη και ανατροφοδοτούμενη σχέση. Την ίδια στιγμή, το γεγονός ότι το σώμα, και, κατά συνέπεια, οι σύμφυτες με αυτό έννοιες του κανονικού και παθολογικού συνιστούν κοινωνικές κατασκευές, άμεσα επηρεασμένες από πολιτισμικά στερεότυπα και κοινωνικές νόρμες, προσθέτει στην έννοια του πόνου αυτή της πολυδιάστασης στο επίπεδο του λόγου, της κοινής, υπό συνθήκες, αντιληπτικότητας του βιώματος, παρά την ταυτότητα του ερεθίσματος. Η επικοινωνιακή διαδικασία μεταξύ ασθενούς και θεραπευτή, επομένως, έχει να αντιπαρέλθει ποικίλα προσκόμματα τα οποία ορθώνονται από τις πιθανές σύμφυτες με τον πόνο ψυχικές διαταραχές όπως και από πλείστους άλλους κοινωνικούς και πολιτισμικούς παράγοντες που πλαισιώνουν το ανθρώπινο, φθαρτό και ευάλωτο σώμα.

Βιβλιογραφία

1. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest* 2010, 120:3742–3744
2. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
3. Doleys DM. Chronic pain as a hypothetical construct: a practical and philosophical consideration. *Front Psychol* 2017, 8:664
4. Institute of Medicine (US) Committee on Pain, Disability, and Chronic Illness Behavior. In: Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D (eds) *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1987. Chapter 7 The Anatomy and Physiology of Pain. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219252/>
5. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D et al. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin* 2013, 29:1127–1135
6. Raffaelli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. *J Pain Res* 2017, 10:2003–2008
7. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Publ Health* 2011, 11:770
8. Yasaei R, Saadabadi A. Chronic Pain Syndrome. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 May 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470523/>
9. <https://www.hsimagazine.com/press-release/impact-of-pain-costs-eu-up-to-441-billion>
10. Linton SJ, Shaw WS. Impact of psychological factors in the experience of pain. *Phys Ther* 2011, 91:700–711
11. Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, Janke EA, Jim HS, Spring B et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012, 30:539–547
12. Brown MR, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain* 2014, 8:139–153
13. Οικονόμου Χ, Σπυριδάκης Μ (επιμ.) *Ανθρωπολογικές και κοινωνιολογικές προσεγγίσεις στην Υγεία*. Εκδόσεις Ι. Σιδέρης, Αθήνα: 2015:24–25
14. Τούντας Γ. *Κοινωνία και υγεία*. Εκδόσεις Οδυσσέας/ Νέα Υγεία, Αθήνα, 2009:198–199

15. Duepas M, Ojeda B, Salazar A et al. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res* 2016, 9:457–467
 16. Crofford LJ. Chronic pain: where the body meets the brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2015, 126:167–185
 17. DeJean D, Giacomini M, Vanstone M et al. Patient experiences of depression and anxiety with chronic disease: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013, 13:1–33
 18. Kleiber B, Jain S, Trivedi MH. Depression and pain: implications for symptomatic presentation and pharmacological treatments. *Psychiatry (Edgmont)* 2005, 2:12–18
 19. Χατζάκη Α. Σύγχρονη βιολογική θεώρηση της κατάθλιψης. Νευροπεπτίδια και νέες θεραπευτικές προοπτικές. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2008, 25:456–462
 20. Stahl S, Briley, M. Understanding pain in depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004, 19:S9–S13
 21. Bair MJ, Robinson RL, Katon W et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003, 163:2433–2445
 22. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: An overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2001, 26:21–29
 23. Moser DK, Riegel B, McKinley S et al. Impact of anxiety and perceived control on in-hospital complications after acute myocardial infarction. *Psychosom Med* 2007, 69:10–16
 24. Die Trill M. Anxiety and sleep disorders in cancer patients. *EJC Supplements* 2013, 11: 216–224
 25. de Heer EW, Gerrits MMJG, Beekman ATF et al. The association of depression and anxiety with pain: a study from NESDA. *PLoS One* 2014, 9:e106907
 26. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007, 29:147–155
 27. Kemler MA, Furnée CA. The impact of chronic pain on life in the household. *J Pain Symptom Manage* 2002, 23:433–441
 28. Hinz A, Mehnert A, Kocalevent RD et al. Assessment of depression severity with the PHQ-9 in cancer patients and in the general population. *BMC Psychiatry* 2016, 16:22
 29. Rani A, Kaur R, Sambyal S et al. Depression in cancer patients: medication, chemotherapy, and radiotherapy. *Int J Sci Res* 2018, 6:141–142
 30. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003, 54:216–226
 31. Zambito Marsala S, Pistacchi M, Tocco P et al. Pain perception in major depressive disorder: A neurophysiological case control study. *J Neurolog Sci* 2015, 357:19–21
 32. Derbyshire SW, Jones AK, Collins M et al. Cerebral responses to pain in patients suffering acute post-dental extraction pain measured by positron emission tomography (PET). *Eur J Pain* 1999, 3:103–113
 33. Robertson D, Kumbhare D, Nolet P et al. Associations between low back pain and depression and somatization in a Canadian emerging adult population. *J Can Chiropr Assoc* 2017, 61:96–105
 34. <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/the-gut-brain-connection>
 35. Best S. The social construction of pain: an evaluation. *Disabil Soc* 2007, 22:161–171
 36. Peacock S, Patel S. Cultural influences on pain. *Rev Pain* 2008, 1:6–9
 37. Zborowski M. Cultural Responses to Pain. *J Soc Issues* 1952
 38. Chichirez CM, Purcarea VL. Interpersonal communication in healthcare. *J Med Life* 2018, 11:119–122
 39. Ha JF, Longnecker N. Doctor-patient communication: a review. *Ochsner J* 2010, 10:38–43
 40. Epstein RM & Street RL, Jr. The values and value of patient-centered care. *Ann Fam Med* 2011, 9:100–103
 41. Norouzinia R, Aghabarari M, Shiri M, Karimi M, & Samami E. Communication barriers perceived by nurses and patients. *Glob J Health Sci* 2015, 8:65–74
 42. Graham S, Brookey J. Do patients understand? *Perm J* 2008, 12:67–69
 43. World Health Organization with the support of UNHCR. Toolkit for assessing health system capacity to manage large influxes of refugees, asylum-seekers and migrants. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2016
-

Iatriki 2019, 108(2):106–117

Iatriki 2019, 108(2):106–117

Καρδιαγγειακή τοξικότητα αντινεοπλασματικών φαρμάκων

A. Κώτσιου,¹ Χρ. Τεσσερομάτη²

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί τη σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της χημειοθεραπείας, οδηγώντας σε σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας λόγω: (1) άμεσης κυτταρικής τοξικότητας με αθροιστική βλάβη του μυοκαρδίου, (2) διαταραχών στο σύστημα πήξης, με αποτέλεσμα ισχαιμία, θρομβογένεση και αγγειακή τοξικότητα, (3) αρρυθμογόνων επιδράσεων, (4) υπέρτασης, (5) φλεγμονής μυοκαρδίου ή/και περικαρδίου που σχετίζεται με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή περικαρδιακές συλλογές. Οι ανθρακυκλίνες - επιρουβικίνη, ιδαρουβικίνη, δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη) και δαουνορουβικίνη είναι τα πλέον καρδιοτοξικά φάρμακα τα οποία προκαλούν σημαντική αύξηση στα επίπεδα της τροπονίνης. Η τραστοζουμάμπη παρεμποδίζει τη φυσιολογική δράση του HER2 στα κύτταρα του καρδιακού μυός, η μπεβασιζουμάμπη προκαλεί δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή ακόμα και καρδιακή ανεπάρκεια, η 5-φθοριουρακίλη ισχαιμία του μυοκαρδίου, η κυκλοφωσφαμίδη συμπτώματα από την πρώτη χορήγηση, οι ταξάνες, ιδιαίτερα η πακλιταξέλη, αρρυθμίες και παράταση του διαστήματος QT. Δείκτη καρδιοτοξικότητας αποτελεί η μείωση του κλάσματος εξωθήσεως <55%. Η προσθήκη κυτταροπροστατευτικών φαρμάκων στα χημειοθεραπευτικά σχήματα, όπως δεξαζοξάνη ICRF198 και neuregulin (NRG-1) μειώνουν σημαντικά την καρδιοτοξικότητα, χωρίς μείωση της αντινεοπλασματικής δράσης. Η χορήγηση ανθρακυκλινών ως εγχύσεων και όχι bolus ή η λιποσωμακή ενθυλάκωση της δοξορουβικίνης είναι μέτρα εν δυνάμει μείωσης της καρδιακής τοξικότητας. Η καρβεδιλόλη δρα προληπτικά έναντι της καρδιοτοξικότητας των ανθρακυκλινών.

Λέξεις ευρετηρίου Αντικαρκινικά, καρδιοτοξικότητα, καρδιοπροστασία.

Αλληλογραφία: A. Κώτσιου, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 76, 115 28 Αθήνα
e-mail: akotsiou@med.uoa.gr

Anticancer drugs induced cardiotoxicity

A. Kotsiou,¹ Chr. Tesseromatis²

¹“Aretaieio” University Hospital, ²Department of Pharmacology, Medical Faculty, National & Kapodistrian University of Athens, Greece

ABSTRACT Despite the progress in cancer treatment and the introduction of innovative and targeted therapies, cardiotoxicity remains the major side effect of chemotherapy. It leads to a significant increase in morbidity and mortality due to: (1) direct cell toxicity with cumulative myocardial damage, (2) coagulation system disorders, (3) arrhythmogenic effects, (4) hypertension, (5) myocardial and/or pericardial inflammation. Anthracyclines (epirubicin, doxorubicin) are the most cardiotoxic anticancer drugs. Troponin increased levels were observed in patients receiving normal doses of anthracyclines. Trastuzumab decreases the beneficial HER2 effect on cardiac cells, bevacizumab induces left ventricular dysfunction and even heart insufficiency, 5-fluoro uracil myocardial ischemia, cyclophosphamide symptoms from the very first administration, taxanes and mainly paclitaxel arrhythmias and prolonged QT. A cardiotoxicity index is the reduction of EF (ejection fraction) to <55%. Addition of cytoprotective drugs to chemotherapeutic regimens, such as dexrazoxane (ICRF 198), and neuregulin (NRG-1), significantly reduce cardiotoxicity without affecting the antitumor activity. Use of infusional anthracyclines rather than bolus or liposomal encapsulations of doxorubicin are measures that potentially reduce cardiac toxicity. Carvedilol may act as a preventive agent against anthracycline cardiotoxicity.

Key words Chemotherapy drugs, cardiotoxicity, cardioprotection.

Corresponding author: A. Kotsiou, “Aretaieio” University Hospital, 76 Vas. Sophias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: akotsiou@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Με την παράταση του μέσου όρου ζωής στις ανεπτυγμένες/βιομηχανοποιημένες χώρες έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παράλληλα ο καρκίνος αποτελεί σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως και τα ποσοστά εμφάνισής του αυξήθηκαν στις περισσότερες χώρες από το 1990 και μετά. Κατεγράφησαν άνω των 8 εκατομμυρίων θανάτων παγκοσμίως από καρκίνο το 2013. Η επίπτωση του καρκίνου αυξάνεται λόγω του αυξανόμενου και γηράσκοντος πληθυσμού παγκοσμίως, καθώς και των παραγόντων κινδύνου όπως κάπνισμα, παχυσαρκία και διατροφικά πρότυπα. Παρά την πρόοδο της θεραπείας και την εισαγωγή νέων αντικαρκινικών φαρμάκων, η αιτία θανάτου από καρκίνο που κατείχε την τρίτη θέση μετακινήθηκε προς τη δεύτερη που πριν κατείχαν τα καρδιαγγειακά νοσήματα.^{1,2}

Οι κλασικοί και νεότεροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και στοχευμένες θεραπείες του καρκίνου, μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν στους υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης, οι μικρού μορίου αναστολείς τυροσινικής κινάσης, οι αναστολείς αγγειογένεσης και κυκλοοξυγενάσης-2, συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες όπως μυελοκαταστολή, ναυτία, έμετοι, αλωπεκία και τοξικότητα από το καρδιαγγειακό σύστημα.³

2. Συνδυαστική χημειοθεραπεία-καρδιοτοξικότητα

Η συνδυαστική χημειοθεραπεία με περισσότερα από ένα φάρμακα είναι πιο αποτελεσματική, αλλά μαζί και με την ακτινοθεραπεία ενισχύει την καρδιοτοξικότητα ιδιαίτερα παρουσία ανοσοενσχυτικής αγωγής, οδηγώντας σε σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.⁴

Η καρδιοτοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί άμεσα ή όψιμα κατά την πορεία της νόσου και ποικίλλει από υποκλινική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου έως μη αναστρέψιμη καρδιακή ανεπάρκεια ή ακόμα και θάνατο.⁵ Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι ασθενείς χωρίς γνωστό καρδιαγγειακό ιστορικό μπορεί να αναπτύξουν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια σε άμεση σύνδεση με την αθροιστική δόση χημειοθεραπευτικών, που οδηγεί σε ελάττωση των δόσεων και υποθεραπεία της νεοπλασματικής νόσου (πίνακας 1).

Η καρδιακή βλάβη μπορεί να εμφανιστεί άμεσα (κατά τη διάρκεια της θεραπείας), ή αργότερα (κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη θεραπεία) ή και έναν χρόνο μετά την ολοκλήρωσή της.⁶

3. Καρδιοτοξικότητα-μηχανισμός-ανάταξη

Οι λειτουργικές παράμετροι της συμβατικής ηχοκαρδιογραφίας, όπως το κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας (LVEF), η κλασματική βράχυνση – ποσοστό μεταβολής διαμέτρου αριστεράς κοιλίας από το τέλος της διαστολής προς το τέλος της συστολής (FS) καθώς και η διάμετρος και ο όγκος της καρδιάς επιτρέπουν τη διάγνωση μόνο της όψιμης, πιθανόν μη αναστρέψιμης καρδιακής δυσλειτουργίας. Συνεπώς, απαιτούνται ακριβείς και αναπαραγωγίμες παράμετροι που δύνανται να ανιχνεύσουν πρώιμη, υποκλινική, δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και να εντοπισθούν έγκαιρα οι ασθενείς με ταχεία πρόοδο νόσου προς μη αναστρέψιμη καρδιακή ανεπάρκεια.⁷⁻⁹

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην καρδιοτοξικότητα ανάλογα με τον τύπο των χημειοθεραπευτικών είναι: (1) άμεση κυτταρική τοξι-

Πίνακας 1. Μηχανισμός καρδιοτοξικότητας

	<i>Ανθρακυκλίνες Τύπος I</i>	<i>Τραστουζουμάμπη Τύπος II</i>
Επίδραση στα κύτταρα	Κυτταρικός θάνατος	Δυσλειτουργία κυττάρων
Δοσοεξαρτώμενη	Αθροιστική	Μη-αθροιστική
Δυνατότητα Ανάταξης	Μόνιμη βλάβη	Ανατάξιμη

κότητα, με αθροιστική βλάβη του μυοκαρδίου, με διαστολική και συστολική δυσλειτουργία, (2) διαταραχές στο σύστημα πήξης, με αποτέλεσμα ισχαιμία, θρομβογένεση και αγγειακή τοξικότητα, (3) αρρυθμογόνες επιδράσεις, (4) υπέρταση, (5) φλεγμονή του μυοκαρδίου ή/και περικαρδίου που σχετίζεται με δυσλειτουργία του καρδιακού μυός ή περικαρδιακές συλλογές.^{10,11}

Η προσθήκη κυτταροπροστατευτικών φαρμάκων στα χημειοθεραπευτικά σχήματα, το καλύτερο των οποίων είναι η δεξαζοξάνη (ICRF198), μειώνει σημαντικά την καρδιοτοξικότητα χωρίς να μειώνεται η αντινεοπλασματική δράση¹²⁻¹⁴ (εικόνα 1). Η neuregulin (NRG-1) είναι ένας σημαντικός παράγοντας που σηματοδοτεί την οικογένεια των υποδοχέων ErbB για την προαγωγή της καρδιοπροστασίας (επιβίωση των μυϊκών κυττάρων, πολλαπλασιασμός, διαφοροποίηση, υπερτροφία και αγγειογένεση). Κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ανασυνδυασμένη NRG-1 αποτελεί υπόσχεση ως νέο θεραπευτικό για την αντιμετώπιση διαφόρων μορφών καρδιακής ανεπάρκειας¹⁵ (εικόνα 1).

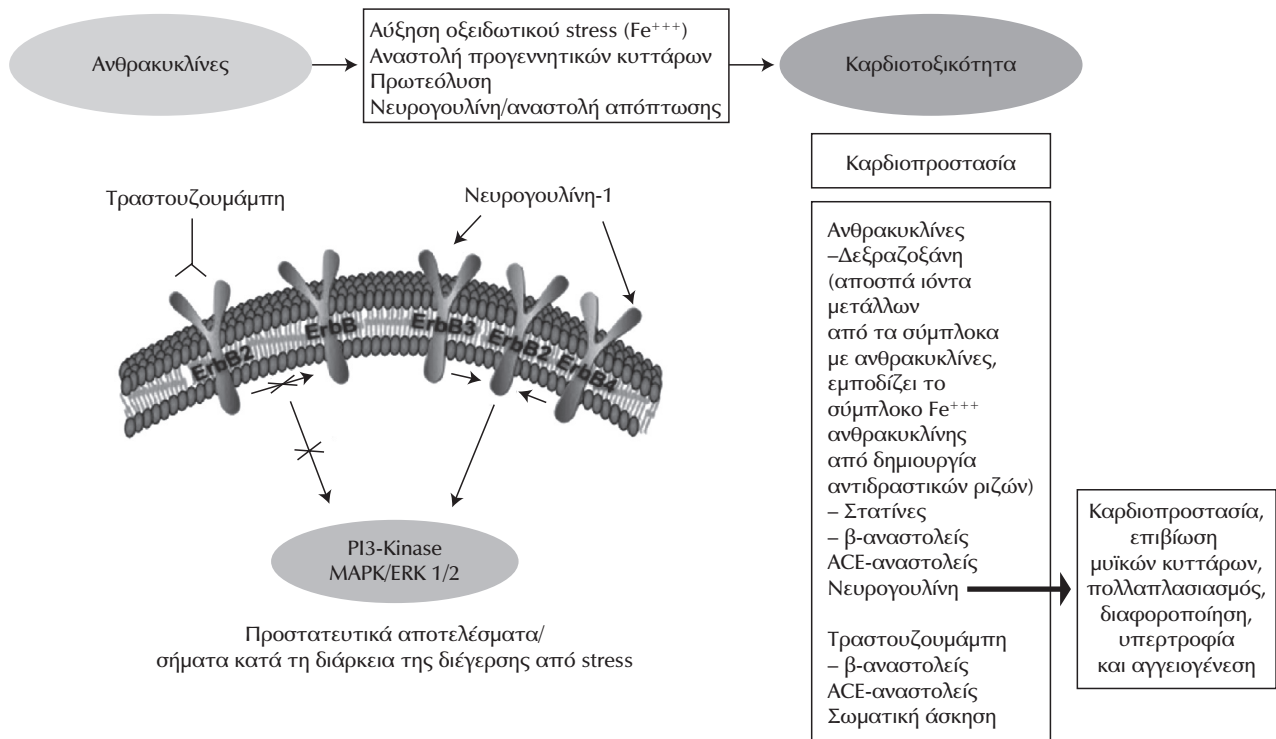
4. Άμεσες δράσεις στην καρδιά

Πολλά χημειοθεραπευτικά φάρμακα οδηγούν σε ταχεία απόπτωση ή νέκρωση, στέρωση ανάπτυξης και καταστολή της αγγειογένεσης, όχι μόνο στα πολλαπλασιαζόμενα καρκινικά κύτταρα αλλά και στο μυοκάρδιο, οδηγώντας σε καρδιοτοξικότητα με διαφόρους μηχανισμούς για τις διάφορες κατηγορίες φαρμάκων¹⁶ (πίνακες 2 και 3).

4.1. Ανθρακυκλίνες

Η επιρουβικήνη, ιδαρουβικήνη, δοξουβικήνη (αδριαμυκίνη) και δαουνορουβικήνη από τα πλέον καρδιοτοξικά φάρμακα, είναι μεγάλη ομάδα ευρέως χρησιμοποιούμενων κυτταροστατικών για τα οποία απαιτείται καρδιολογικός έλεγχος πριν τη χορήγηση, και αποφυγή δόσης άνω των 500 mg/m².¹⁷

Οι μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες είναι: (α) Περίσσεια παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) από οξειδωτικό stress με επαγωγή της ομάδας κινόνης και αύξηση της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών,



Εικόνα 1. Καρδιοτοξικότητα αντικαρκινικών. Ανειθύμητες ενέργειες στο καρδιαγγειακό σύστημα από χημειοθεραπεία και ακτινοβολία

Πίνακας 2. Χημειοθεραπευτικά Φάρμακα με καρδιοτοξικότητα

Χημειοθεραπευτικά φάρμακα	Καρδιακές βλάβες
Ανθρακυκλίνες	LVD, HF, μυοκαρδίτιδα, αρρυθμία
5-φθοριοουρακίλη	Ισχαμία, HF, περικαρδίτιδα, καρδιογενές shock
Ταξάνες (πακλιταξέλη), αλκαλοειδή νίπσα	Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, HF, ισχαμία
Κυκλοφωσφamide	HF, νευροχημική ενεργοποίηση, χάλαση με παλινδρόμηση μιτροειδούς βαλβίδας
Τραστουζουμάμπη	HF, LVD, αρρυθμία
Ταμοξιφένη	Θρομβοεμβολικά επεισόδια, διαταραχές μεταβολισμού χοληστερίνης
Μπεβασιζουμάμπη	Υπέρταση, Θρομβοεμβολικά επεισόδια
Εκλεκτικοί αναστολείς COX-2	Θρομβοεμβολικά επεισόδια

LVD: Δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας HF: καρδιακή ανεπάρκεια

διαταραχή του μεταβολισμού των μιτοχονδρίων και αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{++} προκαλώντας βλάβες στο μυοκάρδιο. (β) Αναστολή της δραστηριότητας της τοποϊσομεράσης II με αδυναμία αναστολής απόπτωσης του καρδιακού κυττάρου. (γ) Μεταβολή των πρωτεϊνών εκροής, ανθεκτικών σε πολλαπλά φάρμακα (multidrug resistance proteins - MDR) που οδηγούν σε υψηλότερα επίπεδα ενδοκαρδιακών επιπέδων ανθρακυκλίνης. (δ) Μειωμένα μεσεγγυματικά και κυκλοφορούντα προγονικά κύτταρα (mesenchymal precursor cells - MPCs). (ε) Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (δασατινίμπη, ιματινίμπη, λαπατινίμπη, σουνιτινίμπη, ερλοτινίμπη, σοραφενίμπη) φαίνεται να ευθύνονται για δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας.

4.2 Τραστουζουμάμπη

Η τραστουζουμάμπη είτε δρα άμεσα καρδιοτοξικά ή ενισχύει την καρδιοτοξική επίδραση των ανθρακυκλινών, λόγω της επίδρασης στους προστατευτικούς υποδοχείς ErbB2 (HER2) της καρδιακής λειτουργίας που εκφράζονται στο μυοκάρδιο. Η φυσιολογική λειτουργία του HER2 (υποδοχέα ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2) είναι να λαμβάνει «μήνυματα» από διάφορα μέρη του σώματος. Όταν ειδικός αυξητικός παράγοντας προσδεθεί με το HER2, τότε μεταβιβάζεται το μήνυμα στο κύτταρο που το προτρέπει να διαιρεθεί και να αυξηθεί (εικόνα 2).

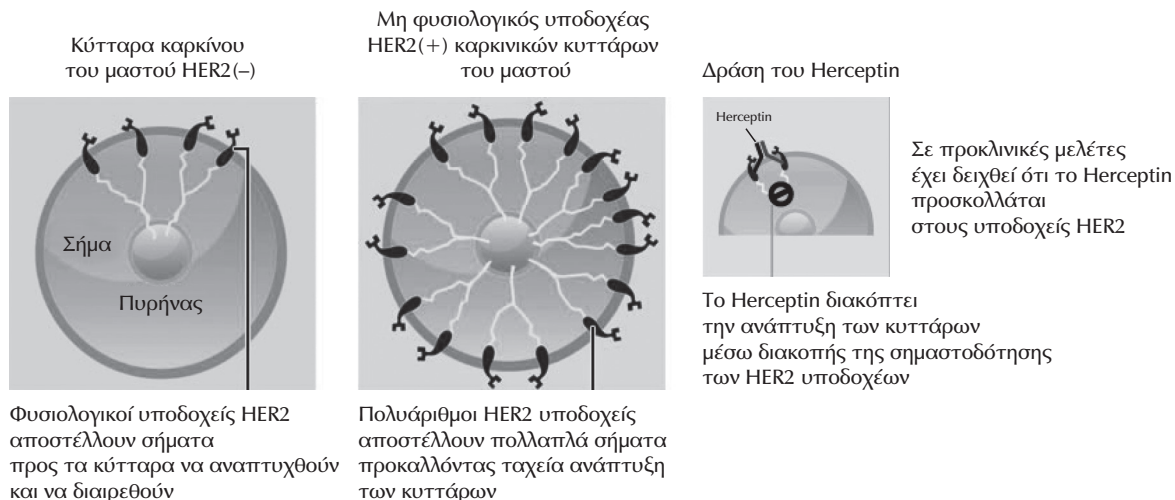
Τόσο τα καρκινικά όσο και τα φυσιολογικά κύτταρα του μαστού έχουν στην επιφάνεια της κυτταρικής τους μεμβράνης HER2. Τα φυσιολογικά κύτταρα έχουν μικρότερη ποσότητα HER2 στην επιφάνειά τους. Συγκεκριμένα, ορισμένα καρκινικά κύτταρα μπορεί να έχουν έως και 100 φορές μεγαλύτερη ποσότητα HER2 από τα φυσιολογικά. Η παρουσία μεγάλης ποσότητας HER2 χαρακτηρίζεται ως HER2 θετικός όγκος μαστού ενώ η μικρή ποσότητα HER2 αντιστοιχεί σε HER2-αρνητικό όγκο μαστού. Συγκεκριμένα, αν στην εργαστηριακή εξέταση του όγκου η βαθμολογία του είναι 0 ή 1+, ο όγκος θεωρείται ως HER2 αρνητικός, ενώ με βαθμολογία 3+, θεωρείται ως HER2 θετικός. Στατιστικά, HER2-αρνητικός καρκίνος του μαστού αντιπροσωπεύει το 75–80% όλων των περιστατικών με καρκίνο μαστού, ενώ ο HER2+ θετικός καρκίνος του μαστού αποτελεί μια ιδιαίτερα επιθετική μορφή καρκίνου με σχετικά πτωχή πρόγνωση. Η ταυτοποίηση του καρκινικού όγκου σε σχέση με τον HER2 αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο για τον καθορισμό της ανάλογης θεραπευτικής αγωγής. Ήδη πέραν της δεκαετίας είναι διαθέσιμες εξειδικευμένες θεραπείες που στοχεύουν αποτελεσματικά τον HER2 παράγοντα.

Στην περίπτωση του HER2 θετικού, ως θεραπεία α' επιλογής είναι τα εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα περτουζουμάμπη (pertuzumab) και τραστουζουμάμπη (trastuzumab). Η χρήση της περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία

Πίνακας 3. Πίθανοι μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας αντικαρκινικής αγωγής

	Δράσεις							
	Μποχόνδρια	Μποχόνδρια	Μποχόνδρια	Μποχόνδρια	Μποχόνδρια	Μποχόνδρια	Μποχόνδρια	
Χημειοθεραπευτικό	Πίθανη καρδιακή βλάβη	Βλάβη DNA	Αποκλεισμός ATP	Απελευθέρωση αποπρωτεϊκής πρωτεΐνης	Δημιουργία ελευθέρων ριζών ROS	Βλάβες/ίσπασις ενδοθηλιακών κυττάρων	Σηματοδότηση κυττάρων Αποκλεισμός επιβίωσης	ADCC
Ανθρακινικές & ανθρακινολόγες	CHF, LVD, οξεία μυοκαρδίτιδα, αρρυθμία	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
Καπεσταμπίνη, 5-φθοριοουρακίλη, κυταραβίνη	Ισχαιμία, περικαρδίτιδα, CHF, καρδιογενές shock	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Πακλιταξέλη, αλκαλοειδή vinca	Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός, υπόταση, CHF, ισχαιμία	(+)	;	;	;	;	(-)	(-)
Κυκλοφωσφamide	Νευροχυμική διέγερση, χάλυση μπροειδούς	(+)	;	;	;	(+)	(-)	(-)
Ιματινίβη	Αρρυθμία, CHF, Αγγειοσπασμός, LVD	(-)	(+)	(+)	(-)	Π	Π	(-)
Σοραφενίβη	Υπέρταση, αρρυθμία	(-)	(-)	(-)	(-)	Π	Π	(-)
Σουντινίβη	Υπέρταση, αρρυθμία	(-)	(-)	(-)	(-)	Π	Π	(-)
SERMS (selective estrogen receptor modulators)	LDL/HDL τροποποίηση, θρομβοεμβολικά	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Τροστουζουμάμπη	Αρρυθμία, CHF, αγγειοσπασμός, LVD	(-)	(-)	(-)	(-)	Π	Π	(+)
Μπεβασουζουμάμπη	Υπέρταση, Θρομβοεμβολικά, αιμορραγία ΓΕΣ	(-)	(-)	(-)	(-)	Π	Π	(-)
Εκλεκτικός COX-2	Θρομβοεμβολικά	(-)	(-)	(-)	(-)	Π	Π	(-)
Ακτινοβολία θώρακος	Ύψωση μυοκαρδίου, καρδιογενική νόσος, LVD	(+)	(-)	Π	(+)	(+)	(-)	(-)

(+) προφανής, (-) δεν παρατηρείται, (;) άγνωστο, Π πιθανόν, ADCC=κυτταρική τοξικότητα εξαρτώμενη από αντισώματα. CHF συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, COX-2 κυκλοοξυγενάση-2, ΓΕΣ γαστρεντερικός σωλήνας, HDL λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, LVD δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας, ROS ελεύθερες αντιδρώσες ρίζες Οξυγόνου, SERMS εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνου



Εικόνα 2. Η λειτουργία του HER2

(πακλιταξέλη) έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. Η μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, που έχει εγκριθεί σε 5 διαφορετικούς τύπους όγκων, συμπεριλαμβανομένου και του HER2-αρνητικού μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Σημειωτέον για πρώτη φορά, έπειτα από την κυκλοφορία της τραστοζουμάμπης (πριν από 14 χρόνια), παρατηρείται σημαντική βελτίωση όχι μόνο της επιβίωσης, χωρίς εξέλιξη νόσου, (κατά μέσον όρο 6,3 μήνες επιπλέον μέχρι συνολικά 18,7 μήνες), αλλά και διάμεση συνολική επιβίωση, κατά μέσον όρο 15,7 μήνες μέχρι 56,5 μήνες. Επιπλέον, προσφέρει 32% μείωση του κίνδυνου θανάτου σε σύγκριση με τη χρήση μόνο περτουζουμάμπης και χημειοθεραπείας.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η τραστοζουμάμπη προκαλεί καρδιοτοξικότητα δεν είναι πλήρως κατανοητός, πιστεύεται ότι σχετίζεται με την παρεμπόδιση της φυσιολογικής δράσης του HER2 στα καρδιομυοκύτταρα¹⁸ καθώς και σε πιθανές επιδράσεις στη λειτουργία των καρκινικών σειρών.¹⁹ Ελλείψει της λειτουργίας του HER2, τα καρδιομυοκύτταρα δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν τις οδούς επιβίωσης και συσσωματώνονται οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) με αποτέλεσμα καρδιακή δυσλειτουργία. Παρομοίως, τα καρδιακά βλαστικά κύτταρα φαίνεται να χάνουν την ικανότητά τους για καρ-

διογενή διαφοροποίηση και σχηματισμό μικροαγγειακών δικτύων.¹⁴

Η καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από την τραστοζουμάμπη παρουσιάζει κλίμακα σοβαρότητας από ασυμπτωματική μείωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας (LVEF) σε συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια και δεν φαίνεται να σχετίζεται ούτε με τη δόση ούτε με τη διάρκεια χορήγησης.^{20,21} Ως εκ τούτου, στα πρώιμα στάδια της προκαλούμενης από τραστοζουμάμπη καρδιοτοξικότητας, η διακοπή του φαρμάκου μπορεί να αναστρέψει τα αποτελέσματα με τη βοήθεια τυπικής θεραπείας για καρδιακή ανεπάρκεια, με β-αναστολείς και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης (ACEIs). Ενώ η πραγματική αναστρεψιμότητα της καρδιοτοξικότητας από τραστοζουμάμπη είναι υπό συζήτηση, φαίνεται ότι οι συνθήκες βελτιώνονται στους περισσότερους ασθενείς μετά από διακοπή της τραστοζουμάμπης και αντιμετώπιση των καρδιακών συμπτωμάτων. Η επαναχορήγηση τραστοζουμάμπης, μετά τη διακοπή της και τη θεραπεία των καρδιακών συμπτωμάτων, έχει αναφερθεί ότι είναι καλά ανεκτή. Σε μελέτη 25 ασθενών των Ewer et al επαναχορηγήθηκε τραστοζουμάμπη μετά την ανάκτηση του LVEF και οι 22 (88%) διατήρησαν σταθερό LVEF κατά τη διάρκεια 8,4 μηνών. Παρόλα αυτά, η επαναχορήγηση συνιστάται κυρίως στο πλαίσιο της θεραπείας μεταστατικής

νόσου ή μετά από προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και της ωφέλειας από τη συνέχιση του φαρμάκου.^{22,23}

Τα επεισόδια καρδιοτοξικότητας που προκαλούνται από τρασουζουμάμπη μπορεί να έχουν μακροχρόνιες επιδράσεις στην καρδιά, όπως αποδεικνύεται από τη βλάβη σε μυοκύτταρα και την αύξηση της καρδιακής τροπονίνης I.²⁴ Το γεγονός αυτό δηλώνει ότι ακόμα και αν το LVEF ανακάμψει, η βλάβη μπορεί να καθιστά τον ασθενή ευαίσθητο σε μελλοντικές προσβολές.^{25,26}

4.3. 5-φθοροουρακίλη

Η 5-φθοροουρακίλη έχει άμεσες τοξικές επιδράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο, οδηγώντας σε σπασμό των στεφανιαίων και αγγειοσυστολή ανεξάρτητη του ενδοθηλίου, μέσω πρωτεϊνικής κινάσης C. Τόσο η παρατηρούμενη καρδιομυοκυτταρική βλάβη (παρα την κλινική σημασία της), εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη, όσο και ο ρόλος του ογκογονιδίου ABL1 στην ανάπτυξη της καρδιοτοξικότητας. Το ογκογονίδιο κωδικοποιεί την κυτταροπλασματική και πυρηνική πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης που παρεμβαίνει σε διεργασίες κυτταρικής διαφοροποίησης, κυτταρικής διαίρεσης, κυτταρικής προσκόλλησης²⁷ (εικόνα 3).

4.4. Κυκλοφωσφαμίδη

Η καρδιοτοξικότητα από κυκλοφωσφαμίδη δεν είναι σπάνια. Παρατηρούνται συμπτώματα ήδη από την 1η έως την 3η εβδομάδα χορήγησης. Παρόλο που πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωμα-

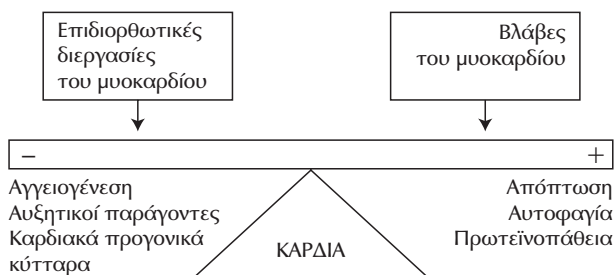
τικοί, η θνησιμότητα ανέρχεται στο 43%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου εμφανίζονται με την α' χορήγηση. Προηγούμενη ή σύγχρονη αγωγή με ανθρακυκλίνες, ιστορικό ακτινοθεραπείας, ηλικία >50 ετών και καρδιακή δυσλειτουργία αποτελούν παράγοντες κινδύνου καρδιοτοξικότητας από τη δράση φαρμάκων στην αριστερά κοιλία.²⁸

5. Αρρυθμογόνος δράση

Τα ταξάνια, ιδιαίτερα η πακλιταξέλη, είναι πρωτότυπο προ-αρρυθμογόνου φαρμάκου, που έχει χρονοτροπικό αποτέλεσμα είτε έμμεσα μέσω απελευθέρωσης ισταμίνης είτε απευθείας στο σύστημα των ινών Purkinje. Το σημαντικότερο προ-αρρυθμογόνου αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας παραμένει η παράταση του διαστήματος QT, η οποία μπορεί να εξηγηθεί από την αλληλεπίδραση των αντικαρκινικών φαρμάκων με τους διαύλους καλίου (HERG K), επιτρέποντας την ταχεία μείωση της εισροής καλίου στο κύτταρο. Η κολπική μαρμαρυγή είναι επίσης σημαντική αρρυθμιολογική ανεπιθύμητη ενέργεια της χημειοθεραπείας, η οποία μπορεί να περιπλέξει την έκβαση των ασθενών με καρκίνο και προκαλείται από φάρμακα όπως δοσεταξέλη, 5-φθοροουρακίλη, σισπλατίνη, ετοποσίδη ή από υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, τα οποία δυνητικά συγχορηγούνται σε περίπτωση συνυπάρχουσας φλεγμονής. Το 18,3% των ασθενών με ιστορικό καρκίνου παρουσιάζει κολπική μαρμαρυγή σε σύγκριση με 5,6% χωρίς ιστορικό καρκίνου.²⁹

6. Δράσεις στο σύστημα πήξης του αίματος

Η θρόμβωση και η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) είναι συνήθεις επιπλοκές των νεοπλασμάτων. Οι ασθενείς με κακοήθεια έχουν προθρομβωτική τάση λόγω της ικανότητας σχεδόν όλων των τύπων των καρκινικών κυττάρων να ενεργοποιούν το σύστημα πήξης. Συν τοις άλλοις η προθρομβωτική τάση των καρκινοπαθών ενισχύεται από την αντικαρκινική θεραπεία, όπως η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Σε διά-



Εικόνα 3. Οι άμεσες επιδράσεις των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στο μυοκάρδιο που οδηγούν σε καρδιοτοξικότητα

φορες μορφές καρκίνου πιθανολογείται η παρουσία πρωτεϊνών όπως το ένζυμο πρωτεάση της κυστεΐνης (EC 3.4.22.26), το οποίο εμφανίζεται μόνο σε εμβρυϊκά και κακοήθη κύτταρα.³⁰ Φαίνεται να ενεργοποιεί τον παράγοντα X με αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο. Πολλαπλές και αλληλοεξαρτώμενες διεργασίες μεταξύ του ξενιστή (ασθενούς) και του νεοπλάσματος προάγουν προθρομβωτικές καταστάσεις (εικόνα 4).^{31,32}

Η χορήγηση της ταμοξιφένης, εκλεκτικού ρυθμιστή του υποδοχέα οιστρογόνων, σχετίζεται με διαταραχές του μεταβολισμού της χοληστερόλης, και αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου. Το αντίσωμα κατά του αγγειακού αυξητικού παράγοντα, μπεβασιζουμάμπη, σχετίζεται επίσης με θρομβοεμβολικό κίνδυνο, υπέρταση ακόμη και πνευμονικό οίδημα. Επιπρόσθετα, μπορεί να καταλήξει σε δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή ακόμα και καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση και αρρυθμίες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα ή ιντερφερόνη-α, βιολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται επιπλέον στη θεραπεία του καρκίνου.^{32,33}

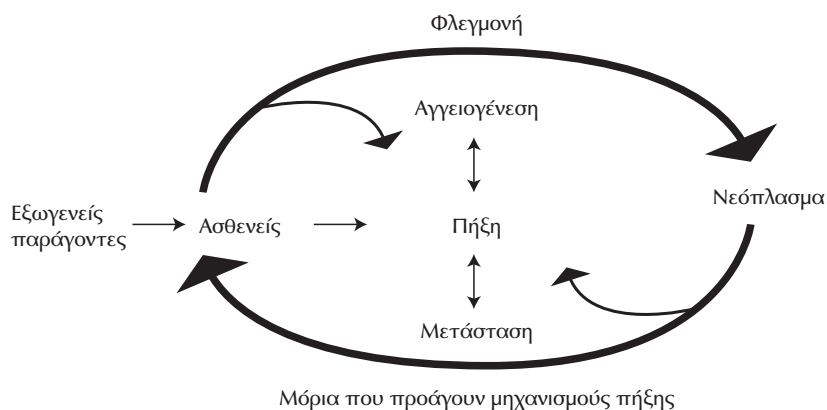
7. Υπερτασική δράση

Η υπέρταση είναι κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια πολλών αντικαρκινικών φαρμάκων, όπως και των αναστολέων της αγγειογένεσης. Αποδίδεται

στην αναστολή της δραστηριότητας της ΝΟ-συνθετάσης και της μείωσης στην παραγωγή ΝΟ, με έντονη αύξηση της αγγειοσυστολής, των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Η υπέρταση μπορεί να συνυπάρχει με τον καρκίνο και να επιδεινωθεί με τη χημειοθεραπεία προκαλώντας προοδευτική ανάπτυξη καρδιομυοπάθειας, εάν δεν αντιμετωπισθεί με αντιυπερτασική αγωγή, η οποία σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών δύναται σε σημαντικό βαθμό να αναστείλει την καρδιαγγειακή βλάβη (κοιλιακή υπερτροφία και καρδιακή ανεπάρκεια).^{34,35}

8. Μη επεμβατικές μέθοδοι για τον έλεγχο της καρδιοτοξικότητας κατά τη χημειοθεραπεία

Προ της χορήγησης αντικαρκινικής χημειοθεραπείας αλλά και μετά την ολοκλήρωση της αγωγής συνιστάται έλεγχος της καρδιαγγειακής λειτουργίας προς αποφυγή καρδιοτοξικότητας. Έχουν προταθεί διαγνωστικές και προγνωστικές μέθοδοι –κλινικές, απεικονιστικές, ορολογικές ή μοριακές– για ανίχνευση καρδιοτοξικότητας και έναρξη συγκεκριμένων θεραπευτικών μέτρων. Σύμφωνα με πρόσφατες οδηγίες, η καρδιοτοξικότητα ορίζεται ως μείωση του LVEF $\geq 5\%$ έως $< 55\%$ με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ή ασυμπτωματικής μείωσης του κλάσματος εξωθήσεως (Ejection Fraction) EF $\geq 10\%$ έως $< 55\%$.³⁶ Παρόλ' αυτά μπορεί οι δείκτες EF ή FS (Fractional



Εικόνα 4. Πολλαπλές και αλληλοεξαρτώμενες διεργασίες μεταξύ ασθενούς και νεοπλάσματος προάγουν προθρομβωτικές διεργασίες.

Shortening) να βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. Η μορφή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή και μη αναστρέψιμη καρδιομυοπάθεια, ακόμη και σε θάνατο. Η διάγνωση της υποκλινικής καρδιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με επιρουβικίνη (epirubicin) είναι εξαιρετικά σημαντική.^{37,38}

9. Απεικονιστικές μέθοδοι

Η καρδιοκυτταρική κοιλιογραφία, Ραδιοουκλειδική κοιλιογραφία-Radionuclide Ventriculogram (RVG), η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και ο καρδιακός μαγνητικός συντονισμός (CMR) μαζί με την ηχοκαρδιογραφία αποτελούν τις προτεινόμενες μεθόδους για την εντόπιση μεταβολών της καρδιακής δομής και λειτουργίας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Ο έλεγχος της καρδιοτοξικότητας μέσω ραδιοουκλειδίου θεωρείται ότι αποτελεί το καλύτερο μέσο ελέγχου της, όπως έδειξε μεγάλη μελέτη με 1.500 ασθενείς υπό θεραπεία με doxorubicin.³⁹

Η χρησιμότητα της PET σε ασθενείς με καρκίνο επικεντρώθηκε στην ανίχνευση μεταστατικής βλάβης και αντίδρασης στη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, αυτή η μέθοδος δύναται να αξιολογήσει περικαρδιακή μετάσταση αν και το PET έχει περιορισμένες ενδείξεις στην παρακολούθηση της καρδιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Η CMR, επί του παρόντος, αναγνωρίζεται από την κατευθυντήρια γραμμή ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) ως τεχνική για την παρακολούθηση της καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία, προσφέροντας πλήρη στοιχεία σχετικά με την απόδοση του μυοκαρδίου, τη βαλβιδική λειτουργία και τη συμμετοχή του περικαρδίου. Η ηχοκαρδιογραφία είναι ίσως η πιο άμεσα διαθέσιμη μέθοδος για την αξιολόγηση και παρακολούθηση της καρδιοτοξικότητας, με σειριακές μετρήσεις του LVEF ή του LVSF, αλλά και πιθανή βαλβιδική και περικαρδιακή εμπλοκή. Η μέτρηση της λειτουργίας μακρών αξόνων με απεικόνιση ταχύτητας ιστού (tissue velocity imaging), μια αξιόπιστη και αναπαραγωγίμη μέθοδος, έχει χρη-

σιμοποιηθεί εκτενώς για την ανίχνευση της υποκλινικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Έτσι, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ανθρακυκλίνη, διαπιστώθηκε ότι οι ταχύτητες στη φάση συστολής, που αξιολογήθηκαν μετά από τουλάχιστον 6 μήνες χημειοθεραπείας, ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με την αρχική τιμή και ήταν ικανές να προβλέψουν περαιτέρω δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας.⁴⁰ Εν τω μεταξύ, οι Mangina-Tassan et al παρατήρησαν μείωση των ταχυτήτων συστολής του μυοκαρδίου πολύ αργότερα, 3,5 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ανθρακυκλίνη.⁴¹ Επίσης μετρήθηκε με καρδιοαγγειογραφία διά ραδιοουκλειδίου η δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας.⁴²

10. Βιοχημικός έλεγχος

Οι βιολογικοί δείκτες παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον μηχανισμό της καρδιακής δυσλειτουργίας και μπορεί να εντοπίσουν τους ασθενείς που θα αναπτύξουν μη αναστρέψιμη καρδιακή ανεπάρκεια και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από χημειοθεραπεία καθώς και στην παρακολούθηση της θεραπείας του καρκίνου.

Οι διάφορες ισομορφές της τροπονίνης, μπορούν να ανιχνεύσουν βλάβη των μυοκυττάρων του καρδιακού μυός και συντελούν στην ανίχνευση της οξείας καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από θεραπευτικούς παράγοντες που επάγουν κυτταρικό θάνατο. Σήμερα, η τροπονίνη προσφέρει τη δυνατότητα ανίχνευσης καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από χημειοθεραπεία στην πλέον πρώιμη φάση της, πριν τη μείωση του LVEF. Πρόσφατα, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της τροπονίνης σε ασθενείς που έλαβαν κανονικές δόσεις ανθρακυκλίνης, καθώς και σε ασθενείς που έλαβαν μερικούς από τους νεότερους αντικαρκινικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που έλαβαν trastuzumab, η τροπονίνη μπορεί να εντοπίσει ασθενείς που αναρρώνουν από καρδιακή δυσλειτουργία. Έτσι μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ αναστρέψιμης και μη αναστρέψιμης καρδιακής

βλάβης. Χορήγηση εναλαπρίλης σε ασθενείς με πρώιμες αυξήσεις της τροπονίνης μετά τη χημειοθεραπεία, δρα προληπτικά στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής βλάβης όχι μόνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υψηλή δόση ανθρακυκλίνης, αλλά και σε ασθενείς που λαμβάνουν κανονική δόση ανθρακυκλίνης και τραστουζουμάμπης.⁴³

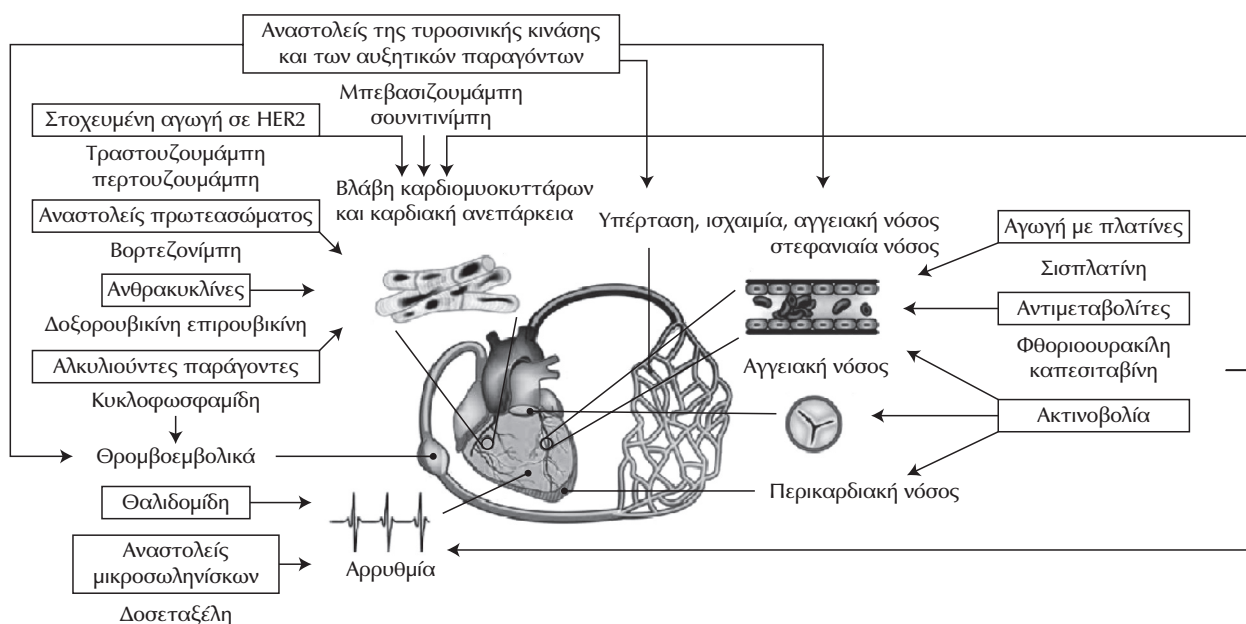
Τέλος, ο προσδιορισμός των καρδιακών νατριουρητικών πεπτιδίων, οι δείκτες αιμοδυναμικής υπερφόρτωσης και αυξημένου στρες στο τοίχωμα, έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιολογικοί δείκτες για την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας, αλλά εξακολουθούν να λείπουν οριστικά στοιχεία όσον αφορά στον διαγνωστικό ή προγνωστικό ρόλο στην πρόβλεψη καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από χημειοθεραπεία.

11. Συμπέρασμα

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές που να αναφέρονται ειδικά για τη θεραπεία της προκαλούμενης από χημειοθεραπεία καρδιοτοξικότητας, ωστόσο μερικές μικρές μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση νευρο-ορμονικών ανταγωνιστών στη θεραπεία και την πρόληψή της.

Εκτός από τη μείωση της αθροιστικής δόσης ανθρακυκλινών, υπάρχουν και άλλες προσεγγίσεις που μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο θανάτου των καρδιακών κυττάρων. Η χορήγηση ανθρακυκλινών ως εγχύσεων και όχι ως bolus, καθώς και η λιποσωματική ενθυλάκωση της δοξορουβικίνης είναι μέτρα που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της καρδιακής τοξικότητας. Το δεξαζοζάνιο, ένας χηλικός παράγοντας τύπου EDTA, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας σε συνδυασμό με τη δοξορουβικίνη ή την επιρουβικίνη. Ωστόσο, η χρήση του περιορίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν αθροιστική δόση δοξορουβικίνης >300 mg/m². Ορισμένοι κλινικοί υποστηρίζουν ότι η χορήγηση ενός β-αναστολέα όπως η καρβεδιλόλη σε ασθενείς με καρδιοτοξικότητα ανθρακυκλινών μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στην πορεία της καρδιοτοξικότητας^{44,45} (εικόνα 5).

Σε κάθε περίπτωση συνιστάται στενή συνεργασία μεταξύ καρδιολόγου και ογκολόγου προκειμένου να αντιμετωπισθεί επιτυχώς η κατάσταση του ασθενούς.⁴⁶



Εικόνα 5. Μηχανισμός καρδιοτοξικότητας από κυταροστατικά

Βιβλιογραφία

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380:2095–2128, published correction appears in *Lancet* 2013, 381:628
2. The Global Burden of Cancer 2013 Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol* 2015, 1:505–527
3. Albini A, Pennesi G, Donatelli F et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *Natl Cancer Inst* 2010, 102:14–25
4. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991, 266:1672–1677
5. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008, 31:459–467
6. Mercuro G, Cadeddou C, Piras A et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* 2007, 12:1124–1233
7. Ewer MS, Ali MK, Mackay B et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving adriamycin. *J Clin Oncol* 1984, 2:112–117
8. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011, 107:1375–1380
9. Florescu M, Citenza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Maedica (Buchar)* 2013, 8:59–67
10. Kang YJ. Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity. *Environ Health Prospect* 2001, 109:27–34
11. Albini A, Pennesi G, Donatelli F et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010, 102:14–25
12. Shalkey Hahn V, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc* 2014, 3:e000665, doi: 10.1161/JAHA.113.000665
13. Speyer J, Green L, Kramer E et al. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1988, 319:745–752
14. Bu'lock FA, Gabriel HM, Oakhill A et al. Cardioprotection by ICRF187 against high dose anthracycline toxicity in children with malignant disease. *Br Heart J* 1993, 70:185–188
15. Geisberg CA, Lenihan DJ. Neuregulin in heart failure: reverse translation from cancer cardiotoxicity to new heart failure therapy. *Herz* 2011, 36:306–310
16. Huang C, Zhang X, Ramil JM et al. Juvenile exposure to anthracyclines impairs cardiac progenitor cell function and vascularization resulting in greater susceptibility to stress-induced myocardial injury in adult mice. *Circulation* 2010;121:675–683
17. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2006, 5:1659–1672
18. De Keulenaer G, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res* 2010, 106:35–46
19. Barth A, Zhang Y, Li T et al. Functional impairment of human resident cardiac stem cells by the cardiotoxic antineoplastic agent trastuzumab. *Stem Cells Transl Med* 2012, 1:289–297
20. Chien A, Rugo H. The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2010, 9:335–346
21. Tripathy D, Slamon D, Cobleigh M et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004, 22:1063–1070
22. Ewer M, Vooletich M, Durand J et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005, 23:7820–7826
23. Ewer S, Ewer M. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008, 31:459–467
24. Cardinale P, Colombo A, Tomisi R et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010, 28:3910–3916
25. Telli M, Hunt S, Carlson R et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007, 25:3525–3533
26. Telli M, Witteles R. Trastuzumab-related cardiac dysfunction. *J Natl Compr Canc Netw* 2011, 9:243–249
27. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB et al. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004, 30:181–191
28. Figen Atalay Oyku Gulmez, Aylin Ozsancak Ugurlu. Cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy: a case report. *J Med Case Report* 2014, 8:252
29. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53:2231–2247
30. Popat S, Smith IE. Therapy insight: anthracycline and trastuzumab – the optimal management of cardiotoxic side effects. *Nat Clin Pract Oncol* 2008, 5:324–335
31. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004, 50:1879
32. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004, 109:3122–31
33. Khakoo AY, Liu PP, Force T et al. Cardiotoxicity due to cancer therapy. *Tex Heart Inst J* 2011, 38:253–256
34. Katsi V, Magkas N, Georgiopoulos G et al. Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy: a systematic review. *J Hypertens* 2019, doi: 10.1097/HJH.0000000000002006, (Epub ahead of print)

35. Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: overview of the roles of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2015, 2015:795602
 36. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018, 89:27–35
 37. Dolci A, Dominici R, Cardinale D et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008, 130:688–695
 38. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011, 107:1375–1380
 39. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am J Med* 1987, 82:1109–1118
 40. Lotrionte M, Palazzoni G, Natali R et al. Assessment of left ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler imaging to detect subclinical cardiomyopathy early after anthracycline therapy. *Minerva Cardioangiol* 2007, 55:711–720
 41. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alteration of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiography* 2006, 7:141–146
 42. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am J Med* 1987, 82:1109–1118
 43. Cardinale D, Sandri M, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004, 109:2749–2754
 44. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2010, 10 :337
 45. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48 :2258–2262
 46. Lenneman CG, Sawyer DB. An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016, 118:1008–1020
-

Ιατρική 2019, 108(2):118–133

Iatriki 2019, 108(2):118–133

Προεμφυτευτική γενετική εξέταση (PGT) στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Δ. Χριστόπικου, St. Davies,
Μ. Μαστρομινάς

«EMBRYOGENESIS», Ιατρική Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η προεμφυτευτική γενετική εξέταση ή αλλιώς *Preimplantation Genetic Testing (PGT)* είναι μια δυναμικά αναπτυσσόμενη τεχνική στον χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της μοριακής βιολογίας. Η PGT περιλαμβάνει τον γενετικό έλεγχο των εμβρύων, πριν από τη μεταφορά τους στη μήτρα για την αποφυγή μεταβίβασης σοβαρών κληρονομούμενων μονογονιδιακών παθήσεων από τη μία γενεά στην επόμενη. Στα πρώτα χρόνια της εφαρμογής της η PGT μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση μικρού αριθμού κληρονομούμενων παθήσεων. Οι αλματώδεις τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα της μοριακής βιολογίας και της κυτταρογενωμικής τα τελευταία χρόνια βοήθησαν στην εκθετική αύξηση του αριθμού των γενετικών παθήσεων που μπορούν να αντιμετωπισθούν μέσα από την PGT.

Λέξεις ευρετηρίου Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, PGD, PGT, PGT-A, PGT-M, PGT-SR, PGT-HLA, μονογονιδιακό νόσημα, βιοψία, βλαστομερίδιο, τροφοεκτόδεσμα, εμβρυϊκός μωσαϊκισμός.

Αλληλογραφία: Δ. Χριστόπικου, «EMBRYOGENESIS», Λεωφ. Κηφισίας 49 & Ζηρίδη, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα
e-mail: christopikou@embryogenesis.gr

Preimplantation genetic testing (PGT) in assisted reproduction

D. Christopikou, St. Davies,
M. Mastrominas

“EMBRYOGENESIS”, Assisted Conception Unit, Athens, Greece

ABSTRACT *Preimplantation genetic testing (PGT) is a highly dynamic procedure in the area of assisted reproduction and molecular biology. PGT includes the genetic analysis of embryonic samples prior to the transfer of the embryos back in the uterus, in order to prevent the transmission of single gene inherited disorders from one generation to the next. At its inception, PGT could only be performed for a limited number of genetic disorders. Technological advances in molecular biology and cytogenomics have been utilized in the field of PGT to greatly expand the spectrum of genetic disorders that can now be detected in early human embryos.*

Key words Preimplantation genetic diagnosis, PGD, PGT, PGT-A, PGT-M, PGT-SR, PGT-HLA, Single gene disorder, Biopsy, Blastomere, Trophectoderm, Mosaicism.

Corresponding author: D. Christopikou, "EMBRYOGENESIS", 49 Kifisias Ave. & Ziridi street, GR-151 23 Marousi, Athens, Greece
e-mail: christopikou@embryogenesis.gr

1. Εισαγωγή

Η προεμφυτευτική γενετική εξέταση εφαρμόστηκε για πρώτη φορά πριν από 30 χρόνια για την αντιμετώπιση του X-φυλοσύνδετου νοσήματος, της αδρενολευκοδυστροφίας (ALD), (ονομάζεται επίσης νόσος Siemerling-Creutzfeldt ή νόσος Schilder). Έκτοτε 130.000 παιδιά γεννήθηκαν έως σήμερα με την εφαρμογή αυτής της μεθόδου για πληθώρα κληρονομούμενων γενετικών νοσημάτων.¹ Η προεμφυτευτική γενετική εξέταση μπορεί να θεωρηθεί ως μια πρώιμη μορφή προγεννητικού ελέγχου. Όποια έμβρυα φέρουν γενετικές βλάβες, ασυμβίβαστες με την ομαλή ζωή, απορρίπτονται και δεν μεταφέρονται στη μήτρα, με προφανή ωφέλεια την αποφυγή της τεχνητής διακοπής της εγκυμοσύνης. Η προεμφυτευτική γενετική εξέταση προτείνεται σε ζευγάρια με υψηλό κίνδυνο απόκτησης παιδιού με μονογονιδιακό νόσημα ή χρωμοσωμική ανωμαλία. Κάποια άτομα είναι φορείς ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών στον καρυότυπό τους και έτσι έχουν υψηλό κίνδυνο αποβολής Α΄ τριμήνου ή απόκτησης παιδιού με χρωμοσωμική ανωμαλία. Επίσης, κάποια νοσήματα μεταβιβάζονται με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο και κληρονομούνται από πάσχοντα γονέα ενώ άλλα μεταβιβάζονται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο (όπως για παράδειγμα η μεσογειακή αναιμία και η κυστική ίνωση) το οποίο σημαίνει ότι κληρονομούνται από δύο γονείς που δεν πάσχουν αλλά είναι φορείς της νόσου. Άλλες καταστάσεις μεταβιβάζονται με φυλοσύνδετο τρόπο και κληρονομούνται είτε από φορέα είτε από πάσχοντα πατέρα ή μητέρα. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις το ζευγάρι δεν έχει πρόβλημα γονιμότητας αλλά υποβάλλεται σε συμβατικό κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης προκειμένου να ελεγχθούν γενετικά τα έμβρυά του και να γίνει η μεταφορά μόνο των υγιών στη μήτρα της υποψήφιας μητέρας με στόχο την απόκτηση υγιούς τέκνου και την αποφυγή τερματισμού παθολογικών κυήσεων. Ιστορικά η διαδικασία αυτή καλείται PGD. Υπάρχει και άλλη μία εξέταση που καλείται προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος χρωμοσωμικών ανωμαλιών

(PGS) κατά την οποία αναλύεται όλο το γονιδίωμα για ανωμαλίες χρωμοσωμάτων (αριθμητικές και δομικές) στα έμβρυα η οποία έχει ως στόχο τη μείωση των αποβολών πρώτου τριμήνου καθώς και την αύξηση των ποσοστών εμφύτευσης των εμβρύων στη μήτρα σε ζευγάρια με πρόβλημα υπογονιμότητας ύστερα από εξωσωματική γονιμοποίηση.

2. Ορισμοί

Μια τελευταία εννοιολογική διευκρίνιση: ο όρος «διάγνωση» στην PGD είναι κατά κυριολεξία ατυχής, διότι το εξεταζόμενο έμβρυο ούτε συμπτώματα εκδηλώνει, ούτε πάσχει (ακόμη) από κάποιο νόσημα. Επομένως, ο όρος προεμφυτευτική γενετική εξέταση (PGT) θεωρείται η πλέον δόκιμη ορολογία που χρησιμοποιείται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες: (α) αυτή των μονογονιδιακών ασθενειών (PGT-M), (β) των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών (PGT-SR), και (γ) των ανευπλοειδιών (PGT-A).

3. Επιλέγοντας το υλικό προς ανάλυση για την προεμφυτευτική γενετική εξέταση

Η PGT εφαρμόζεται στο DNA γαμετών και εμβρύων έως και την έκτη ημέρα της *in vitro* ανάπτυξης τους μετά τη γονιμοποίηση. Η λήψη (βιοψία) του βιολογικού υλικού μπορεί να γίνει σε τρία στάδια εμβρυϊκής ανάπτυξης: (α) πολικό σωματίο I και II ξεχωριστά ή ταυτόχρονα, (β) στάδιο αυλάκωσης, ένα βλαστομερίδιο εξάγεται από έμβρυο 6–8 κυττάρων την 3η ημέρα ανάπτυξης και (γ) στάδιο βλαστοκύστεως, 4–8 κύτταρα τροφοεκτοδέρματος εξάγονται από το έμβρυο στο στάδιο της βλαστοκύστεως την 5η με 6η ημέρα ανάπτυξης του. Τα τρία αυτά στάδια χρησιμοποιούνται εκτενώς με διαφορετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα το καθένα ανάλογα με το είδος της γενετικής ανάλυσης που θα χρησιμοποιηθεί και με το υπό εξέταση νόσημα.

3.1. Βιοψία πολικού σωματίου

Πρωτοπόρος στη βιοψία του πολικού σωματίου υπήρξε ο Yuri Verlinsky το 1992. Η βιοψία πολικών σωματίων (πρώτου και δεύτερου) επιτρέπει την έμμεση γενετική εξέταση του ωαρίου.² Τα πολικά σωματία είναι κύτταρα που δημιουργούνται κατά την πρώτη και δεύτερη μειωτική διαίρεση (μετά τη γονιμοποίηση) και διαθέτουν 23 χρωμοσώματα (με 2 χρωματίδες το πρώτο και 1 χρωματίδα το δεύτερο πολικό σωματίο).

Σε ετερόζυγη γυναίκα αν το πρώτο πολικό σωματίο σε ωάριό της φέρει το αλληλίο με τη μητρική μετάλλαξη τότε το ωάριο αναμένεται να φέρει το φυσιολογικό αλληλίο και αντίστροφα φυσιολογικό πολικό σωματίο σημαίνει παθολογικό ωάριο με την παθολόγο μετάλλαξη και δεν προτείνεται για γονιμοποίηση ενώ τα ωάρια που φέρουν το φυσιολογικό αλληλίο γονιμοποιούνται με στόχο την εμβρυομεταφορά.

Παρόμοια, σε περίπτωση φυσιολογικού αριθμού χρωμοσωμάτων στο πολικό σωματίο αυτό σημαίνει παθολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων αντίστοιχα στο ωάριο. Για την εξέταση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών απαραίτητη κρίνεται η εξέταση και των δύο πολικών σωματίων για να εξαχθούν έγκυρα αποτελέσματα αφού ένας πρώιμος διαχωρισμός των αδελφών χρωματίδων στην πρώτη μπορεί να ισοζυγισθεί στη δεύτερη μειωτική διαίρεση και ο επιχιασμός ανάμεσα στα χρωμοσώματα στην πρώτη μειωτική θα χρειαστεί να ανιχνευθεί στη δεύτερη διαίρεση.

Τα πλεονεκτήματα της ανάλυσης των πολικών σωματίων συνοψίζονται στα εξής:

- Λιγότερο επεμβατική ως μέθοδος βιοψίας επειδή το πολικό σωματίο δεν χρησιμοποιείται στην περαιτέρω εμβρυϊκή ανάπτυξη
- Η γενετική εξέταση δεν επηρεάζεται από το φαινόμενο του μωσαϊκισμού του εμβρύου που ανευρίσκεται στα επόμενα αναπτυξιακά στάδια.

Αντιθέτως, η ανεπάρκεια της εξέτασης των πολικών σωματίων έγκειται στο ότι δεν προσδιορίζεται η συνεισφορά του πατρικού γενετικού

γονιδιώματος και έτσι δεν μπορεί να εφαρμοσθεί σε περιπτώσεις:

- Αυτοσωμικού επικρατούς χαρακτήρα πατρικής προέλευσης ή νοσημάτων που μεταβιβάζονται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο
- Που χρειάζεται να γνωρίζουμε τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες που προκύπτουν από το σπέρμα ή προκύπτουν από τις πρώτες μιτωτικές διαιρέσεις.

Επιπρόσθετα, η βιοψία πολικών σωματίων είναι τεχνικά δυσκολότερη σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους βιοψίας. Παρόλ' αυτά, η βιοψία πολικών σωματίων αποτελεί τη μοναδική λύση προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης σε χώρες όπου η νομοθεσία αποκλείει τη βιοψία σε έμβρυα ή υποχρεώνει τη μεταφορά όλων των δημιουργημένων εμβρύων πίσω στη μήτρα ύστερα από κρουσυντήρηση.

Κέντρα με εμπειρία στη βιοψία πολικών σωματίων αναφέρουν ποσοστά εγκυμοσύνης συγκρίσιμα με αυτά που προκύπτουν ύστερα από τη βιοψία στο στάδιο της τρίτης ημέρας.³

3.2. Βιοψία στο στάδιο της αυλάκωσης (3η ημέρα εμβρυϊκής ανάπτυξης)

Μέχρι το 2010, οι περισσότερες προεμφυτευτικές γενετικές εξετάσεις εφαρμόζονταν στο στάδιο της αυλάκωσης με τη λήψη ενός μεμονωμένου κυττάρου (βλαστομερίδιο).

Η βιοψία βλαστομεριδίων γίνεται με τη διάνοιξη της διάφανου ζώνης (η οποία αποτελείται από σύνολο γλυκοπρωτεϊνών που προστατεύουν το έμβρυο) είτε μηχανικά είτε με Laser είτε με χημικό τρόπο όταν το έμβρυο βρίσκεται στη φάση των 6-8 κυττάρων. Το βλαστομερίδιο είναι μη διαφοροποιημένο εμβρυϊκό κύτταρο που απομονώνεται σχετικά εύκολα καθώς σε αυτό το στάδιο ανάπτυξης τα κύτταρα δεν έχουν αναπτύξει ακόμα τους ισχυρούς δεσμούς που δημιουργούνται μετά την αυλάκωση. Με τη μέθοδο αυτή υπάρχει αρκετός χρόνος για να ολοκληρωθεί η γενετική ανάλυση μέχρι την εμβρυομεταφορά, η οποία πραγματοποιείται την τέταρτη ή πέμπτη ημέρα της ανάπτυξης του εμβρύου.

Τυπικά, ένα βλαστομερίδιο αφαιρείται στο στάδιο της αυλάκωσης επειδή η αφαίρεση παραπάνω του ενός κυττάρων έχει φανεί ότι μειώνει την επιβίωση του εμβρύου.^{4,5} Τα ποσοστά γεννήσεων ύστερα από εξωσωματική γονιμοποίηση με προεμφυτευτική γενετική εξέταση μειώθηκαν στο 22,4% από 37,4% ύστερα από την αφαίρεση δύο έναντι ενός βλαστομεριδίου, αντίστοιχα.⁶

Οι αριθμοί των βιοψιών στο στάδιο της αυλάκωσης μειώθηκαν την περίοδο 2007–2010 ύστερα από υποψίες κινδύνου όσον αφορά στην ασφάλεια της μεθόδου ως προς την επιβίωση του εμβρύου και την ακρίβεια της γενετικής ανάλυσης των χρωμοσωμάτων.⁷ Εκείνη την περίοδο η μέθοδος ανάλυσης των χρωμοσωμάτων ήταν η φθορίζουσα *in situ* υβριδοποίηση (FISH) η οποία δεν ήταν η βέλτιστη τεχνική επειδή εξετάζονταν μόλις 5 έως 9 χρωμοσώματα. Σήμερα υπάρχει η δυνατότητα εξέτασης του συνόλου των χρωμοσωμάτων (23 ζεύγη) με τις τεχνικές των μικροσυστοιχιών DNA και της αλληλούχισης επόμενης γενιάς NGS-οι οποίες έχει ανακοινωθεί ότι έχουν καλύτερα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης.⁸ Τα τελευταία χρόνια η επικρατούσα μέθοδος λήψης βιολογικού υλικού προς εξέταση προεμφυτευτικά είναι η βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστεως η οποία αναφέρεται παρακάτω.

3.3. Βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστεως (5η ημέρα εμβρυϊκής ανάπτυξης)

Η βιοψία κυττάρων στο στάδιο της βλαστοκύστεως γίνεται την πέμπτη ή/και έκτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση και αφορά στη λήψη κυττάρων από την έξω-κυτταρική μάζα της βλαστοκύστεως, η οποία στη συνέχεια θα εξελιχθεί στις χοριακές λάχνες του εμβρύου (trophectoderm layer). Οι πρωτοπόροι Gardner and Edwards χρησιμοποίησαν πρώτοι τη βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστεως, προεμφυτευτικά, από έμβρυα κουνελιών.⁹ Το 2005 ο McArthur Jansen, και η ομάδα του στην Αυστραλία ήταν οι πρώτοι που έδειξαν ότι η βιοψία της βλαστοκύστεως είναι εφικτή για την PGT-A¹⁰ όπως και άλλοι στις ΗΠΑ.¹¹

Τα πλεονεκτήματα της βιοψίας σε αυτό το στάδιο είναι τα εξής:

- Είναι λιγότερο επεμβατική ως διαδικασία επειδή δεν υπάρχει επέμβαση στην έσω κυτταρική μάζα που αργότερα θα δώσει το ίδιο το έμβρυο
- Η ανάλυση περισσότερων κυττάρων (5–10 κύτταρα) διευκολύνει τη γενετική ανάλυση
- Η λήψη περισσότερων κυττάρων εξασφαλίζει αντιπροσωπευτικότερη εικόνα του εμβρύου ως προς την ασφάλεια του αποτελέσματος της γενετικής εξέτασης περιορίζοντας τον κίνδυνο σφάλματος λόγω μωσαϊκισμού (δηλαδή τη συνύπαρξη δύο ή περισσότερων κυτταρικών σειρών, το οποίο ανευρίσκεται στο ~10–30% των εμβρύων προεμφυτευτικά)
- Η ανάπτυξη των εμβρύων έως το στάδιο της βλαστοκύστεως επιτρέπει τη φυσική επιλογή των εμβρύων με περισσότερη δυναμική, οπότε η εξέταση σε αυτό το στάδιο γίνεται στα έμβρυα με μεγαλύτερη δυναμική εξέλιξης σε εγκυμοσύνη μειώνοντας παράλληλα το κόστος ανάλυσης
- Επιπλέον οι βλαστοκύστες που έχουν υποστεί βιοψία έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφύτευσης σε σχέση με τα έμβρυα τρίτης ημέρας.

Παρόλ' αυτά υπάρχουν και μειονεκτήματα όπως:

- Η δυσκολία της βιοψίας σε αυτό το στάδιο της ανάπτυξης του εμβρύου
- Ο μικρότερος αριθμός των διαθέσιμων εμβρύων (έως 50% των εμβρύων φτάνουν σε αυτό το στάδιο ανάπτυξης)
- Ο περιορισμένος διαθέσιμος χρόνος για τη γενετική ανάλυση.

3.4. Βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστεως και κρυοσυντήρηση

Η κρυοσυντήρηση των εμβρύων ύστερα από τη βιοψία παλαιότερα φάνταζε ακατόρθωτη και η γενετική εξέταση όπως και η εμβρυομεταφορά έπρεπε να ολοκληρωθούν έως την έκτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση. Με την εξέλιξη των πρωτοκόλλων υαλοποίησης τα έμβρυα τα οποία έχουν υποστεί βιοψία μπορούν να καταψυχθούν,

να αποψυχθούν και να μεταφερθούν στη μήτρα με μεγάλα ποσοστά επιτυχίας.¹²⁻¹⁴ Τα περισσότερα πρωτόκολλα προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης ακολουθούν τη βιοψία της βλαστοκύστεως, την αποστολή των κυττάρων βιοψίας προς γενετική εξέταση και την παράλληλη κατάψυξη όλων των εμβρύων. Με την παραλαβή των αποτελεσμάτων η εμβρυομεταφορά των γενετικά «φυσιολογικών» εμβρύων γίνεται σε επόμενο φυσικό κύκλο ή σε κύκλο προετοιμασίας ενδομητρίου. Η διαδικασία της κατάψυξης όλων των εμβρύων και η μεταφορά σε επόμενο κύκλο δίνει υψηλότερα ποσοστά επίτευξης κλινικής κύησης και ο λόγος μπορεί να έγκειται στο πλέον «φιλικότερο» ενδομήτριο εν απουσία της ωθητικής υπερδιέγερσης.

4. Προεμφυτευτική γενετική εξέταση μονογονιδιακών νοσημάτων PGT-M

Η προεμφυτευτική γενετική εξέταση ξεκίνησε να εφαρμόζεται αρχικά για την αντιμετώπιση μονογονιδιακών κληρονομούμενων νοσημάτων (PGT-M). Το 20% όλων των προεμφυτευτικών γενετικών εξετάσεων παγκοσμίως διεξάγονται σήμερα για ζευγάρια με κίνδυνο απόκτησης παιδιού με μονογονιδιακό κληρονομούμενο νόσημα.

Η PGT-M μπορεί να εφαρμοσθεί όταν είναι γνωστή η χρωμοσωμική περιοχή του γονιδίου που εμπλέκεται στο νόσημα. Η μετάλλαξη, του γονιδίου, που προκαλεί το νόσημα δεν είναι απαραίτητο να είναι γνωστή. Σε αυτήν την περίπτωση απαιτείται DNA από πάσχοντα και μη πάσχοντα συγγενή, μέλη από την οικογένεια του ζευγαριού έτσι ώστε να καθοριστεί η φάση (cis/trans) που κληρονομούνται οι πολυμορφικές μικροδορυφορικές αλληλουχίες που βρίσκονται σε σύνδεση (linked) με το υπεύθυνο για το νόσημα γονίδιο που φέρει τη μετάλλαξη. Αυτό επιτρέπει να απαντηθεί προεμφυτευτικά αν ένα έμβρυο έχει κληρονομήσει τον ή τους γαμέτες που φέρουν τη μετάλλαξη.

Σε ένα κέντρο αναφοράς των Ηνωμένων Πολιτειών έως το 2009, εξετάστηκαν 202 διαφορετικές παθήσεις¹⁵⁻¹⁷ με συχνότερες τις αιμοσφαιρινοπάθειες, την κυστική ίνωση και το

σύνδρομο του ευθραύστου Χ. Στην Ευρώπη η κοινοπραξία ESHRE PGT Consortium, που είναι υπεύθυνη για τη συλλογή των στοιχείων των κύκλων που διεξάγονται για την προεμφυτευτική γενετική εξέταση στην ευρωπαϊκή κοινότητα, δημοσίευσε ότι σε 2005 PGT κύκλους περίπου 500 διαφορετικά κληρονομούμενα νοσήματα έχουν αντιμετωπισθεί έως σήμερα με τη μέθοδο του PGT-M. Οι πιο συχνές κληρονομούμενες παθήσεις είναι η μυοτονική δυστροφία (76 κύκλοι), οι αιμοσφαιρινοπάθειες (β-μεσογειακή/δρεπανοκυτταρική αναιμία, 61 κύκλοι), η χορεία Huntington (56 κύκλοι), η κυστική ίνωση (55 κύκλοι), το σύνδρομο του εύθραυστου Χ (51 κύκλοι), η νωτιαία μυϊκή ατροφία (27), το σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης (15) και το σύνδρομο Marfan. 110 άλλες παθήσεις έχουν επίσης αντιμετωπισθεί όπως η νευροϊνωμάτωση και η οικογενής δυσσαυτονομία.

Στη Ελλάδα, η προεμφυτευτική γενετική εξέταση έχει εφαρμοσθεί περισσότερο για τα πιο συχνά σε εμφάνιση γενετικά νοσήματα όπως τα μεσογειακά σύνδρομα και η κυστική ίνωση.

4.1. Διαδικασία ανάπτυξης πρωτοκόλλων για PGT-M

- Εύρεση της μετάλλαξης ή των μεταλλάξεων που ευθύνονται για το νόσημα
- Εντοπισμός πολυμορφικών μικροδορυφορικών αλληλουχιών που βρίσκονται σε σύνδεση (linked) με το υπεύθυνο για το νόσημα γονίδιο, μέσω ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων όπως ENSEMBL, UCSC, uniSTS. Ανάλυση σύνδεσης (linkage analysis) των πολυμορφικών αλληλουχιών με το υπεύθυνο γονίδιο στην οικογένεια για τον εντοπισμό πληροφοριακών αλληλομόρφων
- Σχεδιασμός της multiplex PCR μέσω λογισμικών όπως π.χ In-Silico PCR
- Εκτίμηση της αξιοπιστίας και της ευαισθησίας της μεθόδου σε DNA από μεμονωμένα λεμφοκύτταρα των υποψήφιων γονέων ή μεμονωμένα βλαστομερίδια από έμβρυα που είναι προς απόρριψη στην εξωσωματική γονιμοποίηση
- Εφαρμογή του πρωτοκόλλου.

4.2. Ενδείξεις προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης μονογονιδιακών νοσημάτων PGT-M

4.2.1. Αποφυγή τερματισμού εγκυμοσύνης. Όπως έχει ήδη αναφερθεί η προεμφυτευτική γενετική εξέταση επιτρέπει τον έλεγχο των εμβρύων πριν τη μεταφορά και την εμφύτευσή τους στη μήτρα αποτρέποντας από έναν ενδεχόμενο τερματισμό μιας παθολογικής κύησης ύστερα από φυσική σύλληψη. Το 2001 η κοινοπραξία ESHRE PGD Consortium ανακοίνωσε ότι το 36% των ζευγαριών, που υπεισήλθαν σε 1.561 κύκλους PGT-M, δήλωσε ότι η πρωταρχική αιτία να προβούν στην εξέταση των εμβρύων τους προεμφυτευτικά ήταν η αποφυγή τερματισμού μιας κλινικής κύησης.¹⁸ Παράλληλα, 21% αυτών είχε ήδη βιώσει κάτι αντίστοιχο και επιθυμούσαν να αποφύγουν έναν ακόμη τερματισμό παθολογικής κύησης.

4.2.2 Μεταλλάξεις *de novo* (DNM, *de novo mutations*). Η εφαρμογή της προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης για την αντιμετώπιση *de novo* μεταλλάξεων (DNM), οι οποίες ανευρίσκονται μόνο σε προηγούμενο πάσχον παιδί ή σε κάποιον γονιό χωρίς άλλα πάσχοντα μέλη, έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Στην περίπτωση αυτή απαιτείται ειδική προεργασία για την προετοιμασία του πρωτοκόλλου της PGT-M και την ανίχνευση των μεταλλάξεων προεμφυτευτικά σε λίγα εμβρυϊκά κύτταρα με ασφάλεια. Η δυσκολία αυτού του εγχειρήματος έγκειται στο ότι δεν είναι γνωστή η προέλευση των *de novo* μεταλλάξεων και δεν μπορεί να εξακριβωθεί ο τρόπος κληρονόμησής τους επειδή δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι σχετικοί απλότυποι μια και δεν υπάρχουν μέλη στην οικογένεια που να φέρουν το συγκεκριμένο παθολογικό αλληλόμορφο.

Η πρώτη συστηματική ανάλυση που ανακοινώθηκε από εργαστήριο αναφοράς των Ηνωμένων Πολιτειών περιέγραψε 38 διαφορετικές περιπτώσεις αντιμετώπισης *de novo* μεταλλάξεων προεμφυτευτικά, επικρατούς, υπολειπόμενου, φυλοσύνδετου και πατρικού ή μητρικού τρόπου κληρονόμησης.¹⁹ Για τον σχεδιασμό των πρωτοκόλλων προεργασίας απαιτείται εκτενής ανάλυση

του DNA των μελών του ζευγαριού και του πάσχοντος μέλους (παιδί ή άλλο) για επιβεβαίωση της μετάλλαξης, αξιολόγηση πολυμορφικών μικροδορυφορικών αλληλουχιών με στόχο την ανάλυση σύνδεσης, τη γενετική εξέταση των σπερματοζωαρίων ή των πολικών σωματίων για να καθοριστεί ο φυσιολογικός και ο ελεύθερος από τη μετάλλαξη απλότυπος, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για τη διεξαγωγή του PGT-M.

Στις περιπτώσεις της πατρικής προέλευσης της *de novo* μετάλλαξης, γίνεται επιβεβαίωση αυτής από το DNA του περιφερικού αίματος και του σπέρματος του άνδρα. Επίσης γίνεται σπερματοτύπιση μέσω της ανάλυσης μεμονωμένων σπερματοζωαρίων για να καθοριστεί αφενός το ποσοστό των σπερματοζωαρίων που φέρουν τη μετάλλαξη και αφετέρου να αποτυπωθούν οι απλότυποι που κληρονομούνται. Για μεγαλύτερη αξιοπιστία της μεθόδου οι αντίστοιχοι πολυμορφικοί γενετικοί δείκτες μητρικής προέλευσης αναλύονται για να ανιχνευθούν τυχόν κοινοί (άρα μη πληροφοριακοί) πατρικοί και μητρικοί πολυμορφικοί δείκτες.

Στις περιπτώσεις της μητρικής προέλευσης της *de novo* μετάλλαξης, γίνεται επιβεβαίωση αυτής από το DNA του περιφερικού αίματος και του πολικού σωματίου των ωαρίων της γυναίκας για να ταυτοποιηθεί ο φυσιολογικός και ο ελεύθερος από τη μετάλλαξη απλότυπος. Επίσης, αναλύονται οι αντίστοιχοι πολυμορφικοί γενετικοί δείκτες πατρικής προέλευσης για να ανιχνευθούν τυχόν κοινοί (άρα μη πληροφοριακοί) πατρικοί και μητρικοί πολυμορφικοί δείκτες.

Στις περιπτώσεις όπου τη *de novo* μετάλλαξη τη φέρει προηγούμενο πάσχον παιδί τότε αυτή ταυτοποιείται στο DNA από το περιφερικό αίμα του παιδιού ενώ παράλληλα αναλύεται το DNA του περιφερικού αίματος και του σπέρματος του άνδρα ή το DNA του περιφερικού αίματος και του πολικού σωματίου των ωαρίων της γυναίκας αν υπάρχει ένδειξη ότι η *de novo* μετάλλαξη είναι πατρικής ή μητρικής προέλευσης, αντίστοιχα.

Αν και είναι πολύπλοκη η PGT-M για την αντιμετώπιση *de novo* μεταλλάξεων (DNM), οι

εφαρμοσμένες στρατηγικές είναι ακριβείς και αποτελούν μια σπουδαία εφαρμογή στον τομέα της προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης μονογονιδιακών ασθενειών επειδή είναι εφικτή η αντιμετώπισή τους ακόμη και σε οικογένειες χωρίς το παραδοσιακό οικογενειακό ιστορικό.

4.2.3 Μη δημοσιοποίηση του πατρικού γονοτύπου. Η εφαρμογή της PGT-M είναι ένας τρόπος αποφυγής μεταβίβασης γενετικών ασθενειών όψιμης εμφάνισης (late-onset), όπως οι νόσοι Huntington και Alzheimer, στην επόμενη γενεά. Αυτά τα νοσήματα κληρονομούνται κατά τον επικρατή χαρακτήρα που σημαίνει ότι οι υποψήφιοι γονείς μπορεί να φέρουν ή όχι τη μετάλλαξη και να αντιμετωπίζουν μικρό προσδόκιμο ζωής άσχετα με το αν έχουν ήδη εκδηλώσει την ασθένεια.²⁰ Επιπλέον, μπορούν να ζητήσουν να εξαιρεθούν από την κοινοποίηση του δικού τους γονοτύπου σε μια εξέταση προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης. Τα ηθικά διλήμματα που εγείρονται από μια τέτοια διαδικασία είναι ποικίλα, κυρίως συνοψίζονται στην πιθανή απώλεια του γονιού σε περίπτωση που αυτός πάσχει, σε μια ηλικία που το παιδί ακόμη εξαρτάται από τον γονιό του. Επιπρόσθετα, η απόφαση απόρριψης από την εμβρυομεταφορά εμβρύων που φέρουν τις επικείμενες μεταλλάξεις λαμβάνεται με τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα για την θεραπευτική αντιμετώπιση τέτοιων νοσημάτων, μη γνωρίζοντας τα θεραπευτικά σχήματα που μπορεί να υπάρξουν στο μέλλον όταν η νόσος αναμένεται να εκδηλωθεί στους απογόνους. Ο αριθμός των κύκλων PGT-M για την αποφυγή μεταβίβασης γενετικών ασθενειών όψιμης εμφάνισης (late-onset) ανέρχεται στο 5–10% των κύκλων προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης μονογονιδιακών νοσημάτων σύμφωνα με το ESHRE PGT Consortium.

4.2.4 Κληρονομούμενες μορφές καρκίνου και γενετικά νοσήματα εμφάνισης στην ενήλικη ζωή. Η προεμφυτευτική γενετική εξέταση εφαρμόζεται για τις περιπτώσεις που υπάρχει κίνδυνος κληροδότησης διαπιστωμένων κληρονομούμενων καρκίνων μέσα σε μια οικογένεια όπως είναι οι περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου και του συνδρόμου Li-Fraumeni.²¹ Προϋπόθεση για την εφαρμογή αυτής είναι να

υπάρχουν μέλη της οικογένειας που έχουν νοσήσει για δύο–τρεις γενιές σε νεαρή ηλικία και να είναι χαρακτηρισμένη η μετάλλαξη που ευθύνεται για την εμφάνιση της νόσου στην οικογένεια. Η πρώτη εφαρμογή έγινε από την ομάδα του Verlinsky²² στις Ηνωμένες Πολιτείες με στόχο την αποφυγή του συνδρόμου Li-Fraumeni, καρκίνου όψιμης εμφάνισης που κληροδοτείται με τον επικρατή χαρακτήρα λόγω της διαταραχής του γονιδίου *p53*. Έως το 2002, 337 κύκλοι είχαν εφαρμοσθεί από το συγκεκριμένο εργαστήριο σε 169 ασθενείς με τη γέννηση 113 υγιών παιδιών για την αντιμετώπιση καρκίνου ωοθηκών/μαστού, πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας, οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (FAP), συνδρόμου Li-Fraumeni, αναιμίας Fanconi, ρετινοβλαστώματος και συνδρόμου Von Hippel-Lindau (VHL), νευροινωμάτωσης 1 (NF1) και (NF2) 2 και συνδρόμου Gorlin.

Η προεμφυτευτική γενετική εξέταση μπορεί επίσης να εφαρμοσθεί σε ζευγάρια με κίνδυνο μεταβίβασης κληρονομούμενων καρδιολογικών ασθενειών που μπορεί να εκδηλωθούν σε όψιμη ηλικία άσχετα με την προσυμπτωματική διάγνωση. Το σύνολο αυτών των παθήσεων έχουν επικρατή τρόπο μεταβίβασης και δεν έχουν πολλούς τρόπους αντιμετώπισης επειδή η ασθένεια όταν εκδηλωθεί μπορεί να οδηγήσει σε ξαφνικό ή πρόωρο θάνατο. Μια ρεαλιστική αντιμετώπιση είναι η προεμφυτευτική γενετική εξέταση σε ζευγάρια με υψηλό κίνδυνο μεταβίβασης καρδιακού νοσήματος που προσδιορίζεται από την υπάρχουσα κληρονομούμενη προδιάθεση. Ως τέτοια ασθένεια χαρακτηρίζεται η οικογενής υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (HCM) η οποία κλινικά εκδηλώνεται σε διαφορετικές ηλικίες χωρίς συμπτωματολογία. Η οικογενής υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (HCM) περιλαμβάνει την HCM4 που μπορεί να δημιουργήσει ασύμμετρη υπερτροφία της καρδιακής κοιλίας και ελάττωμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με ενδεχόμενο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας ή/και πρόωρου θανάτου και την HCM7, που οφείλεται σε διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *LMNA* που εδράζει στο χρωμόσωμα 1. Υπάρχουν παραλλαγές στον φαινότυπο σε ασθενείς με δια-

φορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο LMNA αλλά και διαφορές ανάμεσα σε οικογένειες με την ίδια μετάλλαξη.²³ Η πιθανότητα οι ασθενείς αυτοί να αναπτύξουν καρδιακό νόσημα εξαρτάται από τον τρόπο κληρονομησης, αν και η διεισδυτικότητα είναι δύσκολο να προβλεφθεί γιατί οι καρδιακές παθήσεις μπορεί να αποκαλυφθούν μετά από έντονη σωματική άσκηση είτε μετά από τη λήψη συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής.

4.2.5 Προεμφυτευτική γενετική εξέταση με σκοπό τη γέννηση συμβατού αδελφού δότη (HLA typing). Ένα στα τέσσερα αδέρφια είναι συμβατά όσον αφορά στο αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA. Η πληροφορία αυτή είναι σημαντική όταν σε μια οικογένεια προϋπάρχει παιδί που πάσχει από αντίαιμα αιματολογική ή νεοπλασματική ασθένεια, όπως η β-μεσογειακή αναιμία, η αναιμία Fanconi ή κάποιες λευχαιμίες, γιατί είναι γνωστό ότι η μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν ο δότης είναι συμβατός και έχει συγγενική σχέση με τον πάσχοντα. Το πάσχον παιδί μπορεί να επωφεληθεί από τη μεταμόσχευση αλλογενών βλαστοκυττάρων από τον ομφάλιο λώρο του συμβατού αδελφού με στόχο την αποκατάσταση του μυελού των οστών του. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει αδελφάκι συμβατό με το πάσχον παιδί οι γονείς μπορεί να υπεισέλθουν σε διαδικασία προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης με έλεγχο του νοσήματος ή/και του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας PGT-HLA για την ανίχνευση του συμβατού εμβρύου με το πάσχον παιδί.²⁴⁻²⁶ Η πιθανότητα να βρεθεί συμβατό έμβryo ύστερα από συνδυασμένη διάγνωση (νόσημα και συμβατότητα) προεμφυτευτικά μειώνει τα αναμενόμενα ποσοστά των κατάλληλων εμβρύων για εμβρυομεταφορά. Από πρακτικής απόψεως οι αναμενόμενες πιθανότητες είναι 25% (1 στα 4 αδέρφια) για απλή ιστοσυμβατότητα, 18,8% (1 στα 4 αδέρφια πολλαπλασιασμένο με 3 στα 4 πιθανότητα ανεύρεσης φυσιολογικού εμβρύου σε περίπτωση υπολειπόμενου μονογονιδιακού νοσήματος) για ιστοσυμβατότητα σε συνδυασμό με υπολειπόμενο μονογονιδιακό νόσημα και μόνο 12,5% για ιστοσυμβατότητα (1 στα 4 πολλαπλασιασμένο με 1 στα 2) σε συνδυασμό με φυλοσύνδετο νόσημα (1 στα 2).

Η πρακτική αυτή πιθανότητα μειώνεται ακόμη περισσότερο όταν γίνει ανασυνδυασμός μέσα στην περιοχή του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας HLA locus, το οποίο σύμφωνα με μεγάλο εργαστήριο των Ηνωμένων Πολιτειών (RGI) έχει υπολογισθεί στο 4,3%.²⁵ Η πρώτη εφαρμογή έγινε από την ομάδα των Verlinsky et al²⁶ στις Ηνωμένες Πολιτείες με στόχο την ανεύρεση συμβατού αδελφού δότη προς διάσωση του πρώτου πάσχοντος τέκνου και αποφυγή του συνδρόμου της αναιμίας Fanconi.²⁶ Στο σημείο αυτό όμως προβάλλουν κάποια ηθικά διλήμματα όπως: πόσο ηθικό είναι να εμποδίσεις ένα φυσιολογικό έμβryo να εξελιχθεί σε ανθρώπινο επειδή δεν πληρεί το κριτήριο της ιστοσυμβατότητας ή πόσο επώδυνο ψυχολογικά είναι για το ιστοσυμβατό φυσιολογικό αδελφάκι να γνωρίζει πως ήρθε στον κόσμο, κατά παραγγελία, για να σωθεί κάποιος άλλος. Ο Οργανισμός Εμβρυολογίας & Ανθρώπινης Γονιμοποίησης στην Αγγλία (HFEA - Human Fertilisation and Embryology Authority) αποδέχεται την PGT για HLA ιστοσυμβατότητα μόνο στην περίπτωση των νοσημάτων που και το δεύτερο παιδί έχει κίνδυνο να νοσήσει όπως π.χ. η β-μεσογειακή αναιμία, ή η αναιμία Fanconi, όχι όμως για τα νοσήματα που δεν υπάρχει κληρονομικότητα όπως π.χ. η λευχαιμία ή το λέμφωμα. Η θέση αυτή δεν υιοθετείται από άλλες χώρες της Ευρώπης (κάποιες εξ αυτών η Ελλάδα και η Τουρκία) και της Αμερικής όπου εφαρμόζεται η PGT ακόμη και με μόνη ένδειξη την HLA συμβατότητα.

Έως το 2004, η ομάδα του Verlinsky επεξεργάστηκε 45 κύκλους PGT-HLA^{2,27} όπου το 17,5% των εμβρύων ήταν γενετικά κατάλληλα για μεταφορά πίσω στη μήτρα (πολύ κοντά στο αναμενόμενο πρακτικά ποσοστό $3/16=18,8\%$). Η πιο συχνή ένδειξη για την εφαρμογή του PGT-HLA ήταν η β-μεσογειακή αναιμία, το σύνδρομο Wiscott-Aldrich, τα φυλοσύνδετα σύνδρομα υπερ-IgM, υποϋδρωτική εκτοδερμική δυσπλασία με ανοσοανεπάρκεια και ακράτεια μελανίνης, η Blackfan-Diamond αναιμία, με τη λίστα των ενδείξεων να αυξάνει συνεχώς.^{2,25-28,29-31} Το 2004 και το 2009 το 11% και 15% των κύκλων της προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης μονογονι-

διακών νοσημάτων περιελάμβαναν τον έλεγχο του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας HLA αντίστοιχα.²⁹ Από την ανωτέρω διαδικασία γεννήθηκαν πάνω από χίλια παιδιά που δώρισαν αλλογενή βλαστοκύτταρα από τον ομφάλιο λώρο τη στιγμή της γέννησής τους για μεταμόσχευση σε προϋπάρχοντα πάσχοντα παιδιά, σε οικογένειες με συγγενή ή επίκτητη αποτυχία στη μεταμόσχευση του μυελού των οστών και ανοσοανεπάρκεια.

5. Προεμφυτευτική γενετική εξέταση δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών PGT-SR

Τα χρωμοσώματα στον άνθρωπο αναλύονται και ταξινομούνται με τη μέθοδο της κλασικής κυτταρογενετικής, τον καρυότυπο. Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στον καρυότυπο ενός ατόμου περιλαμβάνουν συχνότερα αμοιβαία και ισοζυγισμένη μετάθεση όπου τα τελικά μέρη δύο μη ομόλογων χρωμοσωμάτων σπάζουν ανταλλάσσονται και επανενώνονται ή αναστροφές όπου ένα τμήμα ενός χρωμοσώματος σπάζει και επανενώνεται στο ίδιο χρωμόσωμα αφού προηγουμένως αναστραφεί 180°. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο υποψήφιος γονέας είναι υγιής επειδή φέρει τη σωστή πληροφορία στο γενετικό του υλικό άσχετα αν αυτή οργανώνεται με διαφορετικό τρόπο. Τα χρωμοσώματα όμως που εμπλέκονται στη δομική ανωμαλία είναι επιρρεπή σε λανθασμένο διαχωρισμό κατά τη δημιουργία των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων με αποτέλεσμα το γενετικό υλικό που περιέχεται στους γαμέτες να μην είναι φυσιολογικό και το ζευγάρι να αντιμετωπίζει επαναλαμβανόμενες αποβολές ή ακόμα και τη γέννηση παιδιών με γενετικές ανωμαλίες.

Με την εμφάνιση των τεχνικών μοριακής κυτταρογενετικής όπως η φθορίζουσα *in situ* υβριδοποίηση (FISH) έγινε εφικτή η εφαρμογή της προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών PGT-SR χρησιμοποιώντας ανιχνευτές για συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές.^{32,33} Έκτοτε ακολούθησε η εφαρμογή του συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού με μικροσυστοιχίες DNA (arrayCGH) και αλληλού-

χισης επόμενης γενιάς (NGS) οι οποίες συνετέλεσαν στην ταυτόχρονη ανάλυση των δομικών και των αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών (ανευπλοειδία) για όλα τα ζεύγη (23) των χρωμοσωμάτων.

Η PGT-SR είναι μια ελκυστική λύση για τη μεταφορά φυσιολογικών/ισοζυγισμένων εμβρύων στη μήτρα σε φορείς δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών στον καρυότυπο με στόχο την αποφυγή μιας ενδεχόμενης αποβολής Α' τριμήνου αλλά και στην αύξηση της πιθανότητας επίτευξης υγιούς εγκυμοσύνης. Ανάλογα με τα σημεία θραύσης και τα χρωμοσώματα που εμπλέκονται στη δομική χρωμοσωμική αλλαγή στον καρυότυπο του φορέα γονέα καθορίζεται και το πρωτόκολλο αντιμετώπισής του στην προεμφυτευτική γενετική εξέταση. Το ποσοστό των φυσιολογικών/ισοζυγισμένων γαμετών και εμβρύων των ανθρώπων φορέων χρωμοσωμικών αναστροφών ή/και μεταθέσεων είναι χαμηλό και για αυτό η PGT-SR συντελεί στην ανίχνευση αυτών. Ο μεγαλύτερος περιορισμός της διαδικασίας είναι η δυσκολία διάκρισης ανάμεσα σε φυσιολογικούς και ισοζυγισμένους γαμέτες αν και με κάποιες σύγχρονες τεχνικές, όπως οι μικροσυστοιχίες που ανιχνεύουν σημειακές αλλαγές κατά μήκος του γονιδιώματος (SNP-microarrays), μπορεί να καταστεί εφικτή. Τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες που να εξετάζουν αν η συχνότητα των κλινικών κυήσεων αυξάνει ύστερα από την εφαρμογή της PGT-SR δεν έχουν διεξαχθεί. Εντούτοις, έχει ανακοινωθεί ότι το ποσοστό αποβολών Α' τριμήνου ύστερα από πρωτόκολλα PGT-SR είναι 5,3%, πολύ χαμηλότερο από το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού Otani et al.³³ Επιπλέον, το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης ανέρχεται στο 57,6%³⁴ και επιτυγχάνεται πολύ γρήγορα, κατά μέσον όρο ύστερα από 1,24 κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το σύντομο διάστημα επίτευξης κύησης σε ζευγάρια που υπεισέρχονται σε διαδικασία PGT-SR είναι πολύ μικρότερο σε σύγκριση με τα 4-6 χρόνια που έχει υπολογισθεί ως ο μέσος όρος για επίτευξη εγκυμοσύνης σε φορείς μεταθέσεων που δεν υπεισέρχονται σε PGT-SR.^{35,36} Για τους παραπάνω λόγους το 2008, η Κοινότητα

Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγικής Τεχνολογίας (SART) εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες που συνιστούν την εφαρμογή της διαδικασίας PGT-SR σε φορείς δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών στον καρυότυπο.³⁷

6. Προεμφυτευτική γενετική εξέταση ανευπλοειδιών PGT-A με στόχο τη βελτίωση των κλινικών κυήσεων των κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Η προεμφυτευτική γενετική εξέταση ανευπλοειδιών (PGT-A) προτείνεται σε ζευγάρια με πρόβλημα υπογονιμότητας που υποβάλλονται σε συμβατικό κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης και έχει ως στόχο την ανάλυση του συνόλου των χρωμοσωμάτων στα έμβρυα προκειμένου να βελτιώσει τις πιθανότητες εμφύτευσης των εμβρύων στη μήτρα. Οι περισσότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες δεν δίνουν βιώσιμα έμβρυα υπάρχουν όμως και κάποιες που ευθύνονται για την εκδήλωση συνδρόμων στον άνθρωπο όπως είναι το σ. Down, το σ. Patau και το σ. Edwards. Μεταφέροντας χρωμοσωμικά φυσιολογικά έμβρυα υπάρχει αυξημένη πιθανότητα αποφυγής των αποβολών πρώτου τριμήνου και γέννησης ενός φυσιολογικού παιδιού. Η PGT-A είναι μέθοδος επιλογής του καταλληλότερου εμβρύου προς μεταφορά στη μήτρα ύστερα από την ανάλυση του συνόλου των χρωμοσωμάτων στον άνθρωπο (23 ζεύγη, 22 αυτοσωματικά και τα X και Y που καθορίζουν το φύλο). Ευπλοειδικό κρίνεται ένα έμβρυο που φέρει και τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, ενώ οποιαδήποτε αριθμητικού τύπου χρωμοσωμική ανωμαλία καλείται ανευπλοειδία.

Ο ανευπλοειδίες δεν έχουν κληρονομικότητα και μπορεί να εμπλέκουν οποιοδήποτε από τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων. Ωστόσο η συχνότητα αυτών αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία της μητέρας. Στην εξωσωματική γονιμοποίηση τα έμβρυα δημιουργούνται και αναπτύσσονται έξω από τη μήτρα και αυτό μας δίνει τη δυνατότητα της χρωμοσωμικής τους ανάλυσης πριν τη μεταφορά τους και την αποφυγή του ψυχολογι-

κού βάρους (επώδυνη και τραυματική εμπειρία) αποβολής Α' τριμήνου ή διακοπής της κύησης ύστερα από προγεννητικό έλεγχο τη 12η-16η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα σε ζευγάρια με δυσκολία σύλληψης.

Η συχνότητα των κύκλων με PGT-A έχει αυξηθεί εκθετικά από το 2001, παγκοσμίως. Τα ποσοστά των κλινικών κυήσεων στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή μειώνονται ενώ αυξάνονται οι αποβολές Α' τριμήνου και οι ανευπλοειδικές κυήσεις δραματικά στην τέταρτη δεκαετία της γυναίκας. Η θεωρία της PGT-A είναι λοιπόν ελκυστική. Στα τέλη της δεκαετίας του '90 τα κλινικά στοιχεία που δημοσιεύθηκαν ύστερα από την εφαρμογή της PGT-A σε κέντρα αναφοράς ήταν πολύ καλά.³⁸⁻⁴⁶ Οι περισσότερες αναφορές ανέλυσαν προοπτικά τα κλινικά στοιχεία με γυναίκες ίδιας ηλικίας που δεν υπεισήλθαν σε PGT-A. Δύο μικρές προοπτικές μελέτες που διηγήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξαν αυξημένα ποσοστά κλινικών κυήσεων σε γυναίκες που υπεισέρχονται σε κύκλο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σχέση με αυτές χωρίς PGT-A, χωρίς όμως σημαντική διαφορά.^{47,48} Μεταξύ 2000-2007 μεγάλα εργαστήρια αναφοράς σε Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες προσέφεραν το PGT-A με στόχο να αυξήσουν τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε γυναίκες αυξημένης αναπαραγωγικής ηλικίας που υπεισέρχονται σε κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Εντούτοις, αυτά τα κέντρα δεν ήταν σε θέση να διεξαγάγουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες τις οποίες διεξήγαγαν μικρότερα εργαστήρια και μέσω αυτών δεν φάνηκε σημαντική βελτίωση των ποσοστών εγκυμοσύνης,⁴⁸⁻⁵¹ ενώ μία μελέτη⁴⁸ έδειξε μείωση των ποσοστών εγκυμοσύνης. Η αμφισβητούμενη τεχνική επάρκεια των μεθόδων χρωμοσωμικής ανάλυσης, οι δυσκολίες στη διάγνωση και οι αμφισβητούμενες ενδείξεις των γυναικών ήταν στην κριτική των συγγραφέων για τα κέντρα που διεξήγαγαν τις προοπτικές μελέτες PGT-A.⁵²⁻⁵⁴ Την περίοδο 2007-2010 υπήρξε πτώση 20% των κύκλων PGT-A παγκοσμίως υπό το φως των αποτρεπτικών αποτελεσμάτων των παραπάνω δημοσιεύσεων. Μια σημαντική δυσκολία θεωρήθηκε η βιοψία των

εμβρύων στο στάδιο της αυλάκωσης, η οποία βασίζεται στην εξατομικευμένη τεχνική ικανότητα του κάθε εμβρυολόγου όπως όλες οι επεμβάσεις στον άνθρωπο και η χρήση της φθορίζουσας *in situ* υβριδοποίησης (FISH) ως μεθόδου ανάλυσης των χρωμοσωμάτων η οποία επέτρεπε την εξέταση ενός μέρους των χρωμοσωμάτων (έως 12 από τα 23 ζεύγη).

- Η μία προοπτική και τυχαιοποιημένη μελέτη προήλθε από την Ολλανδία, από τους Mastenbroek et al⁴⁸ και ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της ήταν η εφαρμογή ενός μοντέλου στατιστικής επεξεργασίας με πρόθεση για θεραπεία (intent to treat), μέσω της οποίας όλοι οι κύκλοι κατανέμονται στην ίδια ομάδα που είχαν τοποθετηθεί αρχικά προς ανάλυση ακόμη και αν το πρωτόκολλο της προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης δεν ήταν εφικτό να εφαρμοσθεί
- Με την εφαρμογή της PGT-A και ύστερα από την ανάλυση 7 χρωμοσωμάτων τα ποσοστά κλινικής κύησης ανά έμβρυο ύστερα από εμβρυομεταφορά ευπλοειδικού εμβρύου ήταν 16,8% ενώ στους μάρτυρες (όπου δεν υπήρξε εξέταση των εμβρύων) το αντίστοιχο ποσοστό ανά έμβρυο ήταν 14,7%. Σε 20% των περιπτώσεων δεν υπήρξε αποτέλεσμα της ανάλυσης, ποσοστό το οποίο είναι κατά πολύ υψηλότερο σε σχέση με εργαστήρια αναφοράς εκείνης της εποχής⁵²⁻⁵⁴
- Επίσης, σε αυτά τα περιστατικά που δεν υπήρχε αποτέλεσμα της ανάλυσης από τον έλεγχο τα έμβρυα μεταφέρθηκαν πίσω στη μήτρα χωρίς διάγνωση, με πολύ πτωχό κλινικό αποτέλεσμα (μόλις 6% εγκυμοσύνη)
- Η συγκεκριμένη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε σημαντική μείωση στον ρυθμό των γεννήσεων ύστερα από την εφαρμογή της PGT-A σε σύγκριση με τη μη εφαρμογή, γεγονός που οδήγησε στην ανεύρεση νέων τεχνικών μελέτης του συνόλου των χρωμοσωμάτων με μεγαλύτερη ακρίβεια μειώνοντας τα ποσοστά αδυναμίας εξαγωγής αποτελέσματος ύστερα από την εφαρμογή της.

Η πρώτη τεχνική ευρείας ανάλυσης του συνόλου των χρωμοσωμάτων ξεκίνησε με τον συ-

γκριτικό γενομικό υβριδισμό σε μεταφάσεις χρωμοσωμάτων (metaphase CGH).⁵⁵⁻⁵⁸ Η εφαρμογή ήρθε από τους Wells et al^{56,58,59} σε μια σειρά βλαστοκύστεων όπου το 90% αυτών ήταν πληροφοριακές και επιτεύχθηκε κλινική κύηση σε 36 από 42 κύκλους (86%). Σε αντίθεση, οι βλαστοκύστες που δεν υπεισήλθαν σε βιοψία και PGT-A είχαν 60% πιθανότητα κύησης. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν οι μικροσυστοιχίες με σημειακές αλλαγές κατά μήκος του γονιδιώματος (SNP-microarrays) σε μεμονωμένα βλαστομερίδια⁶⁰⁻⁶³ με την εφαρμογή των οποίων η λήψη των αποτελεσμάτων επιτυγχάνεται εντός 4 ωρών ώστε να διευκολύνεται η εμβρυομεταφορά στον ίδιο κύκλο διέγερσης χωρίς κατάψυξη των εμβρύων.⁶³ Η τεχνική που κυριάρχησε για πολλά χρόνια ήταν αυτή του συγκριτικού γενομικού υβριδισμού με μικροσυστοιχίες του DNA (arrayCGH) χρησιμοποιώντας μια πλατφόρμα με BAC κλώνους. Σε αυτήν την τεχνική χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένες αλληλουχίες του γονιδιώματος που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές και οι οποίες αδρανοποιούνται σε αντικειμενοφόρες πλάκες, ή αλλιώς "chip".

Οι αλληλουχίες αναφοράς προήλθαν από βακτηριακά τεχνητά χρωμοσώματα, τα επονομαζόμενα BACs, τα οποία καλύπτουν μεγάλες χρωμοσωμικές περιοχές. Παρότι τα BACs έχουν μικρότερη ευαισθησία και κάλυψη του γονιδιώματος αποδείχθηκαν κλινικά ανώτερα σε εφαρμογή (επειδή δεν ανιχνεύουν πολυμορφικές ή περιοχές αγνώστου κλινικής σημασίας). Με αυτήν τη μεθοδολογία τα έμβρυα κατηγοριοποιούνταν σε ανευπλοειδικά, ευπλοειδικά ή αδιευκρίνιστα.

Η επανεξέταση ολόκληρων εμβρύων που είχαν κατηγοριοποιηθεί ως ανευπλοειδικά με την τεχνική arrayCGH μετά από τη βιοψία μεμονωμένων βλαστομεριδίων (τρίτη ημέρα ανάπτυξης) ανέδειξε μία τέταρτη κατηγορία εμβρύων, τα μωσαϊκά έμβρυα (έμβρυα με ανευπλοειδικές και ευπλοειδικές κυτταρικές σειρές), τα οποία είναι αδύνατον να ανιχνευθούν με τη βιοψία μεμονωμένων κυττάρων. Η εξέταση ολόκληρων εμβρύων αφού είχαν κατηγοριοποιηθεί ως ανευπλοειδικά με την τεχνική arrayCGH έδειξε ότι η συχνότητα του μωσαϊκισμού που οδηγεί σε ψευ-

δώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα με κλινική σημασία ανέρχεται στο 1–2%.⁶⁴

Σημαντική βελτιστοποίηση στην εφαρμογή της PGT-A πραγματοποιήθηκε με τη βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστεως, τη βελτίωση των καλλιεργητικών υλικών καθώς και με την κατάψυξη με τη μέθοδο της υαλοποίησης. Το 2012 πολλές διαφορετικές ομάδες διεξήγαγαν προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες για να αναλύσουν αν τα ποσοστά εγκυμοσύνης αυξάνονται ύστερα από την εφαρμογή της PGT-A με την εξέταση του συνόλου των χρωμοσωμάτων. Αυτές οι μελέτες έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ μεταφοράς ευπλοειδικών εμβρύων σε σύγκριση με μεταφορά εμβρύων επιλεγμένων βάσει μόνο μορφολογικής παρατήρησης. Οι Harton et al έδειξαν ότι ο ρυθμός γεννήσεων με τη μεταφορά ενός ευπλοειδικού εμβρύου άρχισε να μειώνεται μετά το πέρας των 42 χρόνων⁶⁵ ενώ μειώθηκαν σημαντικά τα ποσοστά πολύδυμων κυήσεων.^{66,67} Με τη χρήση της επόμενης γενιάς αλληλούχισης (NGS), επιτυγχάνεται μεγαλύτερη παραγωγικότητα με την εξέταση πολλών δειγμάτων ταυτόχρονα. Εντούτοις, αυξάνεται η συχνότητα ανεύρεσης μωσαϊκών εμβρύων επειδή το NGS είναι πιο ευαίσθητο ως μεθοδολογία και η βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστεως παρέχει τη δυνατότητα ανάλυσης περισσότερων του ενός κυττάρων. Η τεχνική δυνατότητα ανίχνευσης του μωσαϊκισμού με την τεχνική NGS ανέρχεται στο 20%.⁶⁴ Αν και κάποια μωσαϊκά έμβρυα εμφανίζουν μωσαϊκισμό στην έσω κυτταρική μάζα, άλλα μπορεί να είναι μωσαϊκά στα κύτταρα του τροφοεξωδέρματος, που θα δώσει τον πλακούντα, όχι όμως και στην έσω κυτταρική μάζα που θα δώσει το μωρό. Οι Greco et al ανέφεραν τη γέννηση τεσσάρων παιδιών που κρίθηκαν ως μωσαϊκά με μονοσωμία όχι όμως με τρισωμίες.⁶⁸ Έως τώρα, 7% των μωσαϊκών ανευπλοειδικών εμβρύων έχει εκτιμηθεί ότι οδηγούν στη γέννηση παιδιών.⁶⁹ Αν ένα ζευγάρι δεν έχει ευπλοειδικά αλλά διαθέτει μόνο μωσαϊκά έμβρυα τότε μπορεί να προβεί σε μεταφορά αυτών ύστερα από γενετική συμβουλευτική. Οι κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν τη σπουδαιότητα του ποσοστού του μωσαϊκισμού των εμβρύων, της διαφοράς της μωσαϊκής

τρισωμίας και μονοσωμίας και του εμπλεκόμενου χρωμοσώματος στην ανωμαλία ως προς την προτεραιότητα μεταφοράς των μωσαϊκών εμβρύων. Αν και το 2016 δημοσιεύθηκαν κατευθυντήριες γραμμές για τη μεταφορά των μωσαϊκών εμβρύων⁷⁰ εντούτοις υπάρχει μεγάλη ανάγκη για τη συγγραφή νέων από την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα υπό το φως των νέων δημοσιεύσεων για τον μωσαϊκισμό.

6.1. Προεμφυτευτική γενετική εξέταση ανευπλοειδίων PGT-A με στόχο τη μείωση των καθ' ἑξιν αποβολών Α' τριμήνου

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν μείωση της συχνότητας αποβολών Α' τριμήνου με την εφαρμογή του PGT-A.^{39–45} Δυστυχώς, δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες σε αυτήν την κατηγορία γυναικών. Ο Munne⁷¹ παρατήρησε 13% αποβολές με την εφαρμογή της PGT-A σε σχέση με το 33% που αναμένεται χωρίς την εφαρμογή της PGT-A. Το όφελος είναι μεγαλύτερο για γυναίκες μεγάλης αναπαραγωγικής ηλικίας (>35 ετών) όπως είναι αναμενόμενο (39% σε σχέση με 13% σε γυναίκες ηλικίας <35, P>0,001). Γι' αυτό ελέγχοντας τα χρωμοσώματα των εμβρύων προεμφυτευτικά ο ρυθμός αποβολής Α' τριμήνου είναι 10%.⁶⁵

Οι επαναλαμβανόμενες αποβολές Α' τριμήνου είναι πολλαπλής αιτιολογίας, γενετικής και μη. Τα παραπάνω δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη συμβουλευτική ζευγαριών με επαναλαμβανόμενες αποβολές Α' τριμήνου που είναι όμως γόνιμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει μη τυχαία κατανομή σε σχέση με την επαναληψιμότητα των αποβολών. Έτσι τα προϊόντα αποβολής τείνουν να είναι ευπλοειδικά ή ανευπλοειδικά με τάση επαναληψιμότητας.⁷² Εάν η ανευπλοειδία στα προϊόντα αποβολής ενός ζευγαριού έχει επαναληψιμότητα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής Α' τριμήνου λόγω χρωμοσωμικού αιτίου. Βάσει όλων των παραπάνω η λογική της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης χρωμοσωμικών ανωμαλιών έχει νόημα ακόμη και στα γόνιμα ζευγάρια με στόχο να αποφευχθεί μια ενδεχόμενη νέα αποβολή Α' τριμήνου⁷³ αν και δεν είναι ακόμη

ξεκάθαρο αν αυτή η πρακτική αυξάνει τα ποσοστά γεννήσεων ανά ασθενή, σε σχέση με τις φυσικές συλλήψεις.⁷⁴

7. Ερωτήματα για την προεμφυτευτική γενετική εξέταση

- Πρέπει ή μπορεί η PGT –και κυρίως η PGT-A να αναχθούν σε εξετάσεις ρουτίνας στην εξωσωματική γονιμοποίηση;
- Μπορεί να υπάρξει κεντρικός σχεδιασμός για την εφαρμογή τους σε εθνικό επίπεδο, και για ποιες παθήσεις;
- Πρέπει να επιδιώξουμε κυρίως τη συγκέντρωση των δραστηριοτήτων υπό τη σκέπη ενός μεγάλου δημόσιου κέντρου αναφοράς ή προτιμούμε να αφήσουμε αυτήν την τεχνική κυρίως στα χέρια του ιδιωτικού τομέα; Μπορούμε να οργανώσουμε ένα ισορροπημένο μικτό σύστημα, και πώς;
- Υπάρχει δυνατότητα για μη επεμβατική προεμφυτευτική γενετική εξέταση χωρίς την παρέμβαση στα έμβρυα;
- Πρέπει να επιδιώξουμε τη διάδοση της εφαρμογής της PGT με τη σημερινή της μορφή για την επίτευξη εγκυμοσύνης σε γυναίκες προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς να υπάρχει ειδική ένδειξη ή γενετικό νόσημα;
- Οι μέθοδοι της προεμφυτευτικής γενετικής εξέτασης έχουν αλματώδη εξέλιξη τις τελευταίες δεκαετίες. Εντούτοις, όσο κι αν οι μέθοδοι της PGT είναι τελειοποιημένες, το ενδεχόμενο αποτυχίας της διάγνωσης υπάρχει, για ποικίλους λόγους, όπως: απουσία του πυρήνα των κυττάρων που λαμβάνονται κατά τη βιοψία, καταστροφή του DNA σε κάποιο στάδιο της ανάλυσης, ελλιπής ενίσχυση του DNA του

δείγματος βιοψίας, επιμόλυνση με ξένο DNA (αν και η γονιμοποίηση κατά κανόνα γίνεται με ενδοωαριακή έγχυση του σπερματοζωαρίου – ICSI, προκειμένου να αποφευχθεί η επιμόλυνση με DNA άλλων σπερματοζωαρίων κατά τη βιοψία). Δύο είδη σφαλμάτων είναι πιθανά: ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα (που οδηγεί στη μεταφορά ενός μη υγιούς εμβρύου), ή ψευδώς θετικό αποτέλεσμα (που οδηγεί στην απόρριψη ενός υγιούς εμβρύου). Τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη της βιοπληροφορικής και των συστημάτων εξέτασης απαιτούν λιγότερη ανθρώπινη παρέμβαση στο εργαστήριο και έτσι μειώνουν την πιθανότητα ανθρώπινου λάθους.

8. Συμπέρασμα

Συμπερασματικά η PGT είναι ένα χρήσιμο εργαλείο εξέτασης με στόχο την αποφυγή μεταβίβασης γνωστής κληρονομούμενης πάθησης από γενεά σε γενεά. Βοηθάει στις περιπτώσεις οικογενειακού ιστορικού με γενετική προδιάθεση σε θανατηφόρες κληρονομούμενες παθήσεις, αποτρέπει την ψυχοφθόρα και τραυματική αποβολή Α' τριμήνου, αποτρέπει από τη γέννηση παιδιών με σύνδρομα λόγω χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε γυναίκες προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας και συντελεί στη γέννηση συμβατού αδελφού δότη (HLA typing) για τη σωτηρία υπάρχοντος πάσχοντος παιδιού από ανίατη αιματολογική ή νεοπλαστική ασθένεια.

Γι' αυτό, η PGT είναι αναπόσπαστο τμήμα στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, το οποίο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με σύνεση και ύστερα από συμβουλευτική των ζευγαριών όσον αφορά στα πλεονεκτήματα και στους περιορισμούς της.

Βιβλιογραφία

1. Goossens V, Harton G, Moutou C et al. ESHRE PGD consortium data collection IX: cycles from January to December 2006 with pregnancy follow-up to October 2007. *Hum Reprod* 2009, 24:1786–1810
2. Verlinsky Y, Cohen J, Munne S et al. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis: a multicenter report. *Fertil Steril* 2004, 82:292–294
3. Verpoest W, Staessen C, Bossuyt PM et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy by microarray analysis of polar bodies in advanced maternal age: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2018, 33:1767–1776
4. De Vos A, Staessen C, De Rycke M et al. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst

- implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Hum Reprod* 2009, 24:2988–2996
5. Goossens V, De Rycke M, De Vos A et al. Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2008, 23:481–492
 6. De Vos A, Staessen C, De Rycke M et al. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Hum Reprod* 2009, 24:2988–2996
 7. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ et al. Cleavage stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril* 2013, 100:624–630
 8. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L et al. *In vitro* fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2017, 107:1122–1129
 9. Gardner RL, Edwards RG. Control of the sex ratio at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts. *Nature* 1968, 218:346–349
 10. McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT et al. Blastocyst trophectoderm biopsy and preimplantation genetic diagnosis for familial monogenic disorders and chromosomal translocations. *Prenat Diagn* 2008, 28:434–442
 11. Schoolcraft WB, Fragouli E, Stevens J et al. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertil Steril* 2010, 94:1700–1706
 12. Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the cryotop method. *Theriogenology* 2007, 67:73–80
 13. Schlenker T, Stevens J, Rawlins M et al. Clinical success with vitrification following trophectoderm biopsy for comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2009, 92: S71
 14. Zheng WT, Zhuang GL, Zhou CQ et al. Comparison of the survival of human biopsied embryos after cryopreservation with four different methods using non-transferable embryos. *Hum Reprod* 2005, 20:1615–1618
 15. Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation genetic diagnosis. In: Milunsky A, Mulinsky JM (eds) *Genetic disorders and the fetus*. 6th ed. Blackwell Publishing, Sussex 2010:950–977
 16. Rechitsky S, Pakhalchuk T, San RG et al. First systematic experience of preimplantation genetic diagnosis for single-gene disorders, and/or preimplantation human leukocyte antigen typing, combined with 24 chromosome aneuploidy testing. *Fertil Steril* 2015, 103:503–512
 17. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky Y. Atlas of preimplantation genetic diagnosis. CRS Press 2014, Taylor and Francis, London
 18. Committee EPCS, ESHRE preimplantation genetic diagnosis consortium: data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 2002, 17:233–246
 19. Rechitsky S, Pomerantseva E, Pakhalchuk T et al. First systematic experience of preimplantation genetic diagnosis for de-novo mutations. *Reprod Biomed Online* 2011, 22:350–361
 20. Braude PR, De Wert GM, Evers-Kiebooms G et al. Non-disclosure preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease: practical and ethical dilemmas. *Prenat Diagn* 1998, 18:1422–1426
 21. Simpson JL. Celebrating preimplantation genetic diagnosis of p53 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Reprod Biomed Online* 2001, 3:2–3
 22. Rechitsky S, Verlinsky O, Chistokhina A et al. Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition. *Reprod Biomed Online* 2002, 5:148–155
 23. Kuliev A, Pomerantseva E, Polling D et al. PGD for inherited cardiac diseases. *Reprod Biomed Online* 2012, 24:443–453
 24. Rechitsky S, Kuliev A, Tur-Kaspa I et al. Preimplantation genetic diagnosis with HLA matching. *Reprod Biomed Online* 2004, 9:210–221
 25. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W et al. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA* 2001, 285:3130–3133
 26. Kuliev A, Verlinsky Y. Thirteen years' experience of preimplantation diagnosis: report of the Fifth International Symposium on Preimplantation Genetics. *Reprod Biomed Online* 2004, 8:229–235
 27. Kuliev A, Verlinsky Y. The future of preimplantation genetic diagnosis. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2006, 1:65–72
 28. Verlinsky Y, Rechitsky S, Sharapova T et al. Preimplantation HLA testing. *JAMA* 2004, 291:2079–2085
 29. Kahraman S, Beyazyurek C, Ekmekci CG. Seven years of experience of preimplantation HLA typing: a clinical overview of 327 cycles. *Reprod Biomed Online* 2011, 23:363–371
 30. Kuliev A, Verlinsky O, Rechitsky S. Preimplantation HLA typing for stem cell transplantation treatment of hemoglobinopathies. *Thalassemia Reports* 2014, 4:1853
 31. Kuliev A. *Practical preimplantation genetic diagnosis*. Springer 2013, London, Heidelberg, New York
 32. Munne S, Morrison L, Fung J et al. Spontaneous abortions are reduced after preconception diagnosis of translocations. *J Assist Reprod Genet* 1998, 15:290–296
 33. Otani T, Roche M, Mizuike M et al. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2006, 13:869–874
 34. Goddijn M, Joosten JH, Knegt AC et al. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004, 19:1013–1017
 35. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a

- structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006, 21:1076–1082
36. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004, 81:367–373
 37. Fritz MA, Schattman G. Reply of the Committee: parental translocations and need for preimplantation genetic diagnosis? Distorting effects of ascertainment bias and the need for information-rich families. *Fertil Steril* 2008, 90:892–893
 38. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP et al. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 1999, 72:837–844
 39. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP et al. The beneficial effects of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy support extensive clinical application. *Reprod Biomed Online* 2005, 10:633–640
 40. Munne S, Magli C, Cohen J et al. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* 1999, 14:2191–2199
 41. Munne S, Sandalinas M, Escudero T et al. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online* 2003, 7:91–97
 42. Verlinsky Y, Kuliev A. PGD and its role in ART. In: Brisden P (ed) *Textbook of IVF and assisted preproduction*. Parthenon Publishing Group 2005, London
 43. Verlinsky Y, Tur-Kaspa I, Cieslak J et al. Preimplantation testing for chromosomal disorders improves reproductive outcome of poor-prognosis patients. *Reprod Biomed Online* 2005, 11:219–225
 44. Mersereau JE, Pergament E, Zhang X et al. Preimplantation genetic screening to improve in vitro fertilization pregnancy rates: a prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2008, 90:1287–1289
 45. Gianaroli L, Magli MC, Lappi M et al. Preconception diagnosis. *Reprod Biomed Online* 2009, 18(Suppl 3):S–5
 46. Werlin L, Rodi I, DeCherney A et al. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2003, 80:467–468
 47. Hardarson T, Hanson C, Lundin K et al. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008, 23:2806–2812
 48. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J et al. *In vitro* fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007, 357:9–17
 49. Staessen C, Platteau P, Van Assche E et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004, 19:2849–2858
 50. Staessen C, Verpoest W, Donoso P et al. Preimplantation genetic screening does not improve delivery rate in women under the age of 36 following single-embryo transfer. *Hum Reprod* 2008, 23:2818–2825
 51. Cohen J, Grifo JA. Multicentre trial of preimplantation genetic screening reported in the New England Journal of Medicine: an in-depth look at the findings. *Reprod Biomed Online* 2007, 15:365–366
 52. Munne S, Cohen J, Simpson JL. *In vitro* fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007, 357:1769–1770, author reply 1770–1761
 53. Munne S, Gianaroli L, Tur-Kaspa I et al. Substandard application of preimplantation genetic screening may interfere with its clinical success. *Fertil Steril* 2007, 88:781–784
 54. Simpson JL. What next for preimplantation genetic screening? Randomized clinical trial in assessing PGS: necessary but not sufficient. *Hum Reprod* 2008, 23:2179–2181
 55. Voullaire L, Slater H, Williamson R et al. Chromosome analysis of blastomeres from human embryos by using comparative genomic hybridization. *Hum Genet* 2000, 106:210–217
 56. Wells D, Delhanty JD. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod* 2000, 6:1055–1062
 57. Wilton L, Williamson R, Mc Bain J et al. Birth of a healthy infant after preimplantation confirmation of euploidy by comparative genomic hybridization. *N Engl J Med* 2001, 345:1537–1541
 58. Wells D, Alfarawati S, Fragouli E. Use of comprehensive chromosomal screening for embryo assessment: microarrays and CGH. *Mol Hum Reprod* 2008, 14:703–710
 59. Wells D, Fragouli E, Alfarawaty S et al. Highly significant improvement in embryo implantation and increased live birth rate achieved after comprehensive chromosomal screening: implications for single embryo transfer. *Fertil Steril* 2009, 92 (Suppl):S79
 60. Handyside AH, Harton GL, Mariani B et al. Karyomapping: a universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping crossovers between parental haplotypes. *J Med Genet* 2010, 47:651–658
 61. Johnson DS, Gemelos G, Baner J et al. Preclinical validation of a microarray method for full molecular karyotyping of blastomeres in a 24-h protocol. *Hum Reprod* 2010, 25:1066–1075
 62. Vanneste E, Voet T, Le Caignec C et al. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nat Med* 2009, 15:577–583
 63. Treff N, Tao X, Su J et al. Four hour 24 chromosome aneuploidy screening using high throughput PCR SNP allele ratio analyses. *Fertil Steril* 2009, 92(Suppl):S49–S50
 64. Debrock S, Melotte C, Spiessens C et al. Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after in vitro fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2010, 93:364–373

65. Harton GL, Munne S, Surrey M et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril* 2013, 100:1695–1703
66. Forman EJ, Hong KH, Franasiak JM et al. Obstetrical and neonatal outcomes from the BEST Trial: single embryo transfer with aneuploidy screening improves outcomes after in vitro fertilization without compromising delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 2014, 210:157 e151–157, e156
67. Franasiak JM, Scott RT Jr. Embryonic aneuploidy: overcoming molecular genetics challenges improves outcomes and changes practice patterns. *Trends Mol Med* 2014, 20:499–508
68. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. *N Engl J Med* 2015, 373:2089–2090
69. Chang J, Boulet SL, Jeng G et al. Outcomes of in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis: an analysis of the United States Assisted Reproductive Technology Surveillance Data, 2011–2012. *Fertil Steril* 2016, 105:394–400
70. 2016 Guidelines by PGDIS http://www.pgdis.org/docs/newsletter_071816.html
71. Munne S, Chen S, Fischer J et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005, 84:331–335
72. Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M et al. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004, 75:376–385
73. Rubio C, Simon C, Vidal F et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003, 18:182–188
74. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO et al. Intent to treat analysis of *in vitro* fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2016, 31:1668–1674
-

Iatriki 2019, 108(2):134–142

Iatriki 2019, 108(2):134–142

Το δίκαιο του εμβρύου και της μητέρας στην αρχαία Ελλάδα

Χρ. Τεσσερομμάτη

*Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ,
Αθήνα*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το έμβρυο κατά τους Έλληνες ήταν έμψυχο. Οι Αριστοτελικοί πίστευαν ότι η ψυχή εισέβαλε στο παιδί με τη γέννηση και ότι η ψυχή ενέχει λογική ικανότητα, που θεωρείτο η πιο θεϊκή των ανθρωπίνων ιδιοτήτων. Στην αρχαία Ελλάδα εδίδετο σημασία στο άρρεν τέκνο. Η άμβλωση ήταν γνωστή, χωρίς να θεωρείται κατακριτέα και να απαγορεύεται με ειδική νομική διάταξη. Η πρακτική της έκτρωσης είναι γνωστή και από τη Μυθολογία. Το έμβρυο αποτελούσε μέρος της μητρικής γαστέρας, οπότε η μητέρα μπορούσε να το καταστρέψει χωρίς να λογοδοτήσει. Άλλη αποδεκτή μέθοδος απαλλαγής από ένα ανεπιθύμητο παιδί ήταν η έκθεση. Το πηγάδι της Αρχαίας Αγοράς με τα νεκρά βρέφη αποτελεί απόδειξη. Περισσότερα παιδιά σημαίνει περισσότερη δουλειά και μεγαλύτερη μείωση της πατρικής περιουσίας. Για τη διακοπή της κύησης χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εκτρωτικά φυτά όπως το σίλφιο αλλά και άλλες αντισυλληπτικές μέθοδοι. Η διακοπή μιας αδιατάρακτης ενδομητρίου κύησης ενός ή περισσότερων εμβryών, διενεργείτο τις πρώτες 7 εβδομάδες. Η κατάλληλη ηλικία γάμου των γυναικών ήταν από τα 13 μέχρι τα 25 χρόνια και των ανδρών, ανάμεσα στα 17 και 35. Η εμψύχωση του εμβryού συμβαίνει την 40ή ημέρα της εγκυμοσύνης για τα άρρενα έμβρυα και την 90ή για τα θήλεα. Γίνεται διάκριση μεταξύ θεμιτής και αθέμιτης έκτρωσης με κριτήριο τη φάση της κύησης.

Λέξεις ευρετηρίου Διακοπή κύησης, περιορισμός γεννήσεων, έκθεση νεογνών, εκτρωτικά μέσα.

Αλληλογραφία: Χρ. Τεσσερομμάτη, ΕΚΠΑ, Σκουφά 51, 106 71 Αθήνα
e-mail: ctesser@med.uoa.gr

The rights of the fetus and the mother in ancient Greece

Chr. Tesserommatis

Department of Pharmacology, Medical Faculty, National & Kapodistrian University of Athens, Greece

ABSTRACT The fetus, according to the Greeks, was considered to be an animate being. The Aristotelians believed that the soul invaded the child during birth and that the soul possesses a reasoning ability, the exercise of which was considered to be the most divine of human acts. In ancient Greece, importance was given to the male child. Abortion was known by Mythology. Legislation in ancient Greece did not consider it a reprehensible act or prohibited by a specific legal provision. Although child exposition was an acceptable method of exempting an unwanted child, abortion was one more option. More children meant more work and a greater reduction in parental wealth. Discovery of the Athens Ancient Market Well with dead babies provides proof. Several abortive plants such as silphium were used to prevent and disrupt pregnancy. The discontinuation of uninterrupted endometrial pregnancy of one or more embryos was performed in the first 7 weeks. Bibliographical evidence suggests that women's marriageable age was 13 to 25 years and that of men between the ages of 17 and 35. The fetus maturation occurs on the 40th day of pregnancy for the male embryo and the 90th for the female. Finally, an attempt is made to distinguish between justified and unjustified abortion according to the stage of pregnancy.

Key words Abortion, birth control, neonatal exposition, abortive methods.

Corresponding author: Chr. Tesserommatis, National Kapodistrian University of Athens, 51 Skoufa street, GR-106 71 Athens, Greece
e-mail: ctesser@med.uoa.gr

*«Οι Ορφικοί του βου π. Χ αιώνα, πίστευαν
ότι ο Κόσμος δημιουργήθηκε
από το Κοσμικό Αβγό»*

1. Το έμβρυο ως οντότητα

Το έμβρυο κατά τους Έλληνες ήταν έμψυχο. Η λέξη ψυχή προέρχεται από το ρήμα ψύχω δηλαδή αναπνέω. Υπήρχε η άποψη ότι η ψυχή διέρχεται από πολλά επίπεδα με διαδοχικές αλλαγές, όπως αρχικά από τη θρεπτική ψυχή των φυτών, στη ζωική ψυχή των ζώων, προ της λογικής ανθρώπινης ψυχής. Ο Αριστοτέλης θεωρεί την ψυχή αποτελούμενη από τετραμερή τμήματα και τη διακρίνει σε θρεπτικό, αισθητικό, διανοητικό και κινητικό. «Ἔστι δε η ψυχή του ζώντος σώματος αιτία και αρχή».^{1,2}

Ο Απόλλων θεωρείται θεός ψυχοδότης. Σύμφωνα με την τραγωδία του Αισχύλου «Σεμέλη η υδροφορούσα» το έμβρυο Διονύσος είχε την ικανότητα να εκστασιάζει τις γυναίκες και να τις οδηγεί σε παραφορά, ήδη από την περίοδο της εγκυμοσύνης. Οι δε γυναίκες που άγγιζαν την ευλογημένη έγκυο κοιλιά, παρουσίαζαν παραφροσύνη, μανία και διάθεση για χορό. Οι κινήσεις τους ήταν απομίμηση των κινήσεων του εμβρύου Διονύσου, που ενώ βρισκόταν ακόμη στην κοιλιά της Σεμέλης είχε όλες τις ιδιαιτερότητες και ικανότητες ακόμη και πριν γεννηθεί.³

Σήμερα, μελέτες επιδράσεων της εγκεφαλικής δραστηριότητας του εμβρύου μπορούν να πραγματοποιηθούν με άμεση ηλεκτρική διέγερση του εγκεφάλου. Η μαγνητική διακρανιακή μαγνητική διέγερση, με ψυχοφαρμακολογικό και με οπτογενετικό χειρισμό διευκρινίζει τα συμπτώματα εγκεφαλικής λειτουργίας. Οι Έλληνες, έστω και με αναγωγή σε μυθικά στοιχεία, μπορεί να αποδώσουν τη βακχεία από την επιδερμική επαφή της κυοφορούσας το έμβρυο του Διονύσου Σεμέλης, μέσω της δυνατότητας μαγνητικής εγκεφαλικής διέγερσης. Επιπλέον, οι νευροεπιστήμονες διερευνούν τη γνωσιακή ωρίμανση του εμβρύου παράλληλα με την ανάπτυξη του εγκεφάλου του.⁴ Άλλωστε έχει δείχθει ότι στις 16 εβδομάδες κύησης υπάρχει δίοδος επικοινωνίας με τον έξω κόσμο. Βέβαια ο αρχαίος μύθος λαμβάνει ως

δεδομένη τη συνειδητή βούληση του εμβρύου-Διονύσου.

Ο χρόνος, (το momentum), της δημιουργίας της ζωής και της ψυχής, όταν δηλαδή το έμβρυο θεωρείται έμβιο ον, απασχόλησε τους Έλληνες φιλοσόφους. Σύμφωνα με τις θεωρίες τους, η άμβλωση δεν αποτελούσε δολοφονία, τουλάχιστον κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες.

Οι Έλληνες φιλόσοφοι, Σωκράτης, Πλάτωνας, Αριστοτέλης, διατύπωσαν ότι η ψυχή πρέπει να έχει μια λογική ικανότητα, η άσκηση της οποίας θεωρείτο η πιο θεϊκή των ανθρωπίνων πράξεων.⁵

Ο Αριστοτέλης (384–322 π.Χ.), δίδασκε ότι το έμβρυο αρχικά έχει ψυχή λαχανικού, που εξελίσσεται σε ψυχή ζώου αργότερα κατά την κύηση. Υπέθεσε λοιπόν, ότι ο σχηματισμός του εμβρύου ακολουθεί τρία διαδοχικά στάδια για να θεωρηθεί φυσιολογικό έμβιο ον: από μία φυτική κατάσταση, σχηματίζεται ένα πλάσμα που στη συνέχεια αποκτά ψυχή. Θεωρούσε επίσης ότι ο τελικός σχηματισμός και η δημιουργία ζωής σε ένα έμβρυο, δεν εμφανίζεται την ίδια στιγμή σε αρσενικά και θηλυκά. Εν τέλει το έμβρυο αποκτά ανθρώπινη ψυχή, γεγονός το οποίο καλείται εμψύχωση και υποστηρίχθηκε από τους μαθητές του, ότι συμβαίνει κατά την 40ή ημέρα της εγκυμοσύνης για τα έμβρυα αρσενικού γένους και κατά την 90ή για τα έμβρυα θηλυκού γένους.^{6–9}

2. Πολιτική διάσταση

Οι Αριστοτελικοί πίστευαν ότι η ψυχή εισέβαλε στο παιδί (έμβρυο) με τη γέννηση. Υπήρχε η άποψη ότι το έμβρυο διαθέτει ζωή, δηλαδή πρόκειται για ανθρώπινο ον εν ζωή, οπότε υπήρχε πρόβλημα με τη διακοπή της κύησης (έκτρωση) όχι τόσο για τη ζωή του εμβρύου όσο για τη στέρωση ενός κληρονόμου του πατέρα, ειδικά αν επρόκειτο για άρρεν κύημα. Κατά την περίπτωση δε θανάτου του πατέρα υπήρχαν κληρονομικά δικαιώματα, λόγω στέρησης του «οίκου».^{3,4} Το έμβρυο σύμφωνα με τις αντιλήψεις που επικρατούσαν αποτελούσε μέρος της μητρικής γαστέρας, και επομέ-

ως η μητέρα μπορούσε να το καταστρέψει χωρίς να λογοδοτήσει.^{10,11}

Ο Ποσειδίππος σε ένα επίγραμμα αναφέρει ότι το άρρεν τέκνο είναι σημαντικό για τον πατέρα ακόμη και αν είναι φτωχός ενώ το θήλυ μπορεί και να εκτίθεται ακόμη και με πλούσιο πατέρα. «*υιόν τρέφει πας τις καν πένης ών τύχη θυγατέρα δ' εκτίθησι καν πλούσιος Ποσειδίππου Αποσπ.*¹¹ (Ο Ποσειδίππος, αναφερόμενος και ως Ποσειδίππος ο Πελλαίος, ήταν επιγραμματοποιός από την Πέλλα. Γεννήθηκε περί το 300 π.Χ., έζησε στη Σάμο, όπου συνδέθηκε με τον Ασκληπιάδη και τον Ηδύλο κι εγκαταστάθηκε τελικά στην Αλεξάνδρεια. Αποδίδεται σ' αυτόν ένα έπος, υπό τον αδιευκρίνιστο τίτλο *Ασωπία ή Αισώπεια ή (και;) Αιθιοπία*, αλλά και δύο πιθανώς συλλογές επιγραμμάτων, ο «Σωρός» και τα «Επιγράμματα»^{12,13}).

Κατά την κλασική αρχαιότητα, γυναίκες και άνδρες θεωρούσαν τη δημιουργία απογόνων, πρωταρχική λειτουργία της ενήλικης ζωής τους. Πράγματι, η κυοφορία και η γέννηση νόμιμων παιδιών και δη αγοριών δεν αποτελούσε μόνο την κύρια υποχρέωση της γυναίκας προς την οικογένειά της, αλλά και την κυριότερη συνεισφορά της προς το σύνολο της κοινωνίας. Όμως δεν ήταν όλα τα βρέφη ευπρόσδεκτα! Η διατήρηση μια μεγάλης οικογένειας ήταν αρκετά δαπανηρή και λίγοι μπορούσαν να ανταποκριθούν στις ανάγκες της. Τα έκθετα βρέφη, κυρίως τα θηλυκά, αποτέλεσαν εικόνα της καθημερινότητας καθόλη την αρχαιότητα αντικατοπτρίζοντας μια τακτική που λειτούργησε ως μέσο οικογενειακού προγραμματισμού αλλά και ως τρόπος απόρριψης βρεφών με εμφανείς αναπηρίες ή παραμορφώσεις.¹⁴ Περισσότερα παιδιά σημαίνει περισσότερη δουλειά και μεγαλύτερη μείωση της πατρικής περιουσίας.¹⁵

Σύμφωνα με τους McFarlane & Meier (1996), οι αρχαιότερες περιγραφές για την αντισύλληψη και την άμβλωση σώζονται σε αρχαίους αιγυπτιακούς παπύρους και χρονολογούνται στο 1850 π.Χ., χωρίς όμως να γίνεται κάποια αναφορά ή σχόλιο για την αποδοχή ή μη αποδοχή της άμβλωσης.¹⁶

Οι αρχαιολόγοι στις ανασκαφές στην Αρχαία Αγορά το 1930, έκπληκτοι αντίκρισαν ένα πηγάδι με 450 σκελετούς νεογνών. Οι έρευνες από την εξέταση των λειψάνων απέδειξαν, ότι τα νεογνά είχαν πεθάνει από φυσικά αίτια και από κάποια ασθένεια. Όλα τα βρέφη, πλην τριών, δεν είχαν ζήσει περισσότερο από μία εβδομάδα. Εδείχθη ότι το ένα τρίτο των νεογνών πέθανε από βακτηριακή μηνιγγίτιδα, λοίμωξη του εγκεφάλου και των γύρω ιστών που προκαλείται συχνά από την κοπή του ομφάλιου λώρου με μη αποστειρωμένα εργαλεία.¹⁷

3. Νομοθετική θεώρηση

Η άμβλωση ήταν γνωστή στην αρχαία Ελλάδα, χωρίς να θεωρείται κατακριτέα, από την τότε ηθική και χωρίς να απαγορεύεται με ειδική νομική διάταξη.

Ο Αριστοτέλης σημειώνει, ότι πρέπει να υπάρχει νόμος ο οποίος θα απαγορεύει την ανατροφή κάθε παιδιού που είναι εκ γενετής ανάπηρο. Σε αυτήν την περίπτωση, η παιδοκτονία είναι η λύση που προτείνει. Το εντυπωσιακό στοιχείο που παρατηρείται, είναι το ότι επιχειρείται για πρώτη φορά να γίνει η διάκριση μεταξύ θεμιτής και αθέμιτης έκτρωσης με κριτήριο τη φάση στην οποία βρίσκεται το έμβρυο. Έτσι θεμελιώνεται ότι το κριτήριο της διάκρισης αυτής είναι η στιγμή κατά την οποία το έμβρυο αποκτά αίσθηση και ζωή.¹⁸

Αν και η έκθεση αποτελούσε αποδεκτή μέθοδο απαλλαγής από ένα ανεπιθύμητο παιδί, αυτό δεν εμπόδιζε την παράλληλη ύπαρξη και άλλων μέσων για την επίτευξη αυτού του σκοπού, όπως η έκτρωση. Έκθεση σήμαινε ότι το παιδί κυρίως κορίτσι δεν ήταν αποδεκτό στην οικογένεια, και για λόγους περιορισμού του πληθυσμού το εξέθεταν (παρατούσαν) στην ύπαιθρο ή σε κάποιον δημόσιο χώρο. Στο πηγάδι της Αρχαίας αγοράς βρέθηκαν 450 σκελετοί υγιών βρεφών ηλικίας το πολύ 1 εβδομάδας. Παράδειγμα έκθεσης παιδιού είναι ο μύθος του Οιδίποδα.

Ο Αριστοτέλης στα Πολιτικά, συμβουλεύει ότι, για να παρεμποδισθεί η αύξηση του πληθυσμού,

καλύτερα είναι να περιορισθεί το μέγεθος κάθε οικογένειας και αν συλληφθούν παιδιά πέρα από το όριο να γίνεται έκτρωση πριν το έμβρυο αποκτήσει αίσθηση και ζωή.¹⁹

Η έκτρωση ή άμβλωση ή τεχνητή διακοπή της εγκυμοσύνης είναι η διακοπή μιας αδιατάρακτης ενδομητρίου κυήσεως ενός ή περισσότερων εμβρύων, που διενεργείται τις πρώτες 7 εβδομάδες και οδηγεί σε αφαίρεση του εμβρύου από τη μήτρα, με συνέπεια τον θάνατο του κήματος. Η άμβλωση ήταν συνηθισμένη στην αρχαία ελληνική κοινωνία, όχι όμως και τόσο διαδεδομένη όσο η βρεφοκτονία.

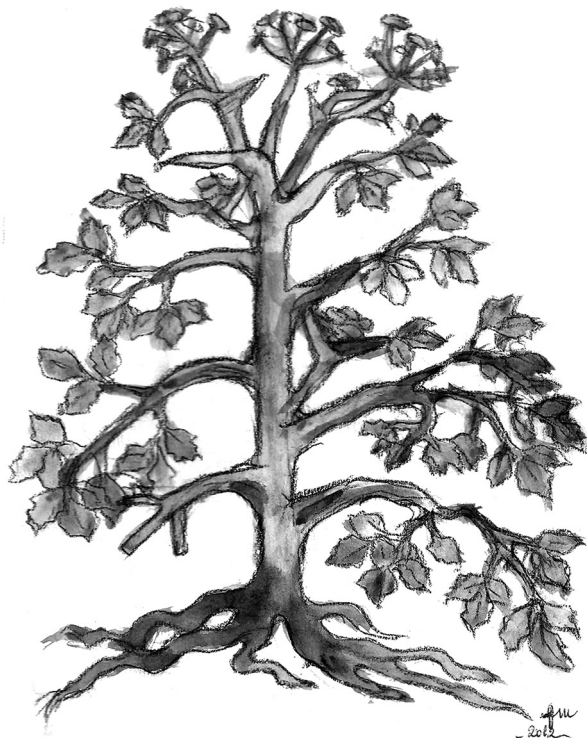
Η σύναψη ενός γάμου στην αρχαιότητα ήταν υπόθεση ιδιωτική, στην οποία δεν παρενέβαινε η πολιτεία, δεν υπήρχε δηλαδή καταγραφή σε κάποια αρχεία, όπως γινόταν με τη γέννηση των παιδιών. Δύο διαδικασίες που απείχαν χρονικά συνιστούσαν τον αθηναϊκό γάμο: η εγγύη ή εγγύηση (ο αρραβώνας) και η έκδοση (η παράδοση της νύφης με την προίκα της στον γαμπρό). Ο γάμος ολοκληρωνόταν με τη συγκατοίκηση του ζεύγους δηλαδή «το συνοικείν».

Σύμφωνα με ελεγεία του Σόλωνα, έναν αιώνα μετά τον Ησίοδο, η κατάλληλη ηλικία γάμου για έναν άνδρα, ήταν ανάμεσα στα 27 και 34 χρόνια, ενώ ο Ξενοφώντας, έναν αιώνα αργότερα, αναφέρει ως κατάλληλη ηλικία γάμου για τη γυναίκα τα 15 έτη.¹⁵ Στους φιλόσοφους Πλάτωνα και Αριστοτέλη, τα όρια για τις γυναίκες ανεβαίνουν στα 18 χρόνια, σε μία προσπάθεια να μειωθεί η γυναικεία θνησιμότητα που επέφερε η πρόωμη κύηση. Αδιαμφισβήτητο παραμένει το γεγονός ότι οι Αθηναίες παντρεύονταν σε πολύ μικρές ηλικίες πολύ μεγαλύτερους άνδρες. Από λογοτεχνικές μαρτυρίες προκύπτει ότι η ηλικία γάμου των γυναικών ήταν από τα 13 μέχρι τα 25 χρόνια και των ανδρών, ανάμεσα στα 17 και 35. Αυτό συμβαίνει ώστε η ένωση των σωμάτων να γίνεται στην ακμή τους και να φθάσουν μαζί στη λήξη της αναπαραγωγής τον κατάλληλο καιρό. Η συνουσία πολύ νεαρών ατόμων ή πολύ ηλικιωμένων βλάπτει την τεκνοποιία. Πέρα από τη μεγάλη διαφορά ηλικίας ανάμεσα στη νύφη και στον γαμπρό, δινόταν ιδιαίτερη σημασία, κοινωνικά, στην παρθενία της γυναίκας. Η αρ-

χαιότερη αναφορά για την ιδεώδη ηλικία γάμου βρίσκεται στα «Έργα και Ημέρες» του Ησίοδου, όπου ο ποιητής συμβουλεύει τον αδελφό του: «να είσαι σε κατάλληλη ηλικία, όταν φέρεις γυναίκα για σύζυγο στο σπίτι, μήτε πολύ κάτω από 30 ετών, μήτε πολύ πιο μεγάλος. Αυτός ο γάμος είναι στην ώρα του. Η γυναίκα όμως, ας κλείσει τέσσερα χρόνια στην ήβη, και στον πέμπτο ας παντρευτεί».¹⁵

4. Πρακτική διακοπής της κύησης

Οι γνώσεις των αρχαίων Αιγυπτίων σχετικά με τον έλεγχο των γεννήσεων πέρασαν στους αρχαίους Έλληνες, οι οποίοι με τη σειρά τους συνεισέφεραν σημαντικά με αξιοσημείωτες προόδους. Γύρω στον 7ο αιώνα π.Χ. εισήγαγαν σίλφιο (εικόνες 1 και 2) από τη σημερινή Λιβύη (Κυρήνη) (εικόνα 2). Το σίλφιο ήταν ένα τεράστιο είδος μάραθου, γνωστό για τις αντισυλληπτικές και αμβλωτικές του ιδιότητες. Οι προσπάθειες να καλλιεργηθεί το σίλφιο και στην αρχαία Ελλάδα ήταν ανεπιτυχείς. Η ζήτησή του όμως στην Ελλάδα,



Εικόνα 1. Σίλφιον (Asteraceae)



Εικόνα 2. Νόμισμα Κυρήνης όπου απεικονίζεται το φυτό σίλφιο. Στη μία πλευρά του νομίσματος απεικονίζεται ο καρδιάσχημος καρπός του φυτού

και αργότερα στη ρωμαϊκή αυτοκρατορία (1ος–2ος αι. μ.Χ.), ήταν τόσο μεγάλη, που κατά τον 3ο ή 4ο αι. μ.Χ., το σίλφιο εξαφανίστηκε.²⁰

Άλλα φυτά που επιβίωσαν όπως η ρίγανη, η μέντα πουλένιος (*Lamiaceae*), η αρτεμισία, η αφίνθιος (*Asteraceae*), ο απήγανος (*Rutaceae*) κ.ά. χρησιμοποιήθηκαν επίσης ως αντισυλληπτικά ή αμβλωτικά.^{21,22}

Στην Ιλιάδα Τ§ 325 ο Αχιλλέας δυσареστημένος για την απομάκρυνσή του από τη Φθία, αναφέρεται στην Ελένη λέγοντας: «εἵνεκα ῥιγε-δανῆς Ἑλένης Τρωσὶν πολεμίζω».¹⁸ Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ρίγανη (*Origanum Vulgare* L) έχει εκτριωτική δράση λόγω της καρβακρόλης που περιέχει. Ο Αχιλλέας την κατηγορεί για τη συχνή χρήση της ρίγανης λόγω εξωσυζυγικών δραστηριοτήτων.²³

Περίπου το 400 π.Χ. ο όρκος του Ιπποκράτη αναφέρει σχετικά: «Ου δώσω δε ουδενί φάρμακον θανάσιμον, ουδέ ξυμβουλίην τήνδε, ουδέ γυναικί πεσσόν φθόριον δώσω» (Λαμπροπούλου 1990).¹⁹

Ο Ιπποκράτης απέρριψε τα αμβλωτικά, παρόλο που ο ίδιος, στο βιβλίο του «Παιδίου Φύσιος» (McFarlane & Meier, 1996), περιέγραψε μία μέθοδο αμβλώσης της γυναίκας που επιτυγχάνεται

πηδώντας έτσι ώστε οι πατούσες της εγκύου να αγγίζουν τους γλουτούς.^{24,25}

Η αμβλωση στην αρχαία ελληνική κοινωνία αντιμετώπιστηκε με ποικίλες και αντικρουόμενες στάσεις. Τόσο ο Ιπποκράτης, ο Σωρανός, όσο και ο Γαληνός καταδίκασαν την αμβλωση ως ασύμβατη με την επιστήμη τους. Ο Σωρανός ο Εφέσιος, ο μεγαλύτερος μαιευτήρας-γυναικολόγος της αρχαιότητας, που άσκησε την ιατρική στο πρώτο μισό του 2ου αι. μ.Χ., περιέγραψε περίπου 30 τύπους αντισυλληπτικών φαρμάκων, με συστατικά όπως λάδι, μέλι, ρετσίνι κέδρου, στυπτηρία και οξέα φρούτων. Αυτά χρησιμοποιούνταν για να εμποτιστούν μάλλινα κολλικά υπόθετα που χρησιμοποιούσαν ως αντισυλληπτικά. Ο Σωρανός πρότεινε επίσης άλλα 4 είδη αντισυλληπτικών, τα οποία, όχι μόνο προστάτευαν από μία σύλληψη, αλλά λειτουργούσαν και ως εκτριωτικά. Ο Σωρανός, όπως και οι σημερινοί γιατροί, προειδοποιούσε για τις παρενέργειές τους.^{26,27}

Ο Αριστοτέλης (384–322 π.Χ.) ήταν υποστηρικτής των αμβλώσεων, καθώς και ο Πλάτωνας (428–347 π.Χ.), ο οποίος ήταν υπέρ της αμβλώσης για κάθε γυναίκα άνω των 40 ετών. Θεωρούσαν την αμβλωση ως μια μέθοδο ελέγχου του πληθυσμού. Ο Αριστοτέλης πίστευε ότι η πολιτεία θα έπρεπε να καθορίσει τον αριθμό των παιδιών που θα μπορούσε να αποκτήσει ένα παντρεμένο ζευγάρι.²⁸

Υπάρχουν ενδείξεις ότι αρκετούς αιώνες πριν, πολλές γυναίκες βοηθούσαν η μία την άλλη να διακόψουν μία ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη. Η πρώτη συνταγή εκτριωτικού φαρμάκου καταγράφεται το 2600 π.Χ. Στην ελληνική και ρωμαϊκή αρχαιότητα επιτρέπονταν οι αμβλώσεις αν και φαίνεται ότι η απόφαση βάρυνε τον πατέρα. Στον Ιππόλυτο του Ευριπίδη η τροφός συνιστά στη Φαίδρα: §510.²⁹

«Στο σπίτι έχω βότανα της αγάπης, τα θυμήθηκα τώρα δα, που χωρίς να σε ντροπιάζουν και χωρίς να σου βλάψουν το μυαλό, θα σωθείς, μοναχά να μην κιοτέψεις!»

Οι μαίες στην Ελλάδα αλλά και σε ολόκληρο τον κόσμο, πέρασαν από διάφορα εξελικτικά στάδια

ως προς τον τρόπο αντιμετώπισής τους από την κοινωνία. Στις αρχαίες κοινωνίες πιθανώς ο σεβασμός και η αποδοχή τους να ήταν μεγαλύτερος από ποτέ. Η άποψη αυτή των ανθρώπων διατηρήθηκε μεν αλλά είχε διάφορες διακυμάνσεις, όπως μπορούμε να διαπιστώσουμε από γραπτές πηγές.²⁰⁻²²

5. Προστασία της γυναίκας

Ο Ευριπίδης στον «Ιππόλυτο» παρουσιάζει τη γυναίκα λιγότερο ανθεκτική στους πειρασμούς της Αφροδίτης, όμως, παρότι είχε κατηγορηθεί ως μισογύνης, στην τραγωδία του «Μήδεια» διατυπώνει ολόκληρο κατηγορητήριο κατά του ανδρικού φύλου για τη συμπεριφορά του απέναντι στις γυναίκες της εποχής. Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η θέση της γυναίκας στην αρχαία Ελλάδα ήταν δύσκολη και ο ηθικός κίνδυνος που συνεπάγεται η γυναικεία φύση ήταν δρομολογημένος στην απομόνωσή της μέσω του γάμου στο σπίτι. Ο γάμος ήταν μια εμπορική συμφωνία. Ο έσχατος έλεγχος ήταν η αδυναμία της να ορίσει τον εαυτό της ακόμα και στην ερωτική συνεύρεση, στην οποία ο άνδρας είχε τον απόλυτο και αποκλειστικό έλεγχο. Ο Αριστοτέλης πίστευε ότι «στη γυναικεία ψυχή, η λειτουργία της σκέψης είναι παρούσα, αλλά αδρανής» και ήταν ο πρώτος που πρότεινε να παντρεύονται οι γυναίκες σε νεαρή ηλικία και να παραμένουν στο σπίτι, για να αποφευχθεί ο ηθικός κίνδυνος που συνεπάγεται η γυναικεία τους φύση. Ο Πλάτωνας αντίθετα υποστήριζε την ισότητα των δύο φύλων. Άνδρες και γυναίκες έπρεπε να δεχθούν ομοιόμορφη αγωγή.³⁰

Είναι χαρακτηριστικό το απόσπασμα του Ευριπίδη στις Τρωάδες, όπου η Ανδρομάχη αναφέρεται στο μίσος μιας γυναίκας για τη συζυγική κλίση. Έπρεπε η γυναίκα να συμβιβάζεται με τα πρότυπα της τότε ανδροκρατικής κοινωνίας όντας σεμνή, όμορφη και υγιής. Ακόμα και στην τέχνη από την αρχαϊκή περίοδο μέχρι το τέλος της κλασικής περιόδου όποτε το θηλυκό κορμί απελευθερώνεται, η γυναίκα παρουσιάζεται ντυμένη με ευπρέπεια χωρίς να δίνεται έμφαση στα χαρακτηριστικά του φύλου.

Κατά τον 5ο αιώνα π.Χ. εμφανίζεται ο Κώδικας της Γόρτυνας κατά τον οποίο οι γυναίκες έχουν πλέον το δικαίωμα να κατέχουν και να διαχειρίζονται περιουσία και φυσικά να κληρονομούν. Ένα συγκεκριμένο ποσοστό της παραγωγικής τους δραστηριότητας ανήκε αποκλειστικά σε εκείνες και σε περίπτωση διαζυγίου η γυναίκα διατηρούσε το μισό της περιουσίας της. Εκείνη την περίοδο έζησαν τουλάχιστον εννέα ποιήτριες, γεγονός που υποδεικνύει υψηλό επίπεδο μόρφωσης, ιδιαίτερα για τις εύπορες γυναίκες, αν και λίγες είναι γνωστές με το όνομά τους, όπως η Σαπφώ η οποία μάλιστα εμπλέκεται και σε πολιτικούς αγώνες.^{31,32}

6. Κατά τόπους ιδιαιτερότητες της κοινωνικής θέσης της γυναίκας

Πιθανώς η Αθήνα επηρέασε την ηπειρωτική Ελλάδα, αλλά η Κρήτη μαζί με τη Σπάρτη και άλλα ελληνικά νησιά του νότου, παρέμειναν στον χώρο του νομικού πολιτισμού των Δωριέων ακολουθώντας διαφορετικούς θεσμούς. Η γυναίκα στην αρχαία Αθήνα ήταν συνδεδεμένη με το εσωτερικό του σπιτιού, ιδιαίτερα στις πλούσιες και εύπορες οικογένειες, βρισκόταν υπό τον άνδρα και δεν είχε ουσιαστικά κοινωνική ζωή.^{33,34}

Γενικά η έξοδος από το σπίτι για τις γυναίκες ήταν μία κοινωνική διαφοροποίηση και αφορούσε σε περισσότερο χαμηλότερα κοινωνικά στρώματα. Ενώ δεν είχαν πολιτικά δικαιώματα, αντίθετα ηγούνταν σε θρησκευτικά, κοινωνικά δρώμενα και τελετουργικά. Ο γάμος στην αρχαία Αθήνα ήταν πολύ σημαντικός, καθώς διαβιβαζόταν το δικαίωμα του πολίτη και διασφαλιζόταν η αναπαραγωγή νόμιμων παιδιών. Η συνεισφορά της Αθηναίας στην προίκα γινόταν με οικιακά σκεύη, χρυσά κοσμήματα, αρώματα και με παροχή ακίνητης περιουσίας.

Η έννοια της μοιχείας είναι διαφορετική από τη σημερινή, καθώς για να στοιχειοθετηθεί μοιχεία, δεν ήταν απαραίτητο να είναι παντρεμένη η γυναίκα. Η γυναίκα όφειλε να είναι πιστή στον άνδρα της, καθώς το αντίθετο μπορούσε να θεωρηθεί ως έγκλημα. Εκτός όμως από τις Αθηναίες νόμιμες συζύγους, υπήρχαν και οι παλλακίδες,

οι οποίες συνδέονταν με τους συζύγους, χωρίς όμως καμία νομική κατοχύρωση. Τις περισσότερες φορές η Αθηναία, θα έπρεπε να ανέχεται την παρουσία παλλακίδων ακόμα και μέσα στο σπίτι της.

Οι ασχολίες των γυναικών ήταν διάφορες. Επιτηρούσαν τους δούλους, έστελναν άλλα άτομα για εξωτερικές δουλειές, επέβλεπαν τις υπηρέτριες και είχαν την εποπτεία για ανατροφή του παιδιού. Πολλές γυναίκες συμμετείχαν στο εργατικό δυναμικό με κατασκευές διαφόρων αντικειμένων. Τέλος, ο ρόλος της γυναίκας ως ιέρειας μπορούσε να αποκτηθεί μέσω κληρονομιάς, κληρώσεως, αγοράς ή εξαγοράς.

Εντελώς διαφορετικά ήταν τα πράγματα στην αρχαία Σπάρτη. Σε καμία ελληνική πόλη στην αρχαία Ελλάδα οι γυναίκες δεν απολάμβαναν την ελευθερία και κοινωνική θέση όπως οι Σπαρτιάτισσες. Μόνο στη Σπάρτη οι γυναίκες διέθεταν οικονομική δύναμη και επιρροή. Τα κορίτσια ασχολούνταν με τον αθλητισμό και ελάμβαναν δημόσια εκπαίδευση εν αντιθέσει με άλλες πόλεις, όπου οι περισσότερες γυναίκες ήταν τελείως αγράμματες. Η ελευθερία και κοινωνική υπόσταση των Σπαρτιατισσών άρχιζε από τη γέννησή τους. Οι νόμοι της Σπάρτης απαιτούσαν τα θηλυκά βρέφη και παιδιά να έχουν την ίδια φροντίδα και ανατροφή, όπως τα αδέρφια τους.

Τα κορίτσια στην Σπάρτη παρακολουθούσαν δημόσιο σχολείο, αν και για μικρότερο χρονικό διάστημα από τα αγόρια. Στο σχολείο είχαν τη δυνατότητα και ενθαρρύνονταν να συμμετέχουν στις αθλητικές δραστηριότητες. Αλλά, όπως επισημαίνει ο Πλάτων στον Πρωταγόρα, η εκπαίδευση δεν ήταν καθαρά σωματική. Στη Σπάρτη «δεν ήταν μόνο οι άνδρες αλλά και οι γυναίκες που υπερηφανεύονταν για την πνευματική καλλιέργειά τους» κι αυτό ήταν κάτι περισσότερο από απλή παιδεία. Ήταν συστηματική εκπαίδευση στη ρητορική και φιλοσοφική σκέψη. Όταν τα κορίτσια έφθαναν σε σεξουαλική ωριμότητα δεν βιαζόντουσαν να έλθουν σε γάμο, σε αντίθεση με τα κορίτσια στον υπόλοιπο αρχαίο κόσμο, τα οποία υπέφεραν ψυχολογικά και σωματικά, υφιστάμενα σωματικές βλάβες από τις πρόωρες

σεξουαλικές δραστηριότητες και συχνά πέθαιναν κατά τη λοχεία. Αντίθετα, οι Σπαρτιατικοί νόμοι ανέφεραν ρητά ότι τα κορίτσια πρέπει να παντρεύονται μόνο εφόσον ήταν σε ηλικία κατάλληλη να «απολαύσουν τον έρωτα». Η λογική ήταν απλή για τα νεαρά κορίτσια που δεν ήταν ακόμη έτοιμα ψυχολογικά για σεξουαλική επαφή, που αποτελούσε ουσιαστικά μια «πράξη βίας».

Είναι πολύ σημαντικό το γεγονός ότι οι Σπαρτιάτες καταδίκάζαν τη βία στον γάμο και θεωρούσαν την παιδεραστία ως «πράξη βίας». Επειδή οι άρρενες πολίτες της Σπάρτης ήταν υποχρεωμένοι να αφιερώνουν τη ζωή τους στις στρατιωτικές και άλλες μορφές της δημόσιας υπηρεσίας, οι γυναίκες της Σπάρτης φρόντιζαν τα κτήματα των συζύγων τους. Αυτό σήμαινε ότι οι Σπαρτιάτισσες έλεγχαν τον οικογενειακό πλούτο και στην πραγματικότητα, το σύνολο της αγροτικής οικονομίας. Ο Σπαρτιάτης πολίτης ήταν εξαρτώμενος από την απόδοση της γυναίκας του προκειμένου να πληρώσει το φαγητό και τα δίδακτρα του γιου του κατά τη διάρκεια της «αγωγής». Αυτή η οικονομική δύναμη ήταν ιδιαίτερα έντονη στη Σπάρτη, σε αντίθεση με πόλεις όπως η Αθήνα, όπου ήταν παράνομο για μια γυναίκα να ελέγχει περισσότερα χρήματα από ό,τι χρειάζεται για να αγοράσει ένα δοχείο σιτηρών.

Το σπουδαιότερο είναι ότι οι Σπαρτιάτισσες μπορούσαν να κληρονομήσουν και να μεταφέρουν τον πλούτο. Οι Αθηναίες αντίθετα δεν ήταν ποτέ κληρονόμοι και όλα τα περιουσιακά στοιχεία περνούσαν στον επόμενο άρρενα συγγενή, ο οποίος το πολύ να αναγκαζόταν να παντρευτεί την κληρονόμο, προκειμένου να διεκδικήσει την κληρονομιά – μια ρύθμιση που συχνά οδηγούσε τους άνδρες να απορρίπτουν προηγούμενη σύζυγό τους, αν και άμεμπτη, μόνο και μόνο για να οικειοποιηθούν την κληρονομιά ενός συγγενή.

Όταν η σύζυγος του βασιλέα Λεωνίδα ρωτήθηκε γιατί οι Σπαρτιάτισσες ήταν οι μόνες γυναίκες στην Ελλάδα που «κυβερνούν» τους συζύγους τους, η Γοργώ απάντησε «επειδή είμαστε οι μόνες γυναίκες που γεννούν άνδρες». Με άλλα λό-

για, μόνο οι άνδρες που είχαν την αυτοπεποίθηση να δεχθούν τις γυναίκες ως ίσες ήταν πραγματικοί άνδρες.^{35,36}

7. Συμπεράσματα

Οι σύγχρονες έρευνες για τη θέση της γυναίκας στην αρχαιότητα στηρίχτηκαν περισσότερο στο καθεστώς της κλασικής Αθήνας, που οπωσδήποτε ήταν δυσμενέστερο για τη γυναίκα, αφού πολλά από τα ήθη είχαν διαφθαρεί, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορούσε στην ανώτερη κοι-

νωνική τάξη. Έχοντας όμως την αρχαία Αθήνα ως υπόδειγμα, φαίνεται πως ήταν δύσκολο να θεωρηθούν καλύτερες άλλες κοινωνίες, και μάλιστα παλαιότερες.

Μεταξύ της Αθήνας και της Σπάρτης πολλά ήθη και έθιμα που χαρακτηρίζουν τη θέση της γυναίκας, διείσδυσαν διαμέσου των αιώνων, διατηρήθηκαν και ίσχυσαν σε πολλά μέρη της Ελλάδας διαχρονικά. Χρειάστηκε πολύς αγώνας μέχρι να ξεριζωθούν τα κατεστημένα και να βρει η γυναίκα τη θέση που της αξίζει στην κοινωνία.

Βιβλιογραφία

- Ross D, Aristotle, De Anima. Κριτική έκδοση, εισαγωγή, σχόλια, Clarendon Press, Οξφόρδη, 1961
- Düring, I. (2003). Ο Αριστοτέλης. Παρουσίαση και ερμηνεία της σκέψης του, (Μτφρ. Α. Γεωργίου- Κατσιβέλα, τ. Β'). Αθήνα: MIET
- Ταμπάκης Θ. Οι προβληματισμοί των αρχαίων Ελλήνων για την εμβρυϊκή ζωή. *Παιδιατρ Βορ Ελλάδ* 2006, 18:272–275
- Chet C Sherwood, Francys Subiaul, and Tadeusz W Zawadzki. A natural history of the human mind: tracing evolutionary changes in brain and cognition. *J Anatomy* 2008, 212: 426–454, doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.00868.x
- Παπαδής Δ. Περί ψυχής. Προβληματική της έννοιας της ψυχής στον Όμηρο. *Εποπτεία* 1984, 92:687–692
- Aristotelis Opera, Τόμος 5, σελ. 27 Aristoteles, Immanuel Bekker - 1837
- Galton DJ. Greek theories on eugenics. *J Med Ethic* 1998:264
- Πλάτων, Πολιτεία, μτφρ. Ν.Μ. Σκουτερόπουλος, Πόλις, Αθήνα, 2002:409e4–410a6
- Τσαούση Ου. Η γυναίκα στον Αριστοτέλη. Μεταπτυχιακή εργασία, Θεσσαλονίκη, 2004
- Harrow Feen R. Abortion and Exposure in Ancient Greece, 1984
- Donald Evans Conceiving the Embryo: Ethics, law, and practice in human embryology. Martinus Nijhoff Publishers, 1996
- Ελισάβετ Κοσμετάτου Ποσειδίππος ο Πελλαίος, Tulane University, www.sarantakos.com, ανακτήθηκε στις 18/5/2012
- Gutzwiller KJ. The New Posidippus: A Hellenistic Poetry Book, Oxford University Press, 2005:7
- Patterson S. Not Worth the Rearing: The causes of infant exposure in Ancient Greece. *Transactions of the American Philological Association* (1974-), 1985, 15:103–123
- Ησίοδος Έργα και ημέρα §375–378. Μετάφραση Δ. Μαρωνίτη. Εκ. Άγρα, 2009
- Meier KJ, Haider-Markel DP, Stanislawski AJ et al. The impact of state-level restrictions on abortion. *Demography* 1996, 33:307–312
- Liston MA, Rotroff SI. Babies in the Well: Archeological evidence for newborn disposal in hellenistic Greece. *The Oxford Handbook of Childhood and Education in the Classical World*. Edited by Judith Evans Grubbs and Tim Parkin 2013
- Λιώσης Μ, Παπαντωνίου Α. *Η Γυναίκα στην αρχαία Ελλάδα. Εργασία στο μάθημα της Ιστορίας Κωνσταντίνος*. Πρότυπο Πειραματικό Γενικό Λύκειο Αναβρύτων, 2014
- Λαμπροπούλου Β. *Το δίκαιο του εμβρύου και του νεογέννητου στην Αρχαία Ελλάδα: αντισύλληψη, άμβλωση, έκθεση νηπίων και ιατρικά κείμενα από την αρχαιότητα*. Αθήνα, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1990:37
- Koerper H, Kolls AL. The Silphium Motif Adorning Ancient Libyan Coinage: Marketing a Medicinal Plant. *Econ Botan* 1999, 53:133–143
- Τεσσαρομάτη Χρ. Φυτά με Φαρμακολογικές Ιδιότητες: Σύγχρονες Φυτοθεραπευτικές Δυνατότητες. Σπανός, Βιβλιοφιλία, 2016
- Λασκαράτος Ι. *Ιστορία της Ιατρικής*. Τόμος Α'. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 2004
- Ιλιάδα Τ§ 325 Μετάφραση Ι. Κακριδή, Ν. Καζαντζάκη
- Ciganda C, Laborde A. Herbal infusions used for induced abortion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003, 41:235–239
- Meier KJ, Haider-Markel DP, Stanislawski AJ et al. The impact of state-level restrictions on abortion. *Demography*. 1996, 33:307–312
- Σωρανός ο Εφέσιος (98–138 μ.Χ.). Παγκόσμιο Βιογραφικό Λεξικό - Τόμος: 10
- Thorpe JR. 9 Ancient Abortion Methods So Terrible You'll Be Even More Grateful For The Right To Choose. *Bustle Journalist*, Muck Rack June 9 2015

28. Σιδερά Γ, Αθανασοπούλου Μ. *Η Τεχνητή Διακοπή Κήσης και οι Στάσεις της Κοινωνίας απέναντι σε αυτήν*. Πτυχιακή εργασία, Καλαμάτα 2010
29. Ευριπίδης. Ιππόλυτος §510 Φιλολογική Ομάδα Κάκτου
30. Μιχάλης Μ. Η Μαία και η Μαιευτική στην Ελληνική Τέχνη: 4 χαρακτηριστικά παραδείγματα. *ΕΛΕΥΘΩ* 2013, 1:183–190
31. Μωυσεΐδου Μ. Η άμβλωση κατά την ελληνικήν αρχαιότητα: Μελέτη ιατροδικαστική, κλινική και φαρμακολογική. Γεραρδών, Αθήνα, 1928
32. Russell G. Smith *Medical History. The development of ethical guidance for medical practitioners by the general medical Council* 1993, 37:56–67
33. Guarducci M. *Gortyniarum legum titulus maximus. Inscriptiones Creticae opera et consilio. (Vol.IV) Friderici Halbherr collectae: Istituto di Archeologia e Storia dell' Arte Libreria dello Stato, Roma, 1950*
34. Τυπάλδου ΙΑ. Ερμηνεία της εν Γόρτυνι της Κρήτης τω 1884 ανακαλυφθείσης επιγραφής (Αθήναι 1887)
35. MacDowell DM. *Σπαρτιατικό δίκαιο*. Εκδ. Παπαδήμα, Ν. Αθήνα 1998
36. Πλούταρχος: Αποφθέγματα Λακωνικά, Τα παλαιά των Λακεδαιμονίων επιτηδεύματα, Λακωνίων αποφθέγματα Φιλολογική Ομάδα Κάκτου, Εκδ. Κάκτος, Αθήνα 1995

Iatriki 2019, 108(2):143–146

Iatriki 2019, 108(2):143–146

Ο Μπετόβεν και οι θεράποντες ιατροί του

Θ.Α. Πέππας, Δ. Παπαδάκη

Γ' Παθολογικό Τμήμα, ΠΓΝ Νίκαιας, Πειραιάς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο Λούντβιχ Βαν Μπετόβεν, μία από τις μεγαλύτερες μορφές στην Ιστορία της Τέχνης και της Ανθρωπότητας, είχε μια ιδιαίτερα δύσκολη και αποτραβηγμένη προσωπικότητα, ακόμα περισσότερο μετά την κώφωσή του, και αυτό δεν έκανε καθόλου εύκολη τη σχέση του με τους ιατρούς που κατά καιρούς χρειάστηκε να απευθυνθεί για τα διάφορα συμπτώματά του. Συχνά δύσπιστος, ακόμα και προσβλητικός, άλλοτε ευγνώμων και άλλοτε απόλυτα αρνητικός, είτε για την κώφωση είτε για τα προβλήματα κωλικών και πονοκεφάλων, εξετάστηκε από τους επιφανέστερους ιατρούς της εποχής του με πάντοτε αμφίθυμα συναισθήματα εκατέρωθεν. Ίδια υπήρξε η σχέση και στην τελευταία περίοδο της ζωής του όταν η κίρρωση και η ηπατική ανεπάρκεια τον οδήγησαν στον θάνατο. Και στην Αθανασία.

Λέξεις ευρετηρίου Διάσημα πρόσωπα, Ιστορία Ιατρικής 19ος αιώνας, Μπετόβεν.

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

Η σχέση του Μπετόβεν (1770–1827) με τους ιατρούς του δεν ήταν πάντοτε η καλύτερη δυνατή,

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

Beethoven's attending physicians

Th.A. Peppas, D. Papadaki

3rd Department of Medicine, PGN Nikeas, Piraeus, Greece

ABSTRACT Ludwig Van Beethoven, one of the greatest names in the history of Art and Mankind had an extremely difficult and remote personality, even more so following his deafness, and this did not make his relationship with physicians who attended him for his various symptoms an easy one, indeed quite testing at times. Being disbelieving, even offensive and insulting at times, sometimes grateful sometimes completely negative, Beethoven was examined, for deafness, colicky pains and chronic headaches by some of the most prominent doctors of his era and their feelings were often mutual. The relationship with physicians was no different in the final phase of his life when liver cirrhosis and hepatic failure led him to death. And Immortality.

Key words Famous persons, History of Medicine 19th century, Beethoven.

καθώς η έμφυτη επαναστατικότητα του καλλιτέχνη σε κάθε μορφή αυθεντίας, η έντονη εκ μέρους του δυσπιστία στην αποτελεσματικότητα κάθε συνιστώμενης αγωγής, συνδυαζόμενη με την καχυποψία του και το γεγονός ότι απέδιδε την κώφωσή του (ή τουλάχιστον την επιδείνωσή της) σε «ανεπαρκείς και αγνοούντες ιατρούς» (δικά του λόγια, γραμμένα στην επιστολή του 1802 που έμεινε γνωστή σαν «Διαθήκη του Χάϊλιγκενσταντ»¹) καθώς και τέλος η συχνή χρήση από τον Μπετόβεν ιδιαίτερα προσβλητικών χαρακτηρισμών έθεταν τη σχέση αυτή σε συχνή δοκιμασία.

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

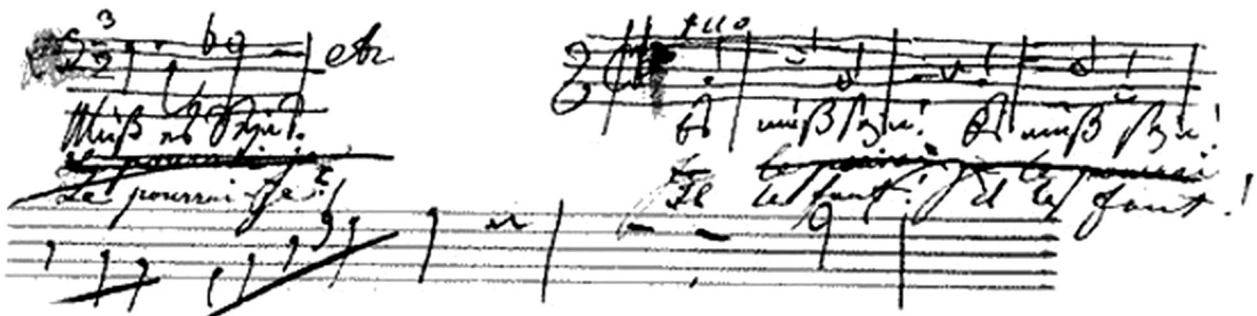
Ο πρώτος θεράπων ιατρός, με την πραγματική σημασία της λέξης, που αναφέρεται στη βιογραφία του Μπετόβεν είναι ο προσωπικός του φίλος Dr Franz Gerhard Wegeler. Γιος Αλσατού αστού, παιδικός φίλος του Μπετόβεν, καθώς η γνωριμία τους αρχίζει από το 1784 στη Μπον, σπούδασε ιατρική και έγινε ένας από τους πιο διακεκριμένους ιατρούς της εποχής του, με κύριες διακρίσεις τη θέση του Καθηγητή της Μαιευτικής το 1799, τη θέση του Πρύτανη στο Πανεπιστήμιο της Μπον² αλλά πάνω από όλα μία μεγάλη φιλία με τον Μπετόβεν όπως προκύπτει από μία μακρά αλληλογραφία μέχρι τον θάνατο του συνθέτη, όπου τα προβλήματα υγείας ελάχιστη μόνο θέση κατέχουν. Η πρώτη αναφορά των προβλημάτων ακοής γίνεται σε επιστολή προς τον Wegeler από τη Βιέννη με ημερομηνία 29 Ιουνίου 1801, και η περιγραφή των συμπτωμάτων (εμβοές, απώλεια στην ακοή των υψηλής συχνότητας τόνων) καταδεικνύει την άποψη της νευροαισθητικού τύπου κώφωσης, συνοδευόμενη από τον χαρακτηρισμό «γάιδαρο» σε κάποιον ιατρό που του συνέστησε ψυχρά λουτρά για τα ενοχλήματα αυτά. Παρά τη φιλία και τον απεριόριστο θαυμασμό ο Wegeler απομακρύνθηκε το 1816 μετά από διαφωνία (και αρκετές προσβολές), έμελλε όμως να επανεμφανισθεί ιατρικά, λίγο πριν το τέλος.² Ο Μπετόβεν επανέρχεται στο θέμα σε επιστολή της 16ης Νοεμβρίου του ίδιου έτους με την εμπιστοσύνη του εμφανή από τα πρώτα λόγια «όσο λίγο κι αν θέλω να συζητήσω τέτοια θέματα, προτιμώ να το κάνω με σένα παρά με οποιονδήποτε άλλον» και παραθέτει την αγωγή που του συνέστησε ο ιατρός Vering, χωρίς πάντως άλλους χαρακτηρισμούς!^{1,2} Ο ίδιος ο Wegeler έγραψε και

εξέδωσε τις αναμνήσεις, σημειώσεις και επιστολές του και αυτό απέτελεσε ένα πολύτιμο και, κυρίως αξιόπιστο και έγκυρο, βοήθημα στη δομή της ογκώδους Μπετοβενικής βιογραφίας.³

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

Ο Johann Peter Frank, ήταν διάσημος παθολόγος της εποχής του και θεωρείται στην ιατρική ιστορία ως ο πατέρας της προληπτικής ιατρικής. Υπήρξε φίλος του Μπετόβεν, ήταν Καθηγητής του Πανεπιστημίου και Διευθυντής του Γενικού Νοσοκομείου της Βιέννης, μένοντας πολύ κοντά σε αυτόν στον αριθμό 20 της Alserstrasse, στην οποία ήταν και μία –από τις πολυάριθμες, πάνω από 60– κατοικίες στην οποία έμεινε ο Μπετόβεν στη Βιέννη. Καθώς ο ιατρός ήταν μεγάλος θαυμαστής της μουσικής, όπως και ο γιος του Dr Joseph von Frank, του οποίου μάλιστα τις ερασιτεχνικές συνθέσεις διόρθωνε ο Μπετόβεν, η σχέση τους υπήρξε αρκετά καλή, αλλά ήταν ήδη πολύ μεγάλης ηλικίας από την αρχή της γνωριμίας τους και πέθανε πολύ πριν τον Μπετόβεν.²

Ο Jakob Staudenheimer, [Ritter (ιππότης) von Staudenheimer] που υπήρξε θεράπων του Μπετόβεν περιοδικά, κατά τα έτη 1816–1820, για προβλήματα κολικοειδών αλγών και εντερικών διαταραχών, επέμενε σε αυστηρή συμμόρφωση των οδηγιών



Εικόνα 1. Χειρόγραφη παρτιτούρα από «Στο Κουαρτέτο εγχόρδων Op 16, σε φα μείζονα Opus 135 Beethoven-Haus Bonn, Sammlung H.C. Bodmer, HCB BMh 6/46»

και των ιατρικών του συνταγών. Αυταρχικός ευγενής, αυλικός ιατρός του Αυτοκράτορα Ιωσήφ του Δεύτερου, δεν ήταν συνηθισμένος στην αμφισβήτηση της αυθεντίας του, κάτι που ο Μπετόβεν δεν ήταν ιδιαίτερα πρόθυμος να πράττει πάντοτε, ιδίως όταν δεν εύρισκε την απαιτούμενη ανακούφιση. Δεν πρέπει βέβαια να λησμονηθεί πόσο πενιχρές ήταν οι φαρμακευτικές επιλογές της εποχής.^{2,4,5}

Ο Giovanni Malfatti (ή Johann Malfatti, κατά τη γερμανική γραφή του ονόματός του), ιδρυτικό μέλος της Ιατρικής Εταιρείας της Βιέννης, γνωρίστηκε με τον Μπετόβεν στα 1806 και ήταν θεράπων ιατρός του από το 1808 μετά τον θάνατο του Dr Schmidt. Στα 1811 εμφανίζεται να συνιστά λουτρά στο Terplitz σαν αγωγή σε χρόνιο πρόβλημα κεφαλαλγιών (οι οποίες μάλλον ήταν αποτέλεσμα χρονίας πανκολπίτιδας).

Ο Dr Anton Braunhofer, Καθηγητής της Γενικής Φυσικής Ιστορίας στο Πανεπιστήμιο της Βιέννης γνωρίζεται, και αναλαμβάνει ιατρικά τον Μπετόβεν το έτος 1820. Η σχέση τους αρχίζει εξαιρετικά και ο συνθέτης του αφιερώνει τη φωνητική σύνθεση "Abendlied, untern gestirnen Himmel". Στα τετράδια συνομιλιών του Μπετόβεν υπάρχουν σαφείς οι οδηγίες του, όταν ο Μπετόβεν τον καλεί στις 18 Απριλίου 1825 για «φλεγμονή των εντέρων» (αφού ο Staudenheim δεν ανταποκρίνεται στην πρόσκληση της κατ'οίκον επίσκεψης) «όχι κρασί, όχι καφές, όχι μπαχαρικά οιοδήποτε είδους» «Ένα νόσημα δεν εξαφανίζεται σε μία ημέρα. Δεν θα σας ενοχλήσω για πολύ με φάρμακα, αλλά πρέπει να συμμορφωθείτε με τη δίαιτα, και όχι να πεινάσετε από αυτή», Η αγωγή αποδίδει και έναν μήνα μετά ο Μπετόβεν είναι σε θέση να εργαστεί και να απευθύνει τη 13η Μαΐου στον ιατρό του επιστολή με ασυνήθιστα έντονη έκφραση ευγνωμοσύνης αλλά και χιούμορ.^{1,2,4}

Τελευταίος ιατρός που θα αναλάβει τον Μπετόβεν μέλλει να είναι ο Dr Andreas Wawruch (1771–1842) Τσέχος, γεννημένος στο Nemtschutz της Μοραβίας. Αρχικά σπούδασε Θεολογία, αλλά πριν τη χειροτονία του ήλθε στη Βιέννη και αποφάσισε να σπουδάσει Ιατρική. Έγινε βοηθός αλλά και γαμπρός του Καθηγητού Hildenbrand, Διευθυντή του Γενικού Νοσοκομείου της Βιέννης, μετέπειτα γίνεται ο ίδιος Καθηγητής Γενι-

κής Παθολογίας και Φαρμακολογίας στο Πανεπιστήμιο της Πράγας και επανέρχεται στη Βιέννη ως Καθηγητής Παθολογίας και διευθυντής των παθολογικών κλινικών στο νοσοκομείο της Βιέννης. Ήταν επίσης φιλόμουσος και ερασιτέχνης βιολοντσελίστας. Όταν ο Μπετόβεν γυρίζει από το Gneixendorf στη Βιέννη στις 2 Δεκεμβρίου 1826, με πυρετό, βήχα, πλευροδυνία, αιμόπτυση και οίδημα των κάτω άκρων στέλνει επιστολή στον Braunhofer, που όμως δεν έρχεται λόγω μεγάλης απόστασης. Ο Staudenheim που καλείται μετά, υπόσχεται να έλθει, αλλά δεν το πράττει. Έτσι καλείται ο Wawruch που συστήνεται με σεβασμό στο τετράδιο συνομιλιών του συνθέτη «Κάποιος που σέβεται μέγιστα το όνομά σας και θα κάνει ό,τι είναι δυνατόν για να σας δώσει μία ταχεία ανάρρωση-Καθηγ. Wawruch». Παρά το ότι η αντιμετώπιση της αρχικής νόσου, πιθανότατα πνευμονίας, με αντιπυρετικά (αμυγδαλέλαιο και ελιξίριο από σαλέπι) είναι επιτυχής, η περαιτέρω πορεία είναι επιδείνωση που σύμφωνα με όλα τα γραφόμενα (και μεγάλης αξίας είναι η ίδια η καταγραφή της τελικής νόσου από τον Wawruch) ήταν αποτέλεσμα ρήξης της αντιρρόπησης ηπατικής κίρρωσης.²⁻⁷ Εμφανίζεται ίκτερος και ασκίτικη συλλογή. Παρά την ορθή αντιμετώπισή του από τον Wawruch, ο Μπετόβεν δεν είναι και πολύ ικανοποιημένος και η έκφραση «γάιδαρος» δεν αργεί να επαναληφθεί όταν ο ιατρός εμφανίζεται για επίσκεψη. Η παρακέντηση του ασκίτη που γίνεται πρώτη φορά την 20ή Δεκεμβρίου από τον Dr Johann Seibert διευθυντή της χειρουργικής κλινικής (Primarwundarzt) στο Allgemeines Krankenhaus αποδίδει 11 λίτρα από αχυρόχροον υγρό και ανακουφίζει ιδιαίτερα τον ασθενή, βελτιώνοντας τη διάθεσή του Μπετόβεν που παρομοιάζει τον ιατρό με τον Μωυσή που τρυπάει τον βράχο.² Η κίρρωση όμως δεν θα ελεγχθεί, η επανασυλλογή είναι ταχεία και θα χρειασθούν άλλες 4 παρακεντήσεις. Κύριος θεράπων ιατρός είναι πάντα ο Wawruch, με ιατρική ορθότητα, συνέπεια και σεβασμό, αλλά θα τον δει ιατρικά και ο Malfatti, η αγωγή του οποίου (αραιό διάλυμα κρασιού με σιρόπι) δεν είναι μάλλον ορθή, αλλά γίνεται πολύ πιο ευπρόσδεκτη από τον Μπετόβεν. Η επιδείνωση είναι συνεχής και ο Μπετόβεν θα καταλήξει, μέσα σε μία τρομε-

ρή χιονοθύελλα, στις 26 Μαρτίου του 1827, λίγο πριν τις 6 το απόγευμα.

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

Ως επίλογο αξίζει να αναφέρουμε μια απλή ρήση του Μπετόβεν, ουσιαστικά παρακαταθήκη,

που δεν αφορά στη μουσική, αλλά δείχνει τρόπο, στάση και φιλοσοφία τόσο ζωής όσο και ανάγκης συνεχούς πάλης. Μπορεί να επιπροβληθεί και να ταιριάζει σε κάθε στιγμή, κάθε ανθρώπου απέναντι σε οποιαδήποτε αντιξοότητα και δυσκολία/μαχητικότητα. Στο Κουαρτέτο εγχόρδων Αρ 16, σε φα μείζονα Opus 135, που είναι και το τελευταίο του έργο δίνει τίτλο στο Τέταρτο Μέρος: γράφει, ιδίochειρα...Der schwer gefaίte Entschluί. (Η Δύσκολη Απόφαση) και το ξεκινάει σε ρυθμό Grave, ma non troppo tratto προσθέτοντας (Muss es sein?) – και απαντά στο αμέσως επόμενο Allegro (Es muss sein!)

(Muss es sein?) – (Es muss sein!)

Π ρ έ π ε ι; Π ρ έ π ε ι!

Βιβλιογραφία

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Σεμινάρια, στρογγυλά τραπέζια.

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

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

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

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

Έκταση άρθρων: Τα άρθρα σύνταξης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1000 λέξεις. Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6000 λέξεις. Η Σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα δημοσίευσης ανασκοπήσεων με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να είναι συντομότερες και γενικά να μην υπερβαίνουν τις 3000 λέξεις. Οι κλινικές απόψεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1500 λέξεις, τα επίκαιρα θέματα και οι περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 1000 λέξεις και τα γράμματα προς τη Σύνταξη τις 400.

Δομή του κειμένου: Η ΙΑΤΡΙΚΗ έχει αποδεχθεί τις Ομοίμορφες Απαιτήσεις για τα Βιοϊατρικά Περιοδικά (σύστημα Vancouver) και οι οδηγίες της προς τους συγγραφείς είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις αυτές. Τα κείμενα πρέπει να δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί συνηθισμένων διαστάσεων (ISO A4 210×297 mm), με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 cm. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστές σελίδες για τον τίτλο, την περιληψη και τις λέξεις-κλειδιά, το κυρίως κείμενο, τις ευχαριστίες, τη βιβλιογραφία, τους πίνακες και τους τίτλους των εικόνων.

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

Περιληψη και λέξεις ευρετηρίου: Οι περιλήψεις των ανασκοπήσεων και των ερευνητικών εργασιών πρέπει να αποτελούνται το πολύ από 200 λέξεις, ενώ αυτές των επίκαιρων θεμάτων και των περιγραφών περιπτώσεων ασθενών, το πολύ από 150 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), οι οποίες αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα: Σκοπός,

Υλικό-Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περιλήψη παρατίθενται 3–10 λέξεις κλειδιά. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus-MESH Ελλάς, Έκδοση ΕΙΣ, ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ο εκδότης, η πόλη έκδοσης, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. *Πρωτόζωα. Στο: Παθολογία μύκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67–113.*

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

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

Η αναφορά της ελληνικής βιβλιογραφίας είναι υποχρεωτική και είναι δυνατόν να αναζητηθεί από τη Ελληνική Βάση Ιατρικής Βιβλιογραφίας (ΙΑΤΡΟΤΕΚ), www.iatrotek.org

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

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

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

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

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

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

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

Χειρόγραφα εργασιών τα οποία δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Seminars, round tables.

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

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

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

the last case, the author(s) must also submit copies of these previous publications to the editors to judge if the conditions for publication are met.

Submission of papers: All papers in order to be accepted must be in Greek. All manuscripts must be accompanied by a letter, signed by the author responsible for correspondence. This cover letter must include a statement indicating that the manuscript has been approved by all authors signing it. And that copyright is transferred to the journal. In case of submission of an original paper been already published in a foreign journal, it must be clearly stated that the authors have obtained the written permission of the copyright owners, a copy of which must be attached.

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

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

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

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

Papers must be typed double-space in white paper of the usual dimensions (ISO A4 210×297 mm), with margins of at least 3.5 cm. A separate page must be used for the title, the abstract and keywords, the main text, the acknowledgements, the references, the tables, the figures and the figure legends. All pages must be numbered starting with the title page.

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

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

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

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

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

In the Discussion, the perspectives opened up by the results of the study as well as the final conclusions are discussed. The results must not be repeated in this section. A comparison with the results of other similar studies may be done. The results may also be related to the objectives of the study but it is advisable to avoid arbitrary conclusions, not emerging from the results themselves.

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

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

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

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

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

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

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas articles accepted for publication but not yet published may be included. In this last case after the journal title abbreviation there should be an indication "to be published". Citation of Greek references is mandatory. Greek literature can be sought at the Data Base of the Greek Medical Literature (IATROTEK), www.iatrotek.org.

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

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

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

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

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

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

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

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