

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ 2003
ΤΟΜΟΣ 65 ΤΕΥΧΟΣ 1

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

JANUARY-MARCH 2003
VOLUME 65 NUMBER 1



ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τοχ. Γραφείο
Κ. Δ. Αθηνών
Αρθμός Αξίας
45191

Υψηλάντου 45 - 106 76 Αθήνα

NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ
ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ Αλέξανδρος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΙΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΤΑΜΙΑΣ

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ

ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΟΥ Δήμητρα

ΓΑΒΑΛΑΣ Νικόλαος

ΠΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτριος

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ Ιωάννης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΙΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ Αλέξανδρος

ΠΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτριος

ΦΙΛΙΠΠΑΤΟΣ Γεράσιμος

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Θεόδωρος

ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ Βασιλική

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΥΦΑΝΤΗ Γεωργία

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΟΥ Μαρία

ΔΙΠΛΑΣ Διονύσιος

ΠΑΠΠΑ Βασιλική

ΣΑΡΙΔΑΚΗΣ Στυλιανός

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μάρκου Αυγέρη 12, Αγία Παρασκευή

153 43 Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού: 20 ευρώ

Εταιρείες - Οργανισμοί: 30 ευρώ

Συνδρομές εξωτερικού: 35 ευρώ

Φοιτητές: 10 ευρώ

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Κ.Γ. Αλεξόπουλος, Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ



ΤΟΜΟΣ 65 ΤΕΥΧΟΣ **1**
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ 2003

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ	7
ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ	9
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος	
Ι. Βλαχογιαννάκος, Α. Αυγερινός	10
Κατάλυση μέσω καθετήρα (Catheter Ablation) κοιλιακών ταχυκαρδιών, μη ισχαιμικής αιτιολογίας	
Κ.Γ. Κάππος, Γ. Ανδρικόπουλος, Α.Ι. Κρανίδης, Ν. Εξαδάκτυλος	19
ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ	
Γενετική απόσταση των Ελλήνων από άλλους πληθυσμούς με βάση τη συχνότητα των HLA αντιγόνων	
Αικ. Ταράση, Χρ. Παπαστεριάδη, Σ.Α. Ράπτης	44
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ	
Αμφικοιλιακή θηματοδότηση σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια	
Κ.Γ. Κάππος, Γ.Κ. Ανδρικόπουλος, Α.Α. Κωτσάκης, Ν.Ι. Εξαδάκτυλος	52
ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΥΣ	
Η Αθρωματική Πλάκα - Μέρος 1^ο. Μορφολογία και παθογένεια ρήξης	
Δ.Γ. Σταμάτης	59
ΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ ΜΑΣ, ΓΡΑΦΟΥΝ	
Αρχέγονα βλαστικά κύτταρα	
Μ. Κουκουλάκη	64
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	74
ΛΥΣΕΙΣ	76
THE LANCET	77

Οδηγίες για τους συγγραφείς

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι τελευταίες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors - ICM - JE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

1.ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ. Στα "Νοσοκομειακά Χρονικά" δημοσιεύονται εργασίες πάνω σε θέματα της Ιατρικής και των συναφών κλάδων καθώς και γενικότερα θέματα με ιατρικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα:

Ανασκοπήσεις, από δύο το πολύ συγγραφείς. Περιέχουν μέχρι 20 δακτυλογραφημένες σελίδες και μέχρι 100 παραπομπές το πολύ.

Πρωτότυπες εργασίες, βασικής ή κλινικής έρευνας. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα στοιχεία. Απαραίτητη η στατιστική ανάλυση.

Κλινικές μελέτες, για την παρουσίαση κλινικής εμπειρίας, μέχρι 15 σελίδες το πολύ και ανάλογη βιβλιογραφία. Στατιστική ανάλυση επιθυμητή.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, για σύντομη (6-8 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας. Η συζήτηση περιορίζεται στην υποστήριξη της παρουσίας και δεν πλατειάζει σε βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Εργαστηριακά διαγνωστικά θέματα, για παρουσίαση ειδικών τεχνικών ή μεθόδων (μέχρι 15 σελίδες).

Άρθρα σύνταξης, για σύντομο σχολιασμό επίκαιρων θεμάτων ή δημοσιευόμενων εργασιών, μετά από επιλογή του συγγραφέα από τη Συντακτική Επιτροπή. Αν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα.

Επίκαιρα θέματα, για σύντομη (μέχρι 4-5 σελίδες) αναφορά τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα, με πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία.

Γραπτά σεμινάρια, γραπτά συμπόσια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Ειδικά θέματα, που αφορούν τις επιστήμες υγείας και δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, καθώς και γενικότερου ενδιαφέροντος που άπτονται της ιατρικής, έκτασης μέχρι 15-20 σελίδες.

Γράμματα αναγνωστών, πάντοτε ενυπόγραφα και έκτασης 1-2 σελίδων, με κρίσεις για δημοσιευόμενη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λπ. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα, που μπορεί να απαντήσει.

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στο συγγραφέα, αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Πάντως συνιστούμε τη χρήση σωστής δημοτικής.
- Συνίσταται η αποφυγή αναγραφής μεγάλου αριθμού συγγραφέων, ιδιαίτερα στις "Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις", στις οποίες οι συγγραφείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πέντε. Όλοι οι εμφανιζόμενοι συγγραφείς

μιας εργασίας, ιδίως πρωτότυπης, οφείλουν να έχουν συμβάλει ουσιαδώς στην εκπόνησή της και συγκεκριμένα α) στη σύλληψη, το σχεδιασμό και της εκτέλεσής της, τη συλλογή και επεξεργασία αποτελεσμάτων, και β) στη συγγραφή ή/και επιμέλεια κειμένου. Εξυπακούεται ότι πρέπει να έχουν λάβει γνώση της τελικής μορφής του κειμένου και να έχουν εγκρίνει την υποβολή του προς δημοσίευση. Άλλη συμμετοχή, όπως αυτή της χρηματοδότησης, της συλλογής υλικού ή της γενικής εποπτείας της ερευνητικής ομάδας δεν δικαιολογεί την εμφάνιση ονόματος στη συγγραφική ομάδα. Γ' αυτές τις περιπτώσεις προβλέπεται η δυνατότητα γραπτής αναγνώρισης της όποιας συμβολής, η οποία βεβαίως δημοσιεύεται μαζί με το κείμενο. Η σειρά δημοσίευσης των ονομάτων των συγγραφέων συναποφασίζεται από τους ίδιους.

- Όλες οι εργασίες αποστέλλονται για κρίση σε δύο ανεξάρτητους κριτές και επί διαφωνίας σε τρίτον. Τα ονόματα των κριτών και των συγγραφέων είναι απόρρητα. Η τελική απόφαση για δημοσίευση και ο χρόνος της ανήκει στη Συντακτική Επιτροπή.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή δημοσιευθεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων) ή έχει δημοσιευθεί αλλού, αλλά παρουσιάζεται με πρόσθετα ή νεότερα στοιχεία, αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου. Θεωρούμε ηθική δέσμευση των συγγραφέων να μην υποβάλλουν εργασία αυτούσια δημοσιευμένη αλλού. Η τελευταία δεν γίνεται δεκτή προς δημοσίευση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις κατά την κρίση της Συντακτικής Επιτροπής και με σχετική σημείωση. Η δημοσίευση μιας εργασίας σε ξενόγλωσσο περιοδικό δεν αποκλείει τη δημοσίευσή της στην ελληνική γλώσσα στο παρόν περιοδικό, στο σύνολό της ή μέρος αυτής, φυσικά μετά από τη σχετική διαδικασία κρίσης.
- Πειραματικές κλινικές εργασίες (φάση 1, 2, 3) σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγγραφη δήλωση ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τους διεθνείς δεοντολογικούς κανόνες και τη νομοθεσία (συγκατάθεση ασθενών, έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή φαρμάκων, έγκριση φαρμάκου από τον ΕΟΦ κ.λπ.).
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία αντίτυπα. Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντή του τμήματος από το οποίο προέρχεται. Το τυχόν αντίθετο αφορά στις σχέσεις των ενδιαφερομένων και η Συντακτική Επιτροπή (η οποία κρίνει εργασίες και όχι διαπρωσοπικές σχέσεις) δεν έχει καμιά ανάμειξη.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα. Για τις μονάδες, ενθαρρύνουμε τη χρήση του διεθνούς *Système International* (SI) - βλ. ΙΑΤΡΙΚΗ 1980, 37:139.

OWNER - PUBLISHER
EVANGELISMOS HOSPITAL SCIENTIFIC SOCIETY
45, Ipsilantou str., 106 76 Athens

BOARD OF THE SCIENTIFIC SOCIETY

PRESIDENT
ALEXOPOULOS Constantine

VICE PRESIDENT
AYGERINOS Alexandros

SECRETARY
VASLAMATZIS Michael

TREASURER
KARAKASIS Dimitrios

MEMBERS
GAVALAS Nikolaos
GIALOURIS Athanasios
STAMATIS Dimitrios
THEODOROPOULOU Stavroula
VASILIADOU Dimitra

ISSN 0369-5700

EDITOR IN CHIEF
ALEXOPOULOS Constantine

VICE EDITOR IN CHIEF
APOSTOLAKIS Ioannis

ASSOCIATE EDITOR
VASLAMATZIS Michael

EDITORIAL BOARD
AVGERINOS Alexandros
GIALOURIS Athanasios
THEODOROPOULOU Stavroula
KARAKASIS Dimitrios
STAMATIS Dimitrios
FILIPPATOS Gerassimos
APOSTOLOU Theofanis
MAVROMATIS Theodore
FILADITAKI Vassiliki
RONTOGIANNI Dimitra
IFANTI Georgja
PETRAKI Konstantina
GRIGORIADOU Maria
DIPLAS Dionisios
PAPPA Vassiliki
SARIDAKIS Stylianos

PRODUCTION
TECHNOGRAMMA
12, Markou Avgeri str.
153 43 Athens
Tel.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95
e-mail: techn@hol.gr

Annual subscription in Greece 20 euro
Societies - Organisations 30 euro
Annual subscription for other countries 35 euro
Students 10 euro

NOSOKOMIAKA CHRONIKA



VOLUME 65, NUMBER **1**
JANUARY-MARCH 2003

CONTENTS

EDITOR'S LETTER	7
A QUICK LOOK AT NOSOKOMIAKA CHRONIKA	9
REVIEWS	
Nonalcoholic fatty liver disease J. Vlachogiannakos, A. Avgerinos	10
Radiofrequency Catheter Ablation of Non-Ischemic Ventricular Tachycardias PK. Kappos, G. Andrikopoulos, J.A. Kranides, N. Exadaktilos	19
ORIGINAL ARTICLES	
Genetic Distance between Greeks and other populations on the basis of HLA antigene frequency K. Tarassi, Ch. Papasteriades, S.A. Raptis	44
CASE REPORTS	
Biventricular pacing in a patient with severe heart failure: Case report and brief review of the literature K.G. Kappos, G.K. Andrikopoulos, A.A. Kotsakis, N.J. Exadaktylos	52
SPECIAL ARTICLES FOR NON-SPECIALISTS	
The atherosclerotic plaque: rupture morphology and pathogenesis G.D. Stamatis	59
STUDENTS COLUMN	
Stem cells M. Koukoulaki	64
CONTINUING MEDICAL EDUCATION	74
THE LANCET	77

Οδηγίες για τους συγγραφείς

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας (μέχρι 15 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί σε περίληψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περίληψη, με τον τίτλο της εργασίας και τα ονόματα των συγγραφέων στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με όνομα συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων γράφονται μέχρι τρία – τα παραπάνω γράφονται et al ή κ.ά. (με τα αρχικά χωρίς τελείες) – ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215: 101-103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London, 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο επιμελητής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λπ. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα

για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. “ο Crohn το 1932 ανέφερε¹⁰” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλεύτηκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών κατά σειρά. Συνιστούμε τη χρησιμοποίηση των τελείως απαραίτητων για κάθε περίπτωση φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκάλυπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λπ.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΑ

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας κάνει την τελευταία διόρθωση του δοκιμίου κατά την οποία αποκλείονται μεταβολές ή προσθήκες στην εργασία. Η διόρθωση αυτή πρέπει να γίνεται σε 2-3 ημέρες και να επιστρέφεται με την τυχόν αίτηση ανατύπων, τα έξοδα των οποίων βαρύνουν τους συγγραφείς και καθορίζονται από τον εκδότη, χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης.

Αγαπητέ αναγνώστη,

Ασφαλώς θα πρόσεξες ότι το τεύχος των Ν.Χ. που κρατάς έχει σημαντικά αλλάξει σε εμφάνιση. Η αλλαγή που πραγματοποιήθηκε αποσκοπεί, πέραν της προσπάθειας βελτίωσης και εκσυγχρονισμού του εξωφύλλου, στη σηματοδότηση σημαντικών αλλαγών στην δημοσιευόμενη ύλη και το ρόλο που φιλοδοξεί να διαδραματίσει εφεξής το περιοδικό στον τομέα της εκπαίδευσης των γιατρών του νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" και όχι μόνον.

Η Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού του νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" εκδίδει, με συνέπεια και ευθύνη, τα Ν.Χ. για περισσότερο από 50 χρόνια, γεγονός που αξιολογήθηκε και βραβεύτηκε από την Ακαδημία Αθηνών. Η προσπάθεια της ανελλιπούς έκδοσης του περιοδικού δεν ήταν εύκολη και τούτο είναι καλύτερα γνωστό σε όσους, αφιλοκερδώς, υπηρέτησαν το περιοδικό και την Επιστημονική Ένωση όλα αυτά τα χρόνια. Οι δυσκολίες ήταν πολύ πιο σύνθετες από την εξεύρεση των οικονομικών πόρων για την εκτύπωση του περιοδικού. Εξέχουσα μεταξύ αυτών, εδώ και πολλά χρόνια, ήταν η αγωνιώδης προσπάθεια της εκάστοτε Συντακτικής Επιτροπής (Σ.Ε.) να βρει τη "χρυσή" τομή μεταξύ της απαιτούμενης, για την κυκλοφορία των Ν.Χ., επιστημονικής ύλης και της επιστημονικής ποιότητας της δημοσιευόμενης ύλης. Η επιτυχία μιας τέτοιας ισορροπίας έγινε προβληματική τα τελευταία 3-5 χρόνια και τούτο πρέπει κυρίως να αποδοθεί

- στο γεγονός ότι τα Ν.Χ. είναι μη ειδικό ιατρικό περιοδικό
- στην, κατά κανόνα, έκδοση ειδικών περιοδικών από τις επιστημονικές εταιρείες των διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων
- στη δικαιολογημένη τάση των ελλήνων γιατρών να δημοσιεύουν αξιόλογες εργασίες τους σε ξενόγλωσσα περιοδικά
- στην ογκούμενη απροθυμία νεότερων συναδέλφων να "γράψουν" επιστημονικές εργασίες. Απροθυμία υπαγορευόμενη, σε μεγάλο βαθμό, από την οργάνωση του συστήματος υγείας στη χώρα μας που δίνει πολύ περιορισμένες δυνατότητες εμπλοκής των νέων γιατρών σε σοβαρή έρευνα ενώ εξάλλου παρουσιάζει περιορισμένες δυνατότητες επιστημονικής ανέλιξης

Η έλλειψη προσφοράς αξιόλογης επιστημονικής ύλης προς δημοσίευση, οδήγησε στην αδυναμία κυκλοφορίας των Ν.Χ. κατά το έτος 2002. Η πολύ κακή αυτή εξέλιξη προβληματίσε έντονα τη Σ.Ε. του περιοδικού και το Δ.Σ. της Επιστημονικής Ένωσης, τα οποία, μετά από επανειλημμένες συνεδριάσεις και συζητήσεις, κατέληξαν ότι:

- τα Ν.Χ. δεν μπορούν να συνεχίσουν να εκδίδονται με την μέχρι σήμερα μορφή ύλης
- η διακοπή της κυκλοφορίας του περιοδικού δεν συζητείται
- οι σημερινές ανάγκες μόρφωσης των γιατρών εστιάζονται περισσότερο στη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, γεγονός που αντικατοπτρίζεται και στις αλλαγές της δημοσιευόμενης ύλης και σε έγκριτα ξενόγλωσσα ιατρικά περιοδικά
- Τα Ν.Χ. θα μπορούσαν να συμβάλουν ουσιαστικά στη βασική εκπαίδευση των νέων γιατρών του νοσοκομείου μας

Με το παραπάνω σκεπτικό, η Σ.Ε. των Ν.Χ. αποφάσισε, με σύμφωνη γνώμη του Δ.Σ. της Επιστημονικής Ένωσης, να προχωρήσει σε αναδιαμόρφωση του περιεχομένου των Ν.Χ. ώστε να αποκτήσει το περιοδικό εφεξής περισσότερο χαρακτήρα εκπαιδευτικού και μετεκπαιδευτικού εργαλείου.

Προς το σκοπό αυτό και με αφετηρία το 1ο τεύχος του 2003, το περιοδικό θα περιλαμβάνει τις εξής σταθερές στήλες:

1. Πρωτότυπες κλινικές και εργαστηριακές εργασίες
2. Ελεύθερες Ανασκοπήσεις
3. Ανασκοπήσεις μετά από πρόσκληση της Σ.Ε.

4. Γραπτά Σεμινάρια
5. Γραπτά Συμπόσια
6. Επίκαιρα Θέματα
7. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις
8. Ειδικά Θέματα για μη Ειδικούς
9. Σελίδες Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης
10. Βιβλιογραφική ενημέρωση
11. Abstracts Lancet

Φίλε/η αναγνώστη/τρια, η Σ.Ε. προσδοκά ότι τα Ν.Χ. θα αποτελέσουν χρήσιμο εκπαιδευτικό εργαλείο στα χέρια σου και ελπίζει ότι θα διαβασθούν με ευχαρίστηση με τη νέα τους μορφή. Η γνώμη σου και τυχούσες υποδείξεις σου θα αποτελέσουν για τη Σ.Ε. πολύτιμο ανατροφοδοτικό ερέθισμα για συνεχή βελτίωση του περιοδικού.

Ο Διευθυντής Σύνταξης

Κ. Γ. Αλεξόπουλος

ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Ανανεωμένο εμφανίζεται - και περιμένει τις κρίσεις σας - το περιοδικό στο νέο του τεύχος, το 1^ο για το 2003. Στο τεύχος αυτό, λοιπόν, μπορείτε να διαβάσετε:

- Μια πλήρη ανασκόπηση ενός θέματος που αφορά την μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος, μια κατάσταση πολύ συχνή (περίπου 20% του γενικού πληθυσμού) που όμως πολλές φορές αντιμετωπίζεται με αμηχανία από τον κλινικό γιατρό αφού υπάρχουν πολλά ερωτηματικά ως προς την παθογένεια, την πρόγνωση και την αντιμετώπισή της.

- Τις δυνατότητες που προσφέρει η εξέλιξη της τεχνολογίας για τη δραστική αντιμετώπιση των κοιλιακών ταχυκαρδιών.

- Μιαν "εθνολογική" μελέτη του ελληνισμού μέσω των βιολογικών ιδιαιτεροτήτων του έναντι των άλλων λαών όπως αυτές εκτιμώνται μέσω του αντιγονικού συστήματος HLA.

- Τι προσφέρει η νέα μέθοδος της αμφικοιλιακής βηματοδότησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

- Μια καινούργια στήλη όπου με τρόπο κατανοητό θα αναπτύσσονται ειδικά θέματα έτσι ώστε να μπορούν να τα παρακολουθήσουν οι μη ειδικοί. Εναρκτήριο θέμα η αθηρωματική πλάκα.

- Και μια άλλη πολύ σημαντική καινοτομία.

Τα "Νοσοκομειακά Χρονικά" ανοίγουν την πόρτα τους στους μέλλοντες γιατρούς με τη στήλη "Οι φοιτητές μας, γράφουν". Πρώτο θέμα, τα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα και οι προοπτικές - θετικές ή αρνητικές - που ανοίγονται με τη μελλοντική χρήση τους.

Αυτά για τώρα. Ραντεβού στο επόμενο τεύχος των "Νοσοκομειακών Χρονικών".

A. Γ. Γ.

Μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος

Ι Βλαχογιαννάκος¹, Α Αυγερινός²

SUMMARY

VLACHOGIANNAKOS J, AVGERINOS A. Nonalcoholic fatty liver disease. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an hepatic disorder with histologic features of alcohol-induced liver disease that occurs in individuals who do not consume significant alcohol. The term refers to a wide spectrum of liver damage, ranging from simple steatosis to steatohepatitis, advanced fibrosis and cirrhosis. Risk factors for NAFLD include obesity, type II diabetes, hyperlipidaemia, and family history of steatohepatitis or cryptogenic cirrhosis. However, some individuals with NAFLD have no identifiable risk factors for the disease. NAFLD is the most common cause of abnormal liver test results among adults affecting almost 20 percent of the general population. The mechanisms of the disease have remained poorly understood but the current data support the critical role of insulin resistance and oxidative stress in the pathogenesis. NAFLD is a diagnosis of exclusion and should be suspected in patients with asymptomatic elevation of aminotransferase levels, radiologic findings of fatty liver or unexplained hepatomegaly, who deny significant alcohol consumption and have negative serologic tests for congenital and other acquired causes of liver disease. Liver biopsy remains the most sensitive and specific means of providing important prognostic information since most patients with simple steatosis follow an indolent clinical course, while those with steatohepatitis, fibrosis or cirrhosis are more likely to develop clinically significant complications of liver disease. Currently, there is no effective medical therapy. Gradual weight loss along with appropriate control of serum glucose and lipid levels may improve the liver disease. Some medications aimed at the underlying liver disease have been shown to improve liver test results but in only small, pilot, uncontrolled studies. Improved understanding of the pathogenesis and natural history of NAFLD will be required to develop universally effective therapy for the disorder. Liver transplantation is the last therapeutic alternative for patients with end-stage liver disease, but NAFLD may recur after liver transplantation. *Nosokomiaka Chronika*, 65, 10-18, 2003.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, fatty liver, steatohepatitis, insulin resistance, ursodeoxycholic acid.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος αποτελεί ηπατική διαταραχή με ιστολογικά χαρακτηριστικά αλκοολικής ηπατοπάθειας, η οποία διαγιγνώσκεται σε άτομα που δεν καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ. Ο όρος περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηπατικών διαταραχών που εκτείνονται από την απλή στεάτωση του ήπατος μέχρι τη στεατοηπατίτιδα,

¹Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Β' Γαστρεντερολογική Κλινική ΠΓΝ "Ο Ευαγγελισμός", ²Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Β' Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΠΓΝ "Ο Ευαγγελισμός"

την εκσεσημασμένη ίνωση και την κίρρωση του ήπατος. Παράγοντες κινδύνου για τη νόσο αποτελούν η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η υπερλιπιδαιμία και το οικογενειακό ιστορικό στεατοηπατίτιδος ή κρυψιγενούς κίρρωσεως. Παρά ταύτα, αρκετοί ασθενείς δεν έχουν κανένα γνωστό παράγοντα κινδύνου. Η μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος αποτελεί το συχνότερο αίτιο παθολογικών ηπατικών δοκιμασιών στους ενήλικους αφορώσα περίπου το 20% του γενικού πληθυσμού. Η παθογένεση της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί επακριβώς, αλλά τα υπάρχοντα δεδομένα δεικνύουν το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν η αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό stress. Η μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος αποτελεί διάγνωση "αποκλεισμού" και πρέπει να πιθανολογείται σε άτομα με ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών, ακτινολογικά ευρήματα λιπώδους ήπατος ή ανεξήγητη ηπατομεγαλία, οι οποίοι δεν καταναλώνουν αλκοόλ και ο εργαστηριακός έλεγχος για την ανάδειξη άλλων συγγενών ή επίκτητων ηπατικών νοσημάτων αποβαίνει αρνητικός. Η βιοψία ήπατος αποτελεί την πιο αξιόπιστη δοκιμασία για τον καθορισμό της πρόγνωσης, αφού οι περισσότεροι ασθενείς με απλή στεάτωση έχουν καλοήγη κλινική πορεία, ενώ εκείνοι με στεατοηπατίτιδα, ίνωση ή κίρρωση μπορεί να αναπτύξουν σοβαρές επιπλοκές. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. Η σταδιακή απώλεια βάρους, και η καλή ρύθμιση του σακχάρου και των λιπιδίων μπορεί να βελτιώσουν την ηπατική νόσο. Η χρήση φαρμάκων που στοχεύουν στη διόρθωση των πιθανολογούμενων παθογενετικών μηχανισμών ακολουθήθηκε από βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας, αν και τα δεδομένα αυτά προέρχονται από μικρές, πιλοτικές, μη συγκριτικές μελέτες. Η καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης και της φυσικής ιστορίας της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου θα συνδράμει στην ανάπτυξη πλέον αποτελεσματικών θεραπευτικών παραγόντων για τη νόσο. Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί την έσχατη επιλογή για τους ασθενείς με ηπατοπάθεια τελικού σταδίου, αλλά η νόσος μπορεί να υποτροπιάσει στο μόσχευμα. **Νοσοκ. Χρονικά, 65, 10-18, 2003.**

Όροι ευρητηρίου: μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος, λιπώδες ήπαρ, στεατοηπατίτις, αντίσταση στην ινσουλίνη, ουρσοδεοξυχολικό οξύ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ηπατική βλάβη που παρουσιάζει ιστολογικά χαρακτηριστικά αλκοολικής ηπατοπάθειας, αλλά εμφανίζεται σε άτομα που δεν καταναλώνουν αλκοόλ (1). Ο όρος αυτός υποκατέστησε εσχάτως την προϋπάρχουσα ορολογία (ψευδοαλκοολική ηπατίτις, λιπώδης ηπατίτις, διαβητική ηπατίτις, μη αλκοολική στεατοηπατίτις κ.λπ.), αφού περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηπατικής βλάβης που εκτείνεται από την απλή στεάτωση και την στεατοηπατίτιδα μέχρι τη σοβαρή ίνωση και την κίρρωση του ήπατος. Η νοσολογική αυτή οντότητα αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη κλινική σημασία και έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της έρευνας, αφενός διότι είναι πολύ συχνή, αφετέρου διότι μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια. Η μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος θα πρέπει να διαφορίζεται από άλλες δευτερογενείς καταστάσεις, οι οποίες οδηγούν σε λιπώδη διήθηση του ήπατος με ή χωρίς συνοδό φλεγμονή, αλλά εμφανί-

ζουν διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς και έχουν διαφορετική έκβαση (Πίνακας 1).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα της νόσου δεν μπορεί να καθοριστεί επακριβώς αφού δεν υπάρχουν μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Υπολογίζεται ότι η ηπατική στεάτωση αφορά περίπου το 20% του πληθυσμού (15-39%) (2) ενώ η στεατοηπατίτιδα το 2-3% του γενικού πληθυσμού με υψηλότερη επίπτωση στις δυτικές κοινωνίες (7-9%) και χαμηλότερη στην Ιαπωνία (1,2%) (3). Μπορεί συνεπώς να λεχθεί ότι αντιπροσωπεύει τη συχνότερη ηπατική διαταραχή. Η μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος ενοχοποιείται για περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων χρόνιας ασυμπτωματικής τρανσαμινασαιμίας, εφόσον αποκλεισθούν άλλα αίτια ηπατοπάθειας (4).

Η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η υπερλιπιδαιμία είναι οι καταστάσεις που συσχετίζονται με μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος (1,3). Στις περισσότερες μελέτες το 69-100%

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δευτερογενή αίτια λιπώδους εκφύλισης του ήπατος

1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ
Υποθρεψία
Παρεντερική θρέψη
Ταχεία απώλεια βάρους
Χειρουργική εντερική παράκαμψη λόγω παχυσαρκίας
2. ΦΑΡΜΑΚΑ
Αμιοδαρόνη
Κορτικοειδή
Συνθετικά ιστρογόνα
Ταμοξιφαίνη
Βαλπροϊκό οξύ
Κοκαΐνη
Αντιψυχοφάρμακα
3. ΤΟΞΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Οργανικοί διαλύτες
Πετροχημικά
Φωσφόρος
Τοξικά μανιτάρια
4. ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
Λιποδυστροφία
Νόσος Weber-Christian
Νόσος του Wolman
5. ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ
Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
AIDS
Εκκολπώματωση λεπτού εντέρου με βακτηριδιακή υπερανάπτυξη

των ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος είναι παχύσαρκοι. Επίσης, 34-75% έχουν διαβήτη τύπου II και 20-81% παρουσιάζουν υπερλιπιδαιμία.(5-7) Το οικογενειακό ιστορικό στεατοηπατίτιδας ή κρυπτογενούς κίρρωσεως έχει θεωρηθεί παράγων κινδύνου για τη νόσο (8). Μπορούν να προσβληθούν όλες οι φυλές, όλες οι ηλικίες και τα δύο φύλα. Παρά ταύτα, η νόσος είναι συχνότερη σε γυναίκες που διανύουν την 5^η με 6^η δεκαετία της ζωής τους και είναι συνήθως παχύσαρκες ή πάσχουν από διαβήτη (5-7). Εντούτοις, ορισμένοι υποστηρίζουν ότι προσβάλλει συχνότερα άνδρες (9-11) ενώ σε μία μόνο μελέτη, 14 από τους 33 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος είχαν φυσιολογικό σωματικό βάρος και φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης και λιπιδίων ορού (9).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η παθογένεση της νόσου δεν έχει διευκρινισθεί ως σήμερα. Πολλές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί βασιζόμενες σε πειραματικά δεδομένα αλλά εξίσου πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Αδιευκρί-

νιστο παραμένει γιατί η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει μόνο ηπατική στεάτωση, ενώ ένα ποσοστό παρουσιάζει προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική βλάβη με ανάπτυξη ίνωσης και κίρρωση.

Πρόσφατα δεδομένα δεικνύουν ότι η παθογένεση της μη αλκοολικής λιπώδους εκφύλισης του ήπατος είναι πολυπαραγοντική (12). Σύμφωνα με τη θεωρία των "πολλαπλών προσβολών", (13) το αρχικό βήμα (first hit) είναι η συσσώρευση αυξημένης ποσότητας λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα. Κεντρικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία διαδραματίζει η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη που έχει παρατηρηθεί στην πλειοψηφία των ασθενών με στεατοηπατίτιδα (14,15). Ο ακριβής μοριακός μηχανισμός που την προκαλεί δεν είναι γνωστός μολονότι έχουν ενοχοποιηθεί ποικίλοι παράγοντες όπως το Rad (ras associated with diabetes), (16) PC-1 (γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που ρυθμίζει την αντίσταση στην ινσουλίνη), (17) η λεπτίνη, (18) τα λιπαρά οξέα (19) και ο παράγων νέκρωσης του όγκου (TNF-α) (20). Εντυπωσιακά είναι τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων μελετών που έγιναν σε πειραματόζωα με προκλητή αντίσταση στην ινσουλίνη (21,22). Οι ερευνητές διαπίστωσαν αυξημένη έκφραση του παράγοντα IKK-β, μιας κινάσης που ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα βήτα (NFκ-β) ενώ η αναστολή της κινάσης αυτής οδήγησε σε άρση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Το επόμενο βήμα αναμένεται να είναι η αναγνώριση των παραγόντων εκείνων που προάγουν την παρατεταμένη ενεργοποίηση αυτού του ενζύμου.

Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα μέσω δύο μηχανισμών: Αφενός οδώνει τη λιπόλυση και αφετέρου οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία με αποτέλεσμα την αυξημένη γλυκόλυση και την ηπατική σύνθεση λιπαρών οξέων, καθώς και τη διαταραχή σύνθεσης VDRL. Ο ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη ενισχύεται από μελέτες σε ποντίκια που έδειξαν βελτίωση της στεάτωσης μετά από χορήγηση μετφορμίνης η οποία βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (23).

Το "δεύτερο βήμα" χαρακτηρίζει το οξειδωτικό stress που προκύπτει από τη συσσώρευση λιπαρών οξέων και τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων στο ήπαρ (12,13). Η σύνθεση ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια, η επαγωγή των μικροσωμιακών ενζύμων CYP1 και CYP4 και η απελευθέρωση H₂O₂ από τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων στα περοξυσώματα οδηγεί σε υπεροξείδωση των λιπιδίων της μεμβράνης με αποτέλεσμα την επαγωγή κυτταροκινών (TNF-α, TGF-β, IL-8), την ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων (stellate cells), την ινωγένεση αλλά

και την άμεση ηπατοκυτταρική νέκρωση (24-26).

Μελέτες σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα έδειξαν δομικές αλλαγές στα μιτοχόνδρια, οι οποίες απουσιάζουν στους ασθενείς με απλή στεατώση καθώς και σε υγιή άτομα (15,27). Παρά ταύτα, δεν έχει διευκρινισθεί αν αποτελούν το αίτιο ή το αποτέλεσμα του οξειδωτικού stress (26). Σε πρόσφατη αναφορά επισημαίνεται η παρουσία στεατοηπατίτιδας και κρυψιγενούς κίρρωσης σε αδέλφια ενισχύοντας έτσι το ρόλο των γενετικών παραγόντων στην παθογένεση.(8) Είναι πολύ πιθανό ότι γενετικοί παράγοντες ενέχονται στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, στον καθορισμό του σωματικού βάρους, στην επάρκεια των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, στη ρύθμιση της δραστηριότητας των κυτταροκινών και στη δυνατότητα προσαρμογής και εξουδετέρωσης της αυξημένης εισόδου λιπαρών οξέων στο ηπατοκύτταρο (28). Επιπλέον, περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη δίαιτα και την απουσία άσκησης μπορεί να αυξάνουν την ευαισθησία στην ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους εκφύλισης του ήπατος επηρεάζοντας την κατανομή του λίπους, τη φόρτιση του ηπατοκυττάρου με λιπαρά οξέα και αυξάνοντας το οξειδωτικό stress. Φαίνεται ότι πολλοί παράγοντες, σε εκάστοτε διαφορετικούς συνδυασμούς, επιδρούν ταυτόχρονα και διαταράσσουν την ισορροπία οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών μηχανισμών οδηγώντας τελικά σε ηπατοκυτταρική νέκρωση και ίνωση.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι περισσότεροι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος είναι ασυμπτωματικοί ή αιτιώνται άτυπα ενοχλήματα όπως καταβολή δυνάμεων και αίσθημα πληρότητας στο δεξιό υποχόνδριο (29). Το μόνο αντικειμενικό εύρημα είναι η ηπατομεγαλία (75% των ασθενών). Στις περιπτώσεις που έχει αναπτυχθεί κίρρωση μπορεί να συνυπάρχουν σημεία χρόνιας ηπατικής νόσου. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, ασθενείς με κρυψιγενή κίρρωση παρουσιάζουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τους πάσχοντες από μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος (30,31). Υποστηρίζεται ως εκ τούτου ότι ενδέχεται η κρυψιγενής κίρρωση να αποτελεί το τελικό στάδιο μη διαγνωσθείσης μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου.

Η συχνότερη εργαστηριακή διαταραχή είναι η αύξηση των τρανσαμινασών (2-3 φορές πάνω από το φυσιολογικό) με την ALT να υπερτερεί της AST σε αντίθεση με την αλκοολική ηπατοπάθεια (6,9). Η σχέση αυτή μεταβάλλεται υπέρ της AST όταν αναπτύσσεται ίνωση και κίρρωση (32). Η αλκαλική φωσφατά-

ση και η γGT παρουσιάζουν ήπια αύξηση στο 50% περίπου των ασθενών, ενώ η χολερυθρίνη σπάνια είναι αυξημένη. Η αλβουμίνη και ο χρόνος προθρομβίνης είναι φυσιολογικά εκτός από τις περιπτώσεις ανάπτυξης κίρρωσης. Αναφέρεται ότι η φερριτίνη του ορού είναι αυξημένη περίπου στο 50% των περιπτώσεων και ο κορεσμός τρανσφερίνης στο 6-11% αντίστοιχα χωρίς όμως παθολογική άθροιση σιδήρου στο ήπαρ (9,32). Ορισμένες μελέτες προσπάθησαν να συσχετίσουν την παρουσία ετεροζυγωτίας ως προς το γονίδιο της αιμοχρωμάτωσης με άθροιση σιδήρου στο ήπαρ και βαρύτερες αλλοιώσεις μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου (33,34). Όμως, τα ευρήματά τους δεν επαληθεύτηκαν από άλλες μελέτες (35-37).

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποκαλύπτει διάχυτη αύξηση της ηχογένειας του ήπατος (bright liver) και έχει ευαισθησία 89% και ειδικότητα 93% στην ανάδειξη ηπατικής στεατώσης.(38) Το ηπατικό παρέγχυμα εμφανίζεται υπόπυκνο στην αξονική τομογραφία. Πρόβλημα δημιουργείται στις περιπτώσεις εστιακής λιπώδους διήθησης που εγείρει υπόνοια χωροκατακτητικής βλάβης. Στις περιπτώσεις αυτές η μαγνητική τομογραφία μπορεί να συμβάλει στη διαφορική διάγνωση (39).

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου δεν ξεχωρίζουν από εκείνα της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Το φάσμα των ιστολογικών βλαβών περιλαμβάνει τη λιπώδη διήθηση, τη λοβιδιακή φλεγμονή, τη διόγκωση (ballooning) και νέκρωση των ηπατοκυττάρων, τα σωματία Mallory και την ίνωση. Οι αλλοιώσεις αφορούν κυρίως την κεντρολοβιώδη ζώνη αν και στα παιδιά μπορεί να προεξάρχουν οι διαταραχές στην πυλαία ζώνη (40). Η ανάπτυξη κίρρωσης μπορεί να συνοδεύεται από υποχώρηση της στεατώσης και της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας (6). Η στεατώση είναι μακροκυστική και λιγότερο μικροκυστική και εντοπίζεται κεντρολοβιακά ή είναι διάχυτη. Η φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυμορφοπυρήνων ή/και μονοπυρήνων. Σωματία Mallory ανευρίσκονται στο 9-90% των περιπτώσεων και η παρουσία τους δεν είναι τόσο έκδηλη όσο στην αλκοολική ηπατοπάθεια (5-7,41).

Ο συνδυασμός ηπατικής στεατώσης, φλεγμονώδους διήθησης και διόγκωσης (ballooning) ή/και εστιακής νέκρωσης των ηπατοκυττάρων χαρακτηρίζει τη

μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς (76-100%) συνυπάρχει κάποιου βαθμού ίνωση η οποία εντοπίζεται κυρίως περικολποειδικά και περιφλεβικά. Σοβαρή ίνωση διαπιστώνεται στο 15-50% των βιοψιών, ενώ στο 7-16% έχει ήδη αναπτυχθεί κίρρωση (5,7,42,43). Σε πρόσφατη μελέτη οι συγγραφείς προτείνουν ένα σύστημα αξιολόγησης του βαθμού στεατώσεως και φλεγμονής καθώς και της σοβαρότητας της ίνωσης κατά το πρότυπο της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας (36).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου πιθανολογείται στις περιπτώσεις ασυμπτωματικής τρανσαμινασαιμίας σε συνδυασμό με αδιευκρίνιστη ηπατομεγαλία και ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με τη νόσο. Πρέπει πάντοτε να διερευνάται διεξοδικά και να αποκλείεται η πιθανότητα αλκοολικής ηπατοπάθειας. Επίσης πρέπει να ερευνώνται και να αποκλείονται άλλα αίτια ηπατοπάθειας όπως ιογενής ηπατίτις, αυτοάνοση ηπατοπάθεια, μεταβολικά νοσήματα του ήπατος και χρήση φαρμάκων ή έκθεση σε τοξίνες. Παρά ταύτα, υπάρχει φτωχή συσχέτιση μεταξύ κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων και ιστολογικών διαταραχών (44). Οι απεικονιστικές εξετάσεις διαπιστώνουν την παρουσία λιπώδους διήθησης του ήπατος, αλλά δεν μπορούν να καθορίσουν τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Αναφέρεται ότι 25-30% των ατόμων με ήπια αύξηση τρανσαμινασών έχουν σοβαρή ίνωση ή κίρρωση στη βιοψία.

Η βιοψία ήπατος αποτελεί την καλύτερη μέθοδο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τον καθορισμό της βαρύτητας των αλλοιώσεων παρέχοντας επίσης σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με την πρόγνωση. Επίσης, είναι ο μόνος τρόπος αντικειμενικής εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής. Εντούτοις, στην κλινική πράξη δεν υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς σε βιοψία ήπατος διότι ενέχει κίνδυνο, έστω μικρό, επιπλοκών ή/και θανάτου. Είναι γεγονός άλλωστε ότι μεγάλος αριθμός ατόμων παρουσιάζει ήπια διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας και η βιοψία θα αναδείξει απλή στεατώση του ήπατος με πολύ καλή πρόγνωση και μη χρήζουσα θεραπευτικής παρέμβασης. Σημασία έχει η ανάδειξη των ατόμων εκείνων που παρουσιάζουν αλλοιώσεις στεατοηπατίτιδας η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση και τα οποία χρήζουν στενότερης παρακολούθησης και ενδεχομένως προσπάθειας θεραπευτικής παρέμβασης. Τρεις πρόσφατα δημοσιευθείσες μελέτες (32,35,45) σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες, ανέδειξαν κλινικά και εργαστηριακά δε-

δομένα τα οποία σχετίζονται με υψηλή πιθανότητα στεατοηπατίτιδας ή/και ίνωσης στη βιοψία ήπατος. Οι δύο από αυτές (35,45) πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή παχυσαρκία και η τρίτη (32) σε ασθενείς με βιοπτικά αποδεδειγμένη στεατοηπατίτιδα. Η συνεκτίμηση των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών δεικνύει ότι η βιοψία ήπατος θα μπορούσε να περιορισθεί στα άτομα εκείνα που παρουσιάζουν μερικά, αν όχι όλα, από τα κάτωθι χαρακτηριστικά: 1) ALT > 2πλάσιο του φυσιολογικού, 2) AST > ALT, 3) κεντρικού τύπου παχυσαρκία, 4) σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ή διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, 5) υπέρταση, 6) υπερτριγλυκεριδαίμια (46).

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Η φυσική ιστορία της μη αλκοολικής λιπώδους εκφύλισης του ήπατος δεν έχει καθορισθεί επακριβώς. Οι λίγες υπάρχουσες μελέτες αφορούν κυρίως ομάδες υψηλού κινδύνου (π.χ. σοβαρά παχύσαρκους) ενώ επαναληπτικές βιοψίες ήπατος έχουν γίνει σε εξαιρετικά επιλεγμένους ασθενείς. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα επιδημιολογικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Πρέπει βεβαίως να επισημανθεί ότι τα "καταληκτικά σημεία" (end points) των μελετών φυσικής πορείας στις χρόνιες ηπατοπάθειες είναι ο θάνατος, ο θάνατος από ηπατική νόσο, η μεταμόσχευση ήπατος και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Τα "end points" αυτά είναι πολύ δύσκολο να επισυμβούν σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος στο σύννηθες follow-up των 3-6 χρόνων. Επιπλέον, τα δεδομένα των υπαρχουσών μελετών πριν το 1990 επισκιάζονται από το γεγονός ότι δεν ήταν δυνατόν να αποκλεισθεί η συνύπαρξη ηπατίτιδας C που θα μπορούσε να συμβάλει στην εξέλιξη της ηπατοπάθειας σε κίρρωση (47).

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται ότι η απλή στεατώση του ήπατος αποτελεί καλοήγη κατάσταση που πολύ σπάνια εξελίσσεται σε σοβαρή ηπατοπάθεια. Όμως, ένα ποσοστό ασθενών με στεατοηπατίτιδα θα παρουσιάσουν προοδευτική επιδείνωση της ίνωσης και κάποιοι θα οδηγηθούν σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια. Δεδομένα από τρεις μελέτες (6,7,9) που συμπεριέλαβαν 28 ασθενείς με στεατοηπατίτιδα και επαναληπτικές βιοψίες μετά από follow-up 1-7 χρόνων δεικνύουν ότι 27% των ασθενών αυτών παρουσίασαν επιδείνωση της ίνωσης και 19% εξελίχθηκαν σε κίρρωση. Σε άλλη μελέτη, (48) εκτιμήθηκε αναδρομικά η ιστολογική και/ή κλινική έκβαση 132 ασθενών που κάλυπταν όλο το φάσμα της μη αλκοολικής λιπώδους εκφύλισης του ήπατος.

Μετά από μέσο follow-up 8,3 χρόνων, 25% των ασθενών που παρουσίαζαν αρχικά ηπατοκυτταρική εκφύλιση με/ή χωρίς σωματία Mallory ή ίνωση είχαν αναπτύξει κίρρωση έναντι μόνο 3,4% των ασθενών που είχαν αρχικά λιπώδη διήθηση με/ή χωρίς μη ειδική λοβιδιακή φλεγμονή. Επιπλέον, η ηπατοπάθεια ήταν το αίτιο θανάτου στο 12% των ασθενών με στεατοηπατίτιδα (2° συχνότερο μετά τον καρκίνο) έναντι μόνο 2% στους ασθενείς με ηπατική στεάτωση.

Υποστηρίζεται σήμερα ότι η μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος μπορεί να ευνοεί την ταχύτερη εξέλιξη ηπατοπαθειών από άλλα αίτια (49). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ηπατική στεάτωση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ίνωσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ενώ το ιικό φορτίο δεν επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου (50,51).

Σε μια μόνο μελέτη μέχρι σήμερα που έχει δημοσιευθεί υπό μορφή abstract (52) αναφέρεται ότι η αλβουμίνη του ορού, ο βαθμός ίνωσης στην αρχική βιοψία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες κίρρωσης και θανάτου σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Η πορεία των ασθενών που αναπτύσσουν κίρρωση δεν είναι ξεκαθαρισμένη. Συγκλίνοντα δεδομένα από πρόσφατες μελέτες ενισχύουν την άποψη ότι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μπορεί να αποτελεί όψιμη επιπλοκή της κίρρωσης από μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, γεγονός που επιβάλλει τη στενή παρακολούθηση των ασθενών αυτών για την όσο το δυνατόν πρωιμότερη διάγνωση (53-56). Μικρό ποσοστό ασθενών οδηγείται σε μεταμόσχευση ήπατος όπως προκύπτει από μελέτη που συμπεριέλαβε 546 μεταμοσχευθέντες ασθενείς από τους οποίους μόνο το 2,9% έπασχε από τελικού σταδίου στεατοηπατίτιδα (57). Πρέπει όμως να ληφθεί υπόψη ότι πολλοί ασθενείς με κρυψιγενή κίρρωση έχουν στην πραγματικότητα μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ενώ κάποιοι άλλοι δεν μπορούν να μεταμοσχευθούν λόγω συμπαρομαρτούντων προβλημάτων που σχετίζονται με τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (διαβήτης, δυσλιπιδαιμία) και οδηγούν σε σοβαρές επιπλοκές από την καρδιά και τους νεφρούς (49). Επισημαίνεται επίσης ότι έχει παρατηρηθεί υποτροπή της νόσου μετά τη μεταμόσχευση (58).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους εκφύλισης του ήπατος και, με δεδομένα τα κενά στην αποσαφήνιση των μηχανισμών παθογένεσης, οι όποιες

θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν κυρίως εμπειρικό χαρακτήρα. Κατ' αρχήν επιχειρείται η διακοπή τυχόν λαμβανομένων φαρμάκων και η διόρθωση παραγόντων όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία που σχετίζονται με τη νόσο (59). Η μείωση του σωματικού βάρους με δίαιτα και άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε ομαλοποίηση της ηπατικής βιοχημείας και βελτίωση των ιστολογικών βλαβών, τόσο σε ενήλικους (60,61) όσο και σε παιδιά (62,63). Παρά ταύτα, ταχεία απώλεια βάρους μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της φλεγμονής και της ίνωσης, όπως συμβαίνει και σε παχύσαρκους που χάνουν ταχύτατα σωματικό βάρος μετά από παρακαμπτήρια χειρουργική επέμβαση (64). Δεν έχει βρεθεί ο κατάλληλος ρυθμός απώλειας βάρους, ώστε να βελτιστοποιηθεί το θετικό αποτέλεσμα χωρίς αρνητικές συνέπειες. Με βάση την κτηθείσα εμπειρία, συνιστάται απώλεια βάρους περίπου 500γρ. ανά εβδομάδα στα παιδιά και 1600 γρ. ανά εβδομάδα στους ενήλικους ή μείωση του σωματικού βάρους κατά 10% σε διάστημα 6 μηνών (1,2).

Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων στην αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους εκφύλισης του ήπατος αφορά μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, μη συγκριτικές, μη τυχαιοποιημένες, που είχαν ως στόχο την ομαλοποίηση των τρανσαμινασών χωρίς διακρίβωση της ιστολογικής ανταπόκρισης. Παράγοντες που μειώνουν τα λιπίδια του ορού έχουν δοκιμασθεί σε τρεις μελέτες (65-67). Η κλοφιβράτη χορηγήθηκε για 12 μήνες και, παρά τη διόρθωση της υπερλιπιδαιμίας, δεν παρατηρήθηκε ούτε βιοχημική ούτε ιστολογική βελτίωση (65). Η ατορβαστατίνη βελτίωσε την ιστολογική εικόνα χορηγούμενη σε 7 ασθενείς με στεατοηπατίτιδα χωρίς όμως υποχώρηση της τρανσαμινασαιμίας (66). Στη μοναδική συγκριτική μελέτη η γκεμφιπροζίλη φάνηκε να υπερτερεί του placebo στη βιοχημική ανταπόκριση χωρίς όμως να υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση (67).

Ο διαφανόμενος ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παθογένεση της νόσου οδήγησε στη χορήγηση παραγόντων που βελτιώνουν αυτόν τον παράγοντα. Η μετφορμίνη, μετά από 4 μήνες βελτίωσε σημαντικά την ηπατική βιοχημεία αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα ιστολογικά δεδομένα (68). Επίσης η τρογλιταζόνη, χορηγούμενη για 6 μήνες ομαλοποίησε τις τρανσαμινάσες ασθενών με βιοπτικά αποδεδειγμένη στεατοηπατίτιδα χωρίς αντίστοιχη ιστολογική βελτίωση (69). Το φάρμακο αυτό έχει αποσυρθεί λόγω αναφερόμενης ηπατοτοξικότητας.

Παράγοντες με αντιοξειδωτική δράση όπως η βιταμίνη E, (70) η βεταΐνη (71) και η N-ακετυλοκυστεΐ-

νη (72) έχουν δοκιμαστεί σε μικρές μελέτες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Τέλος, η χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος για ένα χρόνο σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα βελτίωσε την ηπατική βιοχημεία και τη στεάτωση χωρίς όμως να επηρεάσει τη φλεγμονή και την ίνωση (65).

Επιβάλλεται συνεπώς η διενέργεια καλά σχεδιασμένων συγκριτικών μελετών με επαρκή αριθμό ασθενών, ισχυρά end points και μακρό follow-up. Περιπτώσεις ασθενών που εξελίσσονται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να οδηγούνται σε ηπατική μεταμόσχευση, παρά τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος προσβάλλει μεγάλο αριθμό ατόμων καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα από την απλή στεάτωση μέχρι την ηπατική κίρρωση. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό stress διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Η βιοψία ήπατος είναι η καλύτερη μέθοδος για τη διάγνωση και για την παροχή πληροφοριών αναφορικά με την πρόγνωση. Η απλή στεάτωση φαίνεται ότι ακολουθεί καλοήγη πορεία, ενώ η στεατοηπατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή ίνωση και κίρρωση. Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία.

Επιβάλλεται η διενέργεια μεγάλων επιδημιολογικών μελετών για την καλύτερη κατανόηση της επίπτωσης της νόσου στο γενικό πληθυσμό και της φυσικής της ιστορίας. Απαιτείται συνέχιση και εντατικοποίηση της έρευνας για την αποσαφήνιση της παθογένειας, τη διερεύνηση των παραγόντων που καθορίζουν την πρόγνωση, και τον ορθολογικό σχεδιασμό μελετών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002, 346:1221-1231.
- Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: An agenda for clinical research. *Hepatology* 2002, 35:746-752.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997, 126:137-145.
- Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:3010-3014.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980, 55:434-438.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990, 11:74-80.
- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989, 20:594-598.
- Struben VMD, Hespeneheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000, 108:9-13.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994, 107:1103-1109.
- Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988, 27:142-149.
- Oshibuchi M, Nishi F, Sato M, et al. Frequency of abnormalities detected by abdominal ultrasound among Japanese adults. *J Gastroenterol Hepatol* 1991, 6:165-168.
- Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001, 21:27-41.
- Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998, 114:842-845.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001, 50:1844-1850.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001, 120:1183-1192.
- Reynet C, Kahn CR. Rad: a member of the Ras family overexpressed in muscle of type II diabetic humans. *Science* 1993, 262:1441-1444.
- Maddux BA, Sbraccia P, Kumacura S, et al. Membrane glucoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1995, 373:448-451.
- Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996, 274:1185-1188.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997, 46:3-10.
- Hotamisligil GS, Peraldi SP, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996, 271:665-668.
- Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKKbeta. *Science* 2001, 293:1673-1677.
- Kin JK, Kim YJ, Fillmore JJ, et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001, 108:437-446.
- Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000, 6:998-1003.
- Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al. CYP1 and CYP4A as microsomal catalysis of lipid peroxides in murine non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000,

- 105:1067-1075.
25. Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal β -oxidation and steatohepatitis. *Sem Liver Dis* 2001, 21:43-55.
 26. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Sem Liver Dis* 2001, 21:57-69.
 27. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, et al. Mitochondrial abnormalities in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999, 31:430-434.
 28. Day CP, Daly AK. The genetic basis for non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis. In: Steatohepatitis (NASH and ASH). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, Falk Symposium No 121, 2001:43-53.
 29. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983, 78:374-377.
 30. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999, 29:664-669.
 31. Poonwala A, Nair S, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000, 32:689-692.
 32. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999, 30:1356-1362.
 33. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998, 114:311-318.
 34. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutation of the HFE gene in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999, 1:421-429.
 35. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000, 118:1117-1123.
 36. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2467-2474.
 37. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999, 30:847-850.
 38. Lonardo A, Bellini M, Tondelli E, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? *Am J Gastroenterol* 1995, 90:2072-2074.
 39. Mitchell DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. *Radiology* 1992, 185:1-11.
 40. Baldrige AD, Peres-Atayde AR, Graeme-Cook F, et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995, 127:700-704.
 41. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996, 41:172-179.
 42. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987, 82:650-654.
 43. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988, 95:1056-1062.
 44. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989, 111:473-478.
 45. Dixon JB, Bathal PS, O'Brian PE. Non-alcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001, 121:91-100.
 46. Day CP. Nonalcoholic steatohepatitis: where are we now and where are we going? *Gut* 2002, 50:585-588.
 47. Ong J, Younossi ZM, Speer C, et al. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001, 21:266-271.
 48. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999, 116:1413-1419.
 49. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002, 122:1649-1657.
 50. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001, 33:1358-1364.
 51. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus and alcohol. *Hepatology* 2002, 36:729-736.
 52. Younossi ZM, Matteoni CA, Gramlich T, et al. Patients characteristics predicting cirrhosis in non-alcoholic steatohepatitis and death in non-alcoholic steatohepatitis [Abstract]. *Gastroenterology* 1998, 115:1352.
 53. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002, 123:134-140.
 54. Ong JP, Younossi ZM. Is hepatocellular carcinoma part of the natural history of nonalcoholic steatohepatitis? *Gastroenterology* 2002, 123:375-378.
 55. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002, 35:1485-1493.
 56. Shimada M, Hashimoto E, Tani M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002, 37:154-160.
 57. Charlton M, Kasparowa P, Weston S, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001, 7:608-614.
 58. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, et al. Cryptogenic cirrhosis and post-transplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2001, 7:797-801.
 59. Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Sem Liver Dis* 2001, 21:81-88.
 60. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986, 220:83-88.

61. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997, 27:103-107.
62. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990, 99:1408-1413.
63. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997, 42:1428-1432.
64. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991, 12:224-229.
65. Laurin J, Lindor K, Crippin J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996, 23:1464-1467.
66. Horlander J, Kwo P. Atorvastatin for the treatment of NASH [Abstract]. *Hepatology* 1997, 26:544A.
67. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999, 31:384.
68. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Mechionda N. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001, 358:893-894.
69. Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick J, Iezzoni J, Battle EH, Sheppard BS. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:519-525.
70. Lavine JE. Vitamin E treatment on nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000, 136:734-738.
71. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen R, Sylvestre P, Lindor K. Betaine for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a promising new agent [Abstract]. *Hepatology* 2000, 32:A973.
72. Gulbahar O, Karasu Z, Ersoz G, Akarca U, AM. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000, 118:A1444.

Σκέψεις για τη ζωή και το θάνατο - I

- “Καιρός πια να πηγαίνουμε -εγώ για να πεθάνω, εσείς για να ζήσετε. Ποιος πορεύεται προς το καλύτερο κανένας δεν το ξέρει...”

(Μετάφρ.) (Πλάτωνος, Απολογία Σωκράτους).

- “Και παρελεύσεται ο βίος ημών ως ίχνη νεφέλης και ως ομίχλη διασκεδασθήσεται... Σκιάς γαρ πάροδος ο βίος ημών και ουκ έστιν αναποδισμός (“αναστροφή”) της τελευταίας ημών, ότι κατεσφραγίσθη και ουδείς αναστρέφει...”.

(Σοφία Σολομώντος).

- “Τοις πάσι χρόνος και καιρός των παντί υπό τον ουρανόν... Καιρός του κλαύσαι και καιρός του γελάσαι... Καιρός του τεκείν και καιρός του αποθανείν... Τα πάντα πορεύεται εις τόπον ένα. Τα πάντα από του χοός εγένετο και εις τον χουν επιστρέφειν...”

(Εκκλησιαστής).

A.K.

Κατάλυση μέσω καθετήρα (Catheter Ablation) κοιλιακών ταχυκαρδιών, μη ισχαιμικής αιτιολογίας

ΚΓ Κάππος, Γ Ανδρικόπουλος, ΑΙ Κρανίδης, Ν Εξαδάκτυλος

SUMMARY

KAPPOS P.K., ANDRIKOPOULOS G., KRANIDES J.A., EXADAKTILOS N. Radiofrequency Catheter Ablation of Non-Ischemic Ventricular Tachycardias. The treatment of ventricular tachycardia of non-ischemic origin, through radiofrequency ablation techniques is, nowadays, a feasible and reliable therapeutic approach, regarding both patients with and without a detectable underlying heart disease. The electrophysiological mechanism of the tachycardia, its reproducibility, its hemodynamic consequences and its possible termination by the use of extrastimuli, largely define the safety and success of the method. In the following review, we discuss the clinical and electrophysiological parameters that should be taken into consideration in the treatment of non-ischemic ventricular tachycardias, and we describe the basic ablative techniques and their limitations, in patients with idiopathic ventricular tachycardia from the right and the left ventricle, with bundle branch reentry ventricular tachycardia usually met in patients with dilated cardiomyopathy, and ventricular tachycardia due to arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Finally, we comment the effectiveness of alternative therapeutic strategies, the long-term prognosis of the patients and the clinical and electrophysiological aspects of our efforts to control the effects of treatment. **Nosokomiaka Chronika, 65, 19-43, 2003.**

Key words: Catheter Ablation, Radiofrequency, Ventricular tachycardia, Idiopathic Ventricular tachycardia, Bundle branch reentry ventricular tachycardia, Arrhythmogenic right ventricular dysplasia.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία των, μη ισχαιμικής αιτιολογίας, κοιλιακών ταχυκαρδιών δ"α μέσω κατάλυσης με καθετήρα με τη χρήση υψίσυχνου εναλλασσόμενου ρεύματος αποτελεί σήμερα μια εφικτή και αξιόπιστη θεραπευτική προσέγγιση τόσο επί απουσίας (ιδιοπαθής κοιλιακή ταχυκαρδία), όσο και επί παρουσίας ανιχνεύσιμης οργανικής καρδιοπάθειας. Η επαρκής γνώση του μηχανισμού της ταχυκαρδίας, η αναπαραγωγικότητά της, η αιμοδυναμική επιβάρυνση που προκαλεί αλλά και η ευκολία με την οποία διακόπτεται με έκτακτα ερεθίσματα αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την ασφαλή και επιτυχή εφαρμογή της μεθόδου. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μνεία των κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν κατά τη θεραπεία των μη ισχαιμικής αιτιολογίας, κοιλιακών ταχυκαρδιών, και περιγράφονται οι βασικές τεχνικές κατάλυσης και οι περιορισμοί αυτών, σε ασθενείς με ιδιοπαθή κοιλιακή ταχυκαρδία από τη δεξιά ή την αριστερή κοιλία, με κοιλιακή ταχυκαρδία από σκελική επανείσοδο απαντούσα συνήθως επί ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, και με κοι-

λιακή ταχυκαρδία επί αρρυθμιογόνου δυσπλαστικής δεξιάς κοιλίας. Τέλος, σχολιάζεται η αποτελεσματικότητα των εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, η μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών και οι δυνατότητες για έλεγχο του θεραπευτικού αποτελέσματος με τη χρήση ηλεκτροφυσιολογιών και κλινικών δεδομένων. **Νοσοκ. Χρονικά, 65, 19-43, 2003.**

Όροι ευρετηρίου: Κατάλυση μέσω καθετήρα, υψίσυχνο εναλλασσόμενο ρεύμα, κοιλιακή ταχυκαρδία, ιδιοπαθής κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία από σκελική επανείσοδο, Αρρυθμιογόνος δυσπλαστική δεξιά κοιλία.

Η επιτυχία της κατάλυσης διαμέσου καθετήρα στη θεραπεία των υπερκοιλιακών αρρυθμιών τα τελευταία χρόνια, αποτέλεσε “πόλο έλξης” για την εφαρμογή της μεθόδου και στη θεραπεία των κοιλιακών ταχυκαρδιών (ΚΤ). Πράγματι, υπάρχουν ορισμένες μορφές κοιλιακών ταχυκαρδιών που μπορούν ν’ αντιμετωπιστούν με κατάλυση διαμέσου καθετήρα με υψίσυχνο εναλλασσόμενο ρεύμα. Επίσης, νέες τεχνολογικές εξελίξεις στη χαρτογράφηση των κοιλιακών ταχυκαρδιών, νέοι καθετήρες και νέες μορφές ενέργειας, υπόσχονται πολλά για το μέλλον.

Προκειμένου να επιχειρηθεί κατάλυση διαμέσου καθετήρα κάποιας κοιλιακής ταχυκαρδίας, θα πρέπει να πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις (1,2):

1. Η κοιλιακή ταχυκαρδία να είναι μονόμορφη με πλήρως διευκρινισμένο μηχανισμό,
2. Η ταχυκαρδία να αναπαράγεται εύκολα στη διάρκεια της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης,
3. Η ταχυκαρδία να είναι αιμοδυναμικά σταθερή και να διακόπτεται εύκολα με έκτακτα ερεθίσματα, ή εάν είναι ασταθής και ταχεία να εισάγεται και να διακόπτεται εύκολα με έκτακτα ερεθίσματα,
4. Η εστία της ταχυκαρδίας να μην είναι εκτεταμένη και να είναι προσπελάσιμη με τον καθετήρα, και
5. Να μην υπάρχει ενδοκοιλιακός θρόμβος και η ταχυκαρδία να έχει ενδοκαρδιακή προέλευση.

Οι προϋποθέσεις αυτές φαίνεται ότι πληρούνται στις περισσότερες μορφές ΚΤ σε ασθενείς χωρίς οργανική καρδιοπάθεια (ιδιοπαθής κοιλιακή ταχυκαρδία), αλλά και σε ορισμένες μορφές ΚΤ σε ασθενείς με οργανικό υπόστρωμα, όπως: η κοιλιακή ταχυκαρδία από σκελική επανείσοδο (bundle branch reentry ventricular tachycardia – BBRVT) της ιδιοπαθούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, η ΚΤ της αρρυθμιογόνου δυσπλαστικής δεξιάς κοιλίας (ADRV), και η ΚΤ της ισχαιμικής καρδιοπάθειας που αποτελεί τη μεγάλη πλειοψηφία των θανατηφόρων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Μία ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν οι ασθενείς με εμφυτευμένο ήδη αυτόματο καρδιομετατροπέα απινιδωτή (ΑΕΚΑ – ICD) και συχνά επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας που οδηγούν σε συνεχείς εκ-

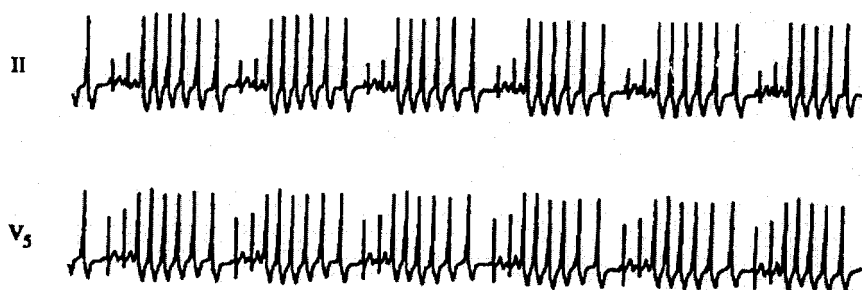
φορτίσεις της εμφυτευμένης συσκευής.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ

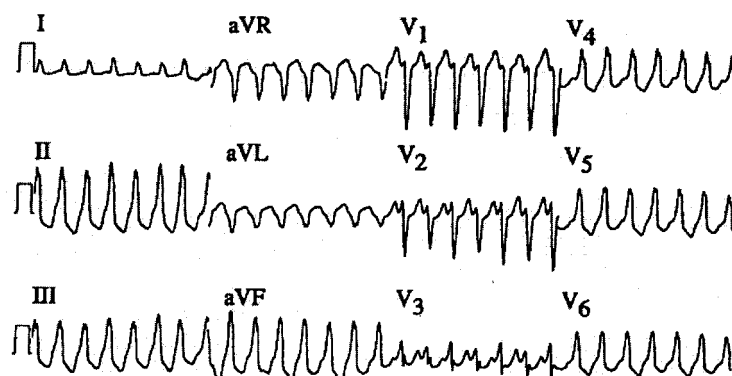
Ο γενικός όρος “ιδιοπαθής κοιλιακή ταχυκαρδία” (ΙΚΤ) αναφέρεται στις κοιλιακές αρρυθμίες που προέρχονται από απουσία γνωστής οργανικής νόσου (προέρχονται από καρδιές χωρίς οργανική νόσο) (3-5). Οι ιδιοπαθείς κοιλιακές ταχυκαρδίες ταξινομούνται ανάλογα με την κοιλία προέλευσης, την απάντηση σε φαρμακολογικούς παράγοντες (διακοπή ή μη), των ενδείξεων για επίδραση των κατεχολαμινών, και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της αρρυθμίας (μορφολογία του QRS και ο άξονάς του).

Ιδιοπαθής Δεξιά Κοιλιακή Ταχυκαρδία

Η συχνότερη εντόπιση αφορά το χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας (RVOT) σε ποσοστό μέχρι 80% (6,7). Η πλειοψηφία των ασθενών διανύουν την τρίτη έως πέμπτη δεκαετία της ζωής με ίση περίπτωση συμμετοχή γυναικών και ανδρών (7). Το τυπικό ΗΚΓ 12 απαγωγών της κοιλιακής ταχυκαρδίας του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας έχει μορφολογία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους με δεξιά απόκλιση του άξονα (LBBB + RAD) (Εικόνα 1). Οι ταχυκαρδίες αυτές ανταποκρίνονται στη χορήγηση αδενοσίνης, και γι’ αυτό έχουν ταξινομηθεί ως “ευαίσθητες στην αδενοσίνη κοιλιακές ταχυκαρδίες”. Τρεις τέτοιοι τύποι ταχυκαρδιών έχουν περιγραφεί: η μη εμμένουσα, η επαναλαμβανόμενη μονόμορφη ΚΤ, και η προκαλούμενη στην κόπωση – παροξυσμική εμμένουσα ΚΤ (Εικόνα 1). Τόσο η επαναλαμβανόμενη μονόμορφη ΚΤ, όσο και η προκαλούμενη στην κόπωση εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία οφείλονται σε μηχανισμό πυροδοτούμενης δραστηριότητας διαμέσου του κυκλικού AMP (8). Η επαναλαμβανόμενη μονόμορφη ΚΤ περιγράφηκε αρχικά από τον Calavardin (9) και χαρακτηρίζεται από συχνές κοιλιακές έκτακτες συστολές, ζεύγη κοιλιακών εκτάκτων συστολών, και ριπές μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας που διακόπτονται από



A: Επαναλαμβανόμενη μονόμορφη ΚΤ



B: Εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ προκαλούμενη στην κόπωση

Εικόνα 1. A: Καταγραφή ρυθμού (απαγωγές II και V₅) που δείχνει τα χαρακτηριστικά της επαναλαμβανόμενης μονόμορφης ΚΤ. **B:** ΗΚΓ 12 απαγωγών που ελήφθη στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης, που δείχνει εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ με μορφολογία του QRS LBBB + RAD.

βραχείες περιόδους φλεβοκομβικού ρυθμού. Αντίθετα, η παροξυσμική ΚΤ εκλύεται με τη σωματική άσκηση, είναι μία εμμένουσα αρρυθμία, η οποία μπορεί να εκλυθεί με το συναισθηματικό stress. Και στις δύο ομάδες, κοινό χαρακτηριστικό αποτελεί η απουσία οργανικής καρδιοπάθειας, η παρόμοια μορφολογία της ταχυκαρδίας (LBBB + RAD) και η προέχουσα θέση προέλευσης που είναι ο χώρος εξόδου της δεξιάς κοιλίας (RVOFT) (αν και η ταχυκαρδία μπορεί επίσης να προέρχεται από το χώρο εισόδου της δεξιάς κοιλίας ή την κορυφή της, όπως επίσης και από την αριστερή κοιλία) (5,10,11). Πρέπει να σημειωθεί ότι μπορεί να υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των δύο αυτών τύπων της ταχυκαρδίας. Για παράδειγμα, ασθενείς με εμμένουσα ΚΤ προκαλούμενη με τη σωματική κόπωση μπορεί να εμφανίζουν συχνές ριπές μη εμμένουσας ΚΤ και ασθενείς με επαναλαμβανόμενη μονόμορφη ΚΤ μπορεί να εμφανίσουν εμμένουσα ΚΤ μετά από έκχυση κατεχολαμι-

νών ή με προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση.

Η πλειονότητα των ασθενών (~80%) αναφέρει αίσθημα παλμών, το 50% ζάλη, ενώ το 10% περίπου των ασθενών εμφανίζει αληθή συγκοπή στη διάρκεια της ΚΤ. Γενικά, η πρόγνωση της ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας είναι καλή, αν και έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (12,13). Υπάρχουν επίσης βιβλιογραφικές αναφορές που επιβεβαιώνουν αυτόματη υποχώρηση της ταχυκαρδίας σε ποσοστό 5% έως 20% (12). Η καλοήθης, γενικά, πορεία η οποία παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών δείχνει ότι η υποκείμενη "παθολογική" διαδικασία δεν είναι προοδευτική και ότι η ταχυκαρδία δεν αποτελεί κάποια πρώιμη εκδήλωση κάποιας μορφής μυοκαρδιοπάθειας. Η δοκιμασία κόπωσης αναπαράγει την ΚΤ των ασθενών στο 25% έως 50% των περιπτώσεων (12,14). Η αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας κόπωσης στους ασθενείς με ΚΤ του χώρου εξόδου

της δεξιάς κοιλίας είναι αρκετά μικρή, τέτοια ώστε να μην μπορεί να γίνει αξιόπιστη αξιολόγηση της αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής αγωγής με τη δοκιμασία κόπωσης. Η ΚΤ στη διάρκεια της κόπωσης μπορεί να εμφανίζεται ως μη εμμένουσα (το σύνηθες) ή εμμένουσα αρρυθμία (το ασύνηθες). Συνήθως υπάρχει ένα κριτικό παράθυρο καρδιακών συχνοτήτων που εισάγουν την αρρυθμία. Γενικά, υπάρχουν δύο τύποι θετικής απάντησης: έναρξη της ταχυκαρδίας στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης, και έναρξη της ταχυκαρδίας στη διάρκεια της φάσης ανάνηψης. Στους ασθενείς με επαναλαμβανόμενη μονόμορφη ΚΤ, η αρρυθμία συνήθως καταστέλλεται στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης. Και τα δύο σενάρια πιθανόν αναπαριστούν παραδείγματα εξάρτησης της αρρυθμίας από μία κριτική φλεβοκομβική συχνότητα. Στην τελευταία περίπτωση, η ΚΤ δεν εκλύεται στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης επειδή το κριτικό παράθυρο της καρδιακής συχνότητας για πρόκληση είναι σχετικά στενό, και κατά συνέπεια μόνο παροδικά εμφανίζεται στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης (7).

Ως *παθογενετικοί μηχανισμοί* πιθανολογούνται η πυροδοτούμενη δραστηριότητα μέσω κυκλικού AMP και ο αυξημένος αυτοματισμός που οφείλεται στις κατεχολαμίνες. Η ταχυκαρδία συνήθως δεν προκαλείται με προγραμματισμένη κοιλιακή βηματοδότηση, ενώ ριπές ταχείας κολπικής ή κοιλιακής βηματοδότησης μπορούν να εκλύσουν την ταχυκαρδία, ή μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ισοπροτερενόλης. Υπάρχουν διάφορες απόψεις ως προς την αιτιολογία της "νόσου". Πιθανολογείται η ύπαρξη ήπιων δομικών διαταραχών της δεξιάς κοιλίας οι οποίες δεν γίνονται αντιληπτές με τις τρέχουσες διαγνωστικές

μεθόδους, ή ύπαρξη διαταραχών της μυοκαρδιακής νευρώσης, ή, τέλος, η δυσλειτουργία σε μοριακό ή κυτταρικό επίπεδο της αλυσίδας της β-αδρενεργικής διέγερσης. Έχει προταθεί ότι κατά τη μελέτη με μαγνητική τομογραφία (MRI) ανευρίσκονται στο 70% των περιπτώσεων ήπιες δομικές διαταραχές στη δεξιά κοιλία παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται επί δυσπλαστικής δεξιάς κοιλίας (εντοπισμένη λέπτυνση του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, λιπώδης διήθηση, διαταραχές της κινητικότητας) (28). Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών παραμένει αβέβαιη, αφού στην πλειοψηφία των ασθενών που μελετήθηκαν, η εστία της ταχυκαρδίας εντοπιζόταν σε απόσταση από την εντόπιση των διαταραχών αυτών. Σε άλλη ομάδα ασθενών με ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας που μελετήθηκαν, διαπιστώθηκε αυξημένη συγκέντρωση νορεπινεφρίνης στις μυοκαρδιακές συνάψεις, αλλά η ειδικότητα αυτού του ευρήματος είναι μειωμένη επειδή αυξημένη συγκέντρωση βρέθηκε σε όλη τη δεξιά κοιλία και όχι κατά τμήματα. Πρόσφατα, σε μια άλλη μορφή ΚΤ του χώρου εξόδου (κατεχολαμινοεξαρτώμενη αλλά όχι ευαίσθητη στην αδενοσίνη) αποκαλύφθηκε μία μετάλλαξη στην ανασταλτική πρωτεΐνη G_{ai2} , που έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση του cAMP (29).

Διαφορική Διάγνωση: Όταν δεν υπάρχει στεφανιαία νόσος, μερικές οντότητες θα πρέπει να αποκλείονται ώστε να τεθεί η διάγνωση της ιδιοπαθούς δεξιάς ΚΤ (Πίνακας 1) (15). Η σημαντικότερη κλινική κατάσταση που θα πρέπει να αποκλείεται είναι η αρρυθμογόνος δυσπλαστική δεξιά κοιλία (ARVD). Στην οντότητα αυτή, όπως και στην ιδιοπαθή ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας, εμφανίζεται σε νεαρά σχετικώς άτομα, μπορεί να προέρχεται από

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διαφορική διάγνωση δεξιάς κοιλιακής ταχυκαρδίας (15)

	Ιδιοπαθής	ARVD	Μετά Χειρουργική Διόρθωση Συγγενούς Καρδιοπάθειας	Κολποδεσμική	BBRV T
Αδενοσίνη (ευαίσθησία)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
Βεραπαμίλη (ευαίσθησία)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
Παράσυρση	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Κατεχολαμίνες (διευκόλυνση)	(+)	(+)	(±)	(±)	(±)
Μορφολογία	LBBB-RAD	LBBB-RAD/LAD	LBBB-RAD/LAD	LBBB-LAD	LBBB-RAD/LAD
Συνοδές Καταστάσεις	(-)	Βιοψία: λιπώδης διήθηση	Τετραλογία Fallot, Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, Στένωση του κώνου της πνευμονικής	(-)	Μυοκαρδιοπάθεια

ARVD: αρρυθμογόνος δυσπλαστική δεξιά κοιλία, BBRV T: κοιλιακή ταχυκαρδία από σκελική επανείσοδο, LBBB: αριστερός σκελικός αποκλεισμός, LAD: αριστερή απόκλιση του άξονα, RAD: δεξιά απόκλιση του άξονα.

το χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας, συνήθως διευκολύνεται από τη χορήγηση κατεχολαμινών, ενώ μπορεί να εμφανίζεται και ως επαναλαμβανόμενη μονομορφη ΚΤ. Η ύπαρξη δεξιού σκελικού αποκλεισμού (RBBB) ή/και η αναστροφή του κύματος T στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές στο ΗΚΓ επιφανείας, θα πρέπει να εγείρει την υποψία προς αυτή την οντότητα (ARVD). Επειδή το υπερηχοκαρδιογράφημα και η δεξιά κοιλιογραφία μπορεί να αποτύχουν να αποδείξουν ελαφρές δομικές αλλοιώσεις, θα πρέπει να εκτελείται μαγνητική τομογραφία καρδιάς (MRI) η οποία μπορεί να δείξει τις λιπώδεις εναποθέσεις στη δεξιά κοιλία, ενώ η cine MRI μπορεί να δείξει διαταραχές της τοιχωματικής κίνησης. Η βιοψία είναι χρήσιμη, αφού μπορεί να αποδείξει τις ινωλιπώδεις εναποθέσεις. Η ίδια μορφολογία ΚΤ μπορεί να παρατηρηθεί μετά από χειρουργική διόρθωση συγγενών καρδιοπαθειών (π.χ., τετραλογία Fallot). Η ΚΤ μετά από χειρουργική διόρθωση τετραλογίας Fallot μπορεί να παρασυρθεί (entrainment) ενώ δεν είναι ευαίσθητη στη χορήγηση αδενοσίνης ούτε βεραπαμίλης. Η κόλπο-δεσμιδική και η κόμβο-δεσμιδική ταχυκαρδία μπορεί να έχει μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού με αριστερό άξονα, είναι ευαίσθητη στην αδενοσίνη και τη βεραπαμίλη, αλλά υπάρχει υποχρεωτικά απόκλιση His μετά την έναρξη της κοιλιακής διέγερσης. Η ΚΤ από σκελική επανείσοδο (BBRT) συνήθως εμφανίζεται με μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού με αριστερό άξονα και Η-V διάστημα τουλάχιστον ίσο με εκείνο επί φλεβοκομβικού ρυθμού, και (συνήθως) δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση αδενοσίνης (15).

Θεραπεία: Η απόφαση για τη θεραπεία της ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας εξαρτάται από τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Εάν τα συμπτώματα δεν είναι συχνά και είναι ήπια, δεν συνιστάται θεραπεία. Εάν τα συμπτώματα που συνοδεύουν την ΚΤ είναι προ-συγκοπτικά ή συγκοπτικά επεισόδια, ή οι συχνές εκτακτοσυστολές προκαλούν αδυναμία-καταβολή, τότε η κατάλυση με υψίσυκνο εναλλασσόμενο ρεύμα της αρρυθμιολόγου εστίας αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Πριν την εφαρμογή της θεραπευτικής αυτής μεθόδου, εναλλακτική λύση αποτελεί η φαρμακευτική θεραπεία.

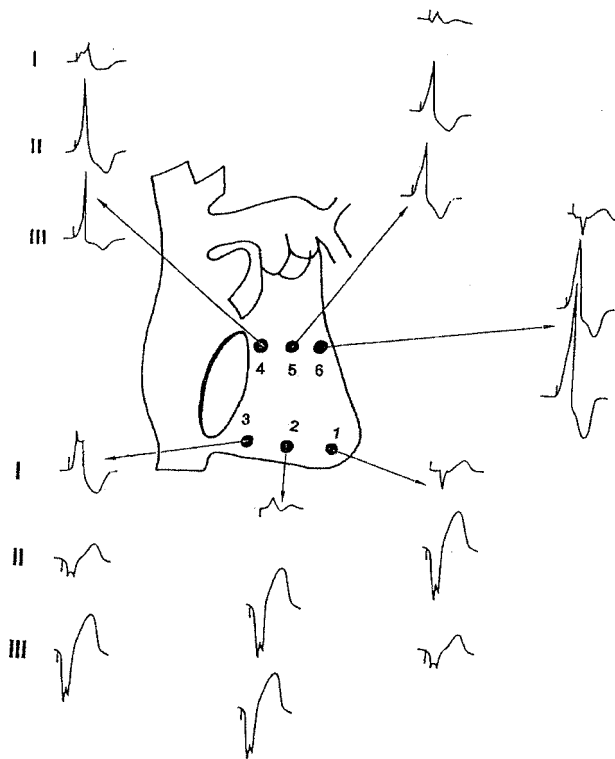
Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της *φαρμακευτικής* θεραπείας βασίζεται στα αποτελέσματα της ΗΚΓγραφικής καταγραφής με τη μέθοδο Holter, της δοκιμασίας κόπωσης και της προγραμματισμένης ηλεκτρικής διέγερσης (ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης). Πα' όλα αυτά, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί σε μια τέτοια εκτίμηση επειδή η ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας εμφανίζει εξαιρετικά σημαντικές επι-

δράσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, που έχουν σαν αποτέλεσμα τη φτωχή αναπαγωγιμότητα της αρρυθμίας μέρα με τη μέρα. Ευτυχώς, η ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας ανταποκρίνεται καλά στην αντιαρρυθμική φαρμακευτική θεραπεία, κάτι που δεν γίνεται στην ΚΤ που παρατηρείται στην οργανική καρδιοπάθεια. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας ανταποκρίνεται σε όλες τις κατηγορίες των αντιαρρυθμικών φαρμάκων.

Η πρώτη επιλογή αντιαρρυθμικής θεραπείας είναι συνήθως οι β-αποκλειστές. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι αποτελεσματικά στο 25% έως 50% των περιπτώσεων και συνήθως είναι καλώς ανεκτά. Οι αποκλειστές των διαύλων Ca^{++} είναι αποτελεσματικοί στο 25% έως 30%, ενώ η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα. Συνδυασμός β-αποκλειστών και αποκλειστών των διαύλων Ca^{++} έχει χρησιμοποιηθεί με καλύτερα αποτελέσματα. Τα αντιαρρυθμικά της κατηγορίας I είναι επίσης αποτελεσματικά στην ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Τα φάρμακα κατηγορίας IA όπως η προκαϊναμίδη και η κινιδίνη, και της κατηγορίας IC όπως η φλεκαϊνίδη και η ενκαϊνίδη είναι αποτελεσματικά στο 25% έως 50% των ασθενών. Τα φάρμακα της κατηγορίας III, όπως η σοταλόλη και η αμιωδαρόνη, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στο 50% των ασθενών (7,12,14,16). Η οξεία διακοπή της ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας μπορεί να επιτευχθεί με αρκετούς τρόπους. Πρώτος χειρισμός είναι η αύξηση του παρασυμπαθητικού τόνου με χειρισμούς Valsalva ή με μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου. Εάν δεν είναι αποτελεσματικοί, χορηγείται ενδοφλεβίως (6-24 mg) αδενοσίνη. Εναλλακτικά χορηγείται βεραπαμίλη σε δόση 10 mg για 60 sec, η οποία έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στο 75% των ασθενών σε 1 έως 2 λεπτά μετά την bolus χορήγηση. Η ξυλοκαΐνη μπορεί επίσης να αποδειχθεί αποτελεσματική (8,17-20).

Τα ιδιαίτερα ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά της ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας κάνουν τον τύπο αυτόν της αρρυθμίας εύκολα προσιτή σε *κατάλυση (ablation)* διαμέσου καθετήρα. Η εστία της ταχυκαρδίας είναι καλά περιγεγραμμένη, και συνήθως εντοπίζεται σε προσιτή με τον καθετήρα περιοχή. Το ΗΚΓ 12 απαγωγών στη διάρκεια της ΚΤ μπορεί να δώσει μια πρώτη προσέγγιση της θέσης επιτυχούς κατάλυσης στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας (21). Στην πρόσθια λοξή προβολή (RAO), πρόσθια διαφραγματική θέση υποδηλώνεται από την ύπαρξη κύματος Q στην απαγωγή 1, ενώ οπίσθια διαφραγματική θέση υποδηλώνεται από την ύπαρξη κύματος

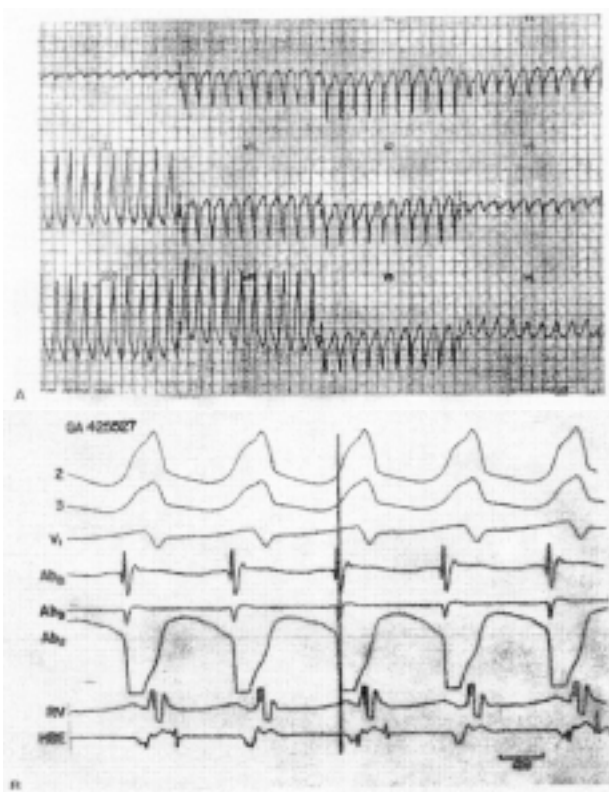
R στην απαγωγή 1 (Εικόνα 2) (21,22). Ωστόσο, άλλα δεδομένα δείχνουν ότι η πολικότητα του συμπλέγματος QRS στην απαγωγή 1 μπορεί να αντανakλά εν μέρει την κατεύθυνση της καρδιάς όσον αφορά τον οριζόντιο ή τον κάθετο άξονα. Επειδή στη διάρκεια της ταχυκαρδίας ο άξονας μετατοπίζεται προς τα δεξιά κατά 35° , ένας ασθενής με οριζόντιο άξονα του QRS στο φλεβοκομβικό ρυθμό, πιθανότατα θα εμφανίσει θετική πολικότητα του QRS στην απαγωγή 1 στη διάρκεια της ταχυκαρδίας. Παρομοίως, ο ασθενής με κάθετο άξονα επί φλεβοκομβικού ρυθμού θα αναπτύξει αρνητική απόκλιση στην απαγωγή 1 στη διάρκεια της ταχυκαρδίας (23). Η ζώνη μεταπτώσεως του κύματος R στις προκάρδιες απαγωγές στην ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας γίνεται στις απαγωγές $V_2 - V_4$ και γίνεται νωρίτερα όσο η θέση προέλευσης είναι πιο πάνω στο χώρο εξόδου κατά μήκος του διαφράγματος. Απότομη μετάπτωση από τη V_1 στη V_2 δείχνει ότι η θέση προέλευσης



Εικόνα 2. Στην πρόσθια λοξή προβολή (RAO), πρόσθια διαφραγματική θέση υποδηλώνεται από την ύπαρξη κύματος Q στην απαγωγή 1 (θέση 6), ενώ οπίσθια διαφραγματική θέση υποδηλώνεται από την ύπαρξη κύματος R στην απαγωγή 1 (θέση 4). Από τη βιβλιογραφική παραπομπή 21 (Κάππος ΚΓ και συν).

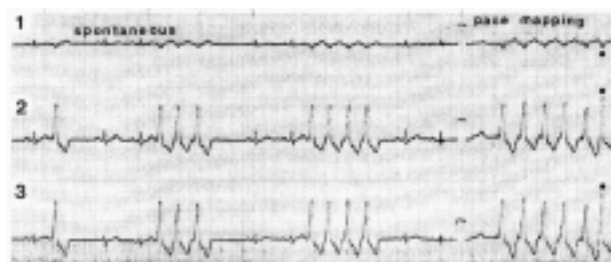
είναι αμέσως κάτω από τη βαλβίδα της πνευμονικής, ή πιο σπάνια είναι στην αριστερή πλευρά του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (22).

Οι τεχνικές προσδιορισμού της θέσης της πρωιμότερης διέγερσης βασίζονται κυρίως στη διπολική χαρτογράφηση διέγερσης (bipolar activation mapping) και στη χαρτογράφηση με βηματοδότηση (pace mapping), ενώ χρήσιμη είναι και η καταγραφή μονοπολικών ηλεκτρογραμμάτων (24). Γενικά, θέσεις επιτυχούς κατάλυσης είναι εκείνες που εμφανίζουν χρόνους διέγερσης 15 ms έως 45 ms πριν την έναρξη του πρωιμότερου QRS επιφανείας. Τελικά όμως, αυτές δεν διαφέρουν ουσιαστικά από τις θέσεις ανεπιτυχούς κατάλυσης (25). Τα διπολικά ηλεκτρογράμματα στις θέσεις επιτυχούς κατάλυσης είναι καλώς περιγεγραμμένα και δεν εμφανίζουν κατακερματισμό ή μέσο-διαστολικά δυναμικά στη διάρκεια της ταχυκαρδίας (Εικόνα 3). Οι μονοπολικές καταγραφές έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στην εντόπιση της πρωιμότερης θέσης της διέγερσης για πολλούς τύπους αρρυθμιών. Αυτό αναφέρεται στη χαρακτηριστική αρνητική αρχική απόκλιση που καταγράφεται σε μία μονοπολική καταγραφή στη θέση της πρωιμότερης διέγερσης. Η ακρίβεια αυτής της τεχνικής όταν εφαρμόζεται στη δεξιά κοιλία είναι αμφίβολη, επειδή η ύπαρξη αρχικής αρνητικής απόκλισης έχει καταγραφεί μέχρι και 11 mm από τη θέση προέλευσης των εκτακτοσυστολών της δεξιάς κοιλίας (24). Η χαρτογράφηση με βηματοδότηση έχει αποδειχθεί πιο χρήσιμη στον προσδιορισμό της θέσης επιτυχούς κατάλυσης σε σχέση με τη χαρτογράφηση διέγερσης. Η βηματοδότηση εφαρμόζεται μονοπολικά ή διπολικά (με κλειστό δίπολο \square 5 mm) με διπλάσιο του διαστολικού ουδού, ώστε να μειώνεται η πιθανότητα απομακρυσμένης βηματοδότησης. Η χαρτογράφηση με βηματοδότηση εφαρμόζεται επί φλεβοκομβικού ρυθμού σε μήκος κύκλου ίδιο με εκείνο της αυτόχθονης ή προκλητής ΚΤ (Εικόνες 4, 5, 6). Η ομοιότητα των λαμβανομένων ΗΚΓ συγκρίνονται λεπτομερώς με εκείνα της αυτόχθονης ΚΤ, ακόμη και για εντομές στο QRS σύμπλεγμα ή τη σχέση R/S. Ιδανικό θεωρείται η επίτευξη όμοιου ΗΚΓ σε 12 από τις 12 απαγωγές, αλλά και 11 στις 12 απαγωγές είναι αποδεκτό (26). Η τοποθέτηση του καθετήρα της κατάλυσης διευκολύνεται τοποθετώντας τον αρχικά μέσα στην πνευμονική αρτηρία, έλκοντάς τον στη συνέχεια μέσα στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας ακριβώς κάτω από τη βαλβίδα της πνευμονικής. Η θέση αυτή επιβεβαιώνεται με την εμφάνιση του τοπικού ενδοκαρδιακού ηλεκτρογραμματος, και με τη βηματοδοτική σύλληψη με ουδό μικρότερο των 4 mA. Στη συνέχεια με την εφαρμογή ροπής επί του καθετήρα μπορεί να χαρ-

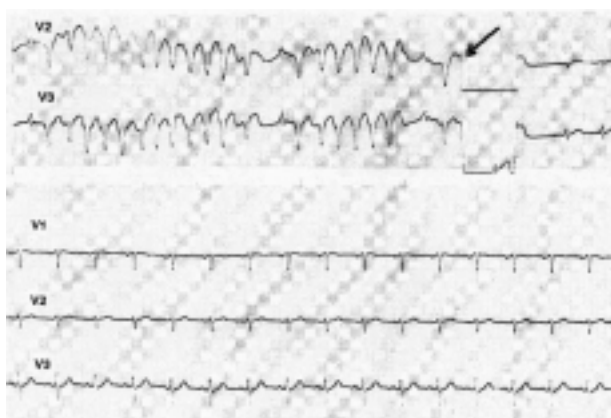


Εικόνα 3. Κοιλιακή ταχυκαρδία του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας. **A:** ΗΚΓ 12 απαγωγών που δείχνει τυπικό αριστερό σκελικό αποκλεισμό με δεξιά απόκλιση του άξονα. **B:** Ηλεκτρογράμματα στη θέση επιτυχούς κατάλυσης. Τόσο τα μονοπολικά όσο και τα διπολικά ηλεκτρογράμματα δεν είναι κατακερματισμένα. Η κοιλιακή διέγερση προηγείται της έναρξης του QRS επιφανείας (κάθετη γραμμή) κατά 10-20 ms. Ab_B = διπολικό ηλεκτρόγραμμα από τον καθετήρα της κατάλυσης. Ab_U = μονοπολικό ηλεκτρόγραμμα από τον καθετήρα της κατάλυσης. RV, HBE= ηλεκτρογράμματα δεξιάς κοιλίας και δεματίου His, αντίστοιχα.

τογραφηθεί όλος ο χώρος εξόδου της δεξιάς κοιλίας (Εικόνα 6). Πρόσφατη τεχνική είναι η χαρτογράφηση υπό την καθοδήγηση της ενδοκαρδιακής υπερηχοκαρδιογραφίας. Οι περισσότερες θέσεις επιτυχούς κατάλυσης εντοπίζονται στη διαφραγματική περιοχή του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας, συνήθως αμέσως κάτω από τη βαλβίδα της πνευμονικής. Η ΚΤ μπορεί επίσης να προέρχεται από τη συμβολή του διαφράγματος με το ελεύθερο τοίχωμα του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας (26). Τα ποσοστά επιτυχίας ανέρχονται στο 90% των περιπτώσεων (4). Αν και οι επιπλοκές είναι σπάνιες, στο 2% των ασθενών έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη νέου RBBB, ενώ έχει ανα-



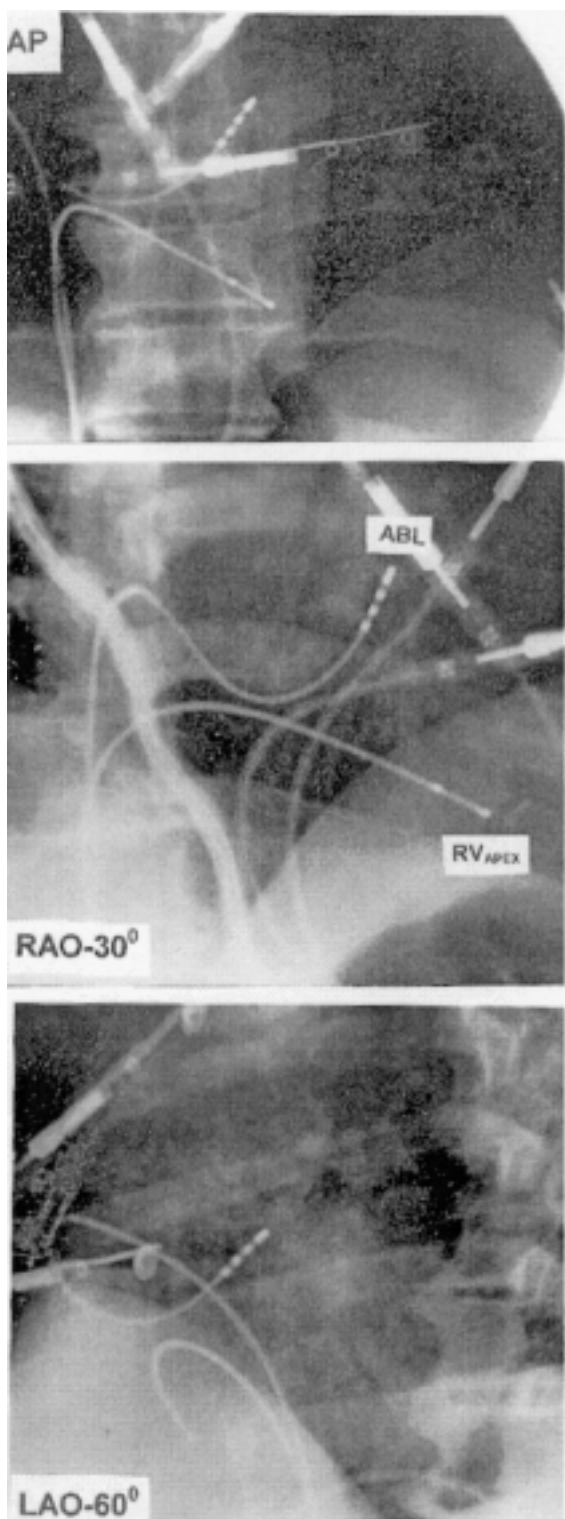
Εικόνα 4. Χαρτογράφηση με βηματοδότηση (pace mapping) στη θέση επιτυχούς κατάλυσης επαναλαμβανόμενης μονόμορφης ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας (θέση 6 – βλέπε εικόνα 2). Παρατηρείται πανομοιότυπη εμφάνιση των QRS συμπλεγμάτων στη διάρκεια της βηματοδότησης (pace mapping) με εκείνα του αυτόχθονου ρυθμού (spontaneous) στις απαγωγές 1, 2 και 3. Από τη βιβλιογραφική παραπομπή 6 (Κάππος ΚΤ και συν).



Εικόνα 5. Επιτυχής κατάλυση του ασθενούς της εικόνας 4. Η καταγραφή είναι συνεχόμενη. Χρηγήνη ενέργειας (βέλος) σχεδόν υπό εμμένουσα ΚΤ συνοδεύεται από άμεση εξαφάνιση κάθε έκτοπης κοιλιακής δραστηριότητας.

φερθεί και θάνατος λόγω διάτρησης του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας (25).

Τέλος, ορισμένα θέματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αναφορικά με την κατάλυση της ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας: 1) Η θέση προέλευσης να βρίσκεται σε βαθιά στρώματα μέσα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, κάτι μπορεί να εμφανιστεί με “εντομή” του QRS συμπλέγματος στη διάρκεια της ΚΤ. Σε τέτοια περίπτωση, τόσο η δεξιά όσο και η αριστερή προσπέλαση μπορεί να είναι ανεπιτυχής, ενώ αποτελεσματική μπορεί να είναι η ταυτόχρονη



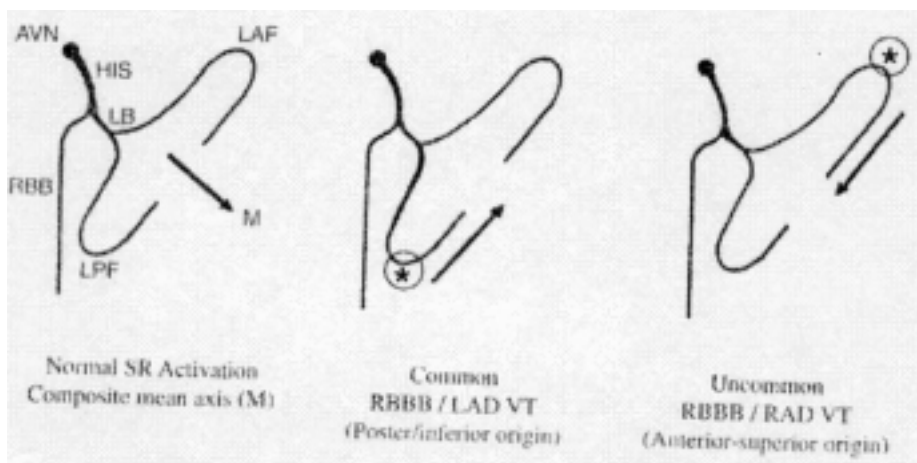
Εικόνα 6. Τρεις κλασικές ακτινοσκοπικές προβολές στη θέση επιτυχούς κατάλυσης του ασθενούς των εικόνων 4 και 5. ABL= ο καθετήρας της κατάλυσης, RV_{APEX}= καθετήρας στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Από τη βιβλιογραφική παραπομπή 6 (Κάππος ΚΓ και συν).

χορήγηση ενέργειας από τη δεξιά πλευρά (ως κάθοδος) και την αριστερή πλευρά (ως άνοδος). 2) Η κατάλυση του χώρου εξόδου μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια σε παιδιά και εφήβους. 3) Έχουν, τέλος, παρατηρηθεί ελαφρές μεταβολές της μορφολογίας του QRS συμπλέγματος στη διάρκεια της ΚΤ. Αυτό έχει αποδοθεί είτε στην ύπαρξη πολλαπλών εξόδων μιας συγκεκριμένης εστίας (<0,5 x 0,5 cm), ή σε πολλαπλές εξόδους μιας πιο διάχυτης εστίας (2.0 x 2.0 cm). Η τελευταία περίπτωση φαίνεται να ευθύνεται για το ότι μερικές φορές απαιτούνται πολλαπλές χορηγήσεις ενέργειας σε γειτονικές περιοχές μέχρι να επιτευχθεί κατάλυση της αρρυθμογόνου εστίας (27).

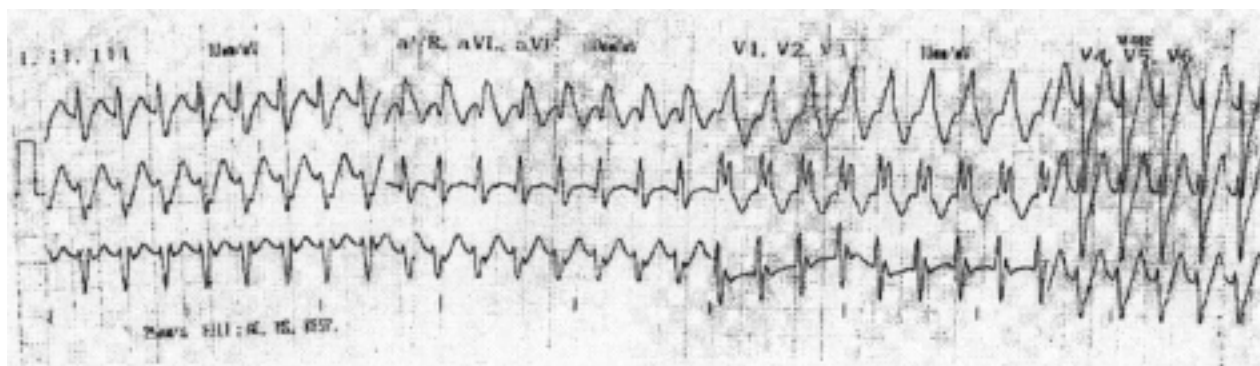
Ιδιοπαθής Αριστερή Κοιλιακή Ταχυκαρδία

Ο πιο συνήθης τύπος ιδιοπαθούς αριστερής ΚΤ είναι η *ευαίσθητη στη βεραπαμίλη δεσμιδική κοιλιακή ταχυκαρδία*. Η ταχυκαρδία αυτή προέρχεται από την περιοχή της οπίσθιας δεσμίδας του αριστερού σκέλους (Εικόνα 7) και έχει χαρακτηριστική μορφολογία αποκλεισμού του δεξιού σκέλους με αριστερή απόκλιση του άξονα (RBBB + LAD). Ο τύπος αυτός της ταχυκαρδίας, ως ΗΚΓραφική οντότητα, περιγράφηκε το 1979 από τον Zipes και συνεργάτες (30), οι οποίοι προσδιόρισαν τη χαρακτηριστική διαγνωστική τριάδα: 1) πρόκληση με κολπική βηματοδότηση, 2) μορφολογία αποκλεισμού του δεξιού σκέλους με αριστερή απόκλιση του άξονα (RBBB + LAD), 3) εμφάνιση σε ασθενείς χωρίς οργανική καρδιοπάθεια. Το 1981 ο Belhassen και συνεργάτες (31) ήταν οι πρώτοι που έδειξαν την ευαισθησία της ταχυκαρδίας στη βεραπαμίλη, που αποτελεί και το 4^ο χαρακτηριστικό αυτής της ΚΤ (Εικόνα 8).

Η δεσμιδική ταχυκαρδία συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 15 και 40 ετών (με όρια 7 έως 65 έτη), ενώ περίπου το 60% έως 80% των ασθενών είναι άνδρες. Το ΗΚΓ ηρεμίας των περισσότερων ασθενών δεν παρουσιάζει καμία ανωμαλία, αλλά μη ειδικές αλλοιώσεις του κύματος T στις κατώτεροπλάγιες απαγωγές μπορεί να εμφανιστούν μετά τη διακοπή της ταχυκαρδίας (32). Η στεφανιογραφία και η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογικά. Τα συμπτώματα στη διάρκεια της ταχυκαρδίας περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών, ζάλη, προσυγκοπτικά επεισόδια, και συγκοπή. Η ένδο-δεσμιδική ταχυκαρδία μπορεί να είναι ακατάπαυστη και μπορεί να αποτελέσει αιτία αναστρέψιμης μυοκαρδιοπάθειας προκαλούμενης από ταχυκαρδία (TIC – Tachycardia Induced Cardiomyopathy) (32). Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος δεν συνοδεύει, συνήθως, αυτόν τον τύπο της ταχυκαρδίας, αν και έχουν πε-



Εικόνα 7. Ιδιοπαθής αριστερή κοιλιακή ταχυκαρδία. AVN = κολποκοιλιακός κόμβος, HIS = δεμάτιο του His, LAF = αριστερή πρόσθια δεσμίδα, LAD = αριστερή απόκλιση του άξονα, LPF = αριστερή οπίσθια δεσμίδα, RAD = δεξιά απόκλιση του άξονα, RBBB = δεξιός σκελικός αποκλεισμός, SR = φλεβοκομβικός ρυθμός, VT = κοιλιακή ταχυκαρδία.

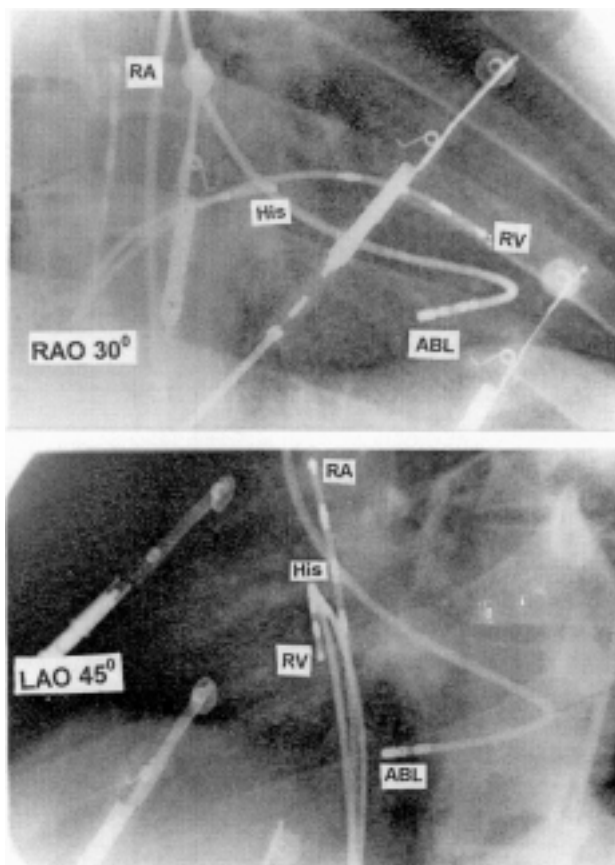


Εικόνα 8. Ιδιοπαθής αριστερή κοιλιακή ταχυκαρδία. Παρατηρείται μορφολογία δεξιού σκελικού αποκλεισμού (RBBB) με αριστερή απόκλιση του άξονα (LAD). Φαίνονται όλα τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ΚΤ (μονοφασικό R στην V₁, R/S < 1 στην V₆), ενώ δεν φαίνεται κολποκοιλιακός διαχωρισμός (σύνηθες για τον τύπο αυτό της ταχυκαρδίας)

ριγραφεί και τέτοιες περιπτώσεις. Η ένδο-δεσμιδική ΚΤ αρχικά περιγράφηκε ότι συμβαίνει κυρίως σε ηρεμία, αλλά τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί η ευαισθησία της ταχυκαρδίας στην κατεχολαμιναιμική διέγερση (π.χ., κόπωση ή μετά την κόπωση) ή μετά από έντονη συναισθηματική καταπόνηση (33). Απεικόνιση της συμπαθητικής καρδιακής νεύρωσης με ¹²³I-MIBG σε ασθενείς με δεσμιδική ταχυκαρδία είναι συνήθως φυσιολογική, ενδεικτικό του ότι η τοπική μυοκαρδιακή απονεύρωση δεν είναι υπεύθυνη για την ευαισθησία στις κατεχολαμίνες στον τύπο αυτόν της ταχυκαρδίας (34).

Η ΚΤ στο 90% έως 95% των περιπτώσεων εμφα-

νίζεται με μορφολογία δεξιού σκελικού αποκλεισμού με αριστερό άξονα (RBBB + LAD), ενδεικτικό του ότι η θέση προέλευσης είναι η οπίσθια δεσμίδα του αριστερού σκέλους, πλησίον του κατώτερο-οπίσθιου τμήματος της αριστερής πλευράς του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (Εικόνα 9). Η ΚΤ που προέρχεται από την πρόσθια-κορυφαία περιοχή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος μπορεί να έχει δεξιό άξονα. Στους υπόλοιπους ασθενείς που έχουν ΚΤ με RBBB + RAD, η ΚΤ προέρχεται από την περιοχή πρόσθιας δεσμίδας του αριστερού σκέλους (Εικόνα 10), κοντά στην περιοχή του πρόσθιου-ανώτερου τμήματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (35).



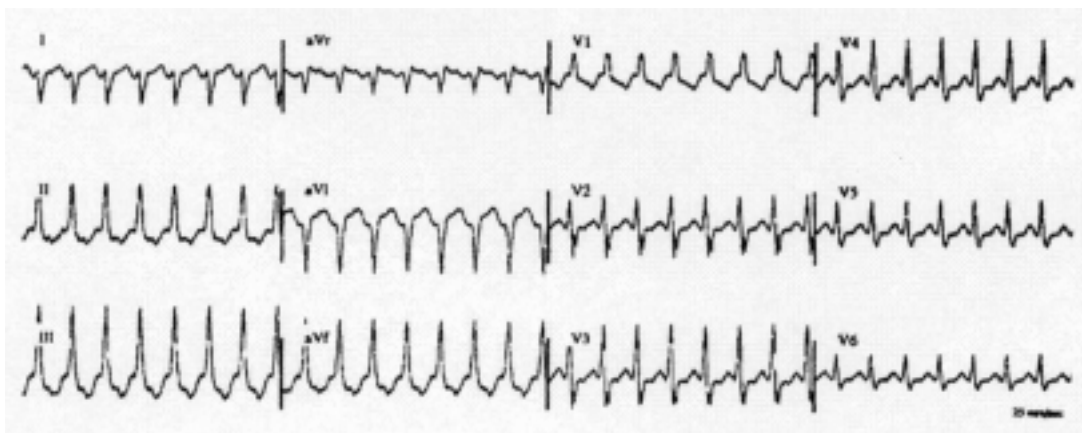
Εικόνα 9. Θέση επιτυχούς κατάλυσης του ασθενούς της εικόνας 8 (ιδία περίπτωση). Ο καθετήρας της κατάλυσης βρίσκεται στο κατώτερο-οπίσθιο τμήμα της αριστερής πλευράς του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Καθετήρες υπάρχουν επίσης στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας (RV), στο δεμάτιο του His (His), και στο δεξιό άνω κόλπο (RA), ενώ δείχνονται η δεξιά πρόσθια λοξή προβολή στις 30° (RAO 30°) και αριστερή πρόσθια λοξή προβολή στις 45° (LAO 45°).

Το ανατομικό υπόστρωμα της ιδιοπαθούς αριστερής ΚΤ έχει προκαλέσει σημαντικό ενδιαφέρον. Ενδοκαρδιακή χαρτογράφηση διέγερσης στη διάρκεια της ταχυκαρδίας προσδιορίζει τη θέση της πρωιμότερης στην περιοχή του οπίσθιο-κατώτερου τμήματος της αριστερής πλευράς του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Τα ευρήματα αυτά, μαζί με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του QRS συμπλέγματος στη διάρκεια της ΚΤ και το βραχύ VH ανάδρομο διάστημα, δείχνουν ότι η θέση προέλευσης είναι η οπίσθια δεσμίδα του αριστερού σκέλους. Άλλες ενδείξεις συνηγορούν ότι η θέση προέλευσης είναι στο δίκτυο των ινών Purkinje της οπίσθιας δεσμίδας του αριστε-

ρού σκέλους. Ο Nakagawa και συν. (36) κατέγραψαν υψηλής συχνότητας δυναμικά που προηγούνται της θέσης πρωιμότερης διέγερσης στη διάρκεια της ΚΤ και του φλεβοκομβικού ρυθμού. Τα δυναμικά αυτά θεωρείται ότι αντανakλούν τη διέγερση των ινών Purkinje και καταγράφονται στο οπίσθιο 1/3 του αριστερού μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Επιτυχής κατάλυση επιτυγχάνεται στις θέσεις εκείνες όπου το δυναμικό Purkinje καταγράφεται 30 έως 45 ms πριν την έναρξη του QRS της ΚΤ (Εικόνα 11). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΚΤ μπορεί να προέρχεται από έναν ψευδο-τένοντα ή ινομυώδη δεσμίδα (Εικόνα 12) που εκτείνεται από το οπίσθιο-κατώτερο τμήμα της αριστερής κοιλίας προς τη βασική μοίρα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (37,38). Χειρουργική αφαίρεση του ψευδο-τένοντα με Laser (39), ή χειρουργική αφαίρεση και κρυοπηξία (cry ablation) της γειτονικής περιοχής του μυοκαρδίου (40), ή κατάλυση διαμέσου καθετήρα με υψίσυχο εναλλασσόμενο ρεύμα εξαφανίζει την ταχυκαρδία. Η δική μας ομάδα περιέγραψε εξαφάνιση της ταχυκαρδίας χωρίς να χορηγηθεί ενέργεια, αλλά μόνο με το χειρισμό του καθετήρα, που αποδόθηκε σε διατομή της υπεύθυνης τενόντιας χορδής (41).

Αναφορικά με το μηχανισμό της ιδιοπαθούς αριστερής κοιλιακής ταχυκαρδίας, υπήρξε μία διαφωνία εάν πρόκειται για μηχανισμό επανεισόδου ή πυροδοτούμενη δραστηριότητα. Τελευταία δεδομένα δείχνουν ξεκάθαρα ότι πρόκειται για μηχανισμό επανεισόδου (Εικόνες 13 και 14) (41-43). Η ενδοδεσμιδική ταχυκαρδία επανεισόδου έχει ένα χαρακτηριστικό ηλεκτροφαρμακολογικό προφίλ. Ανταποκρίνεται στη χορήγηση βεραπαμίλης, αλλά σε αντίθεση με την ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας, η αδενοσίνη και οι χειρισμοί Valsalva δεν έχουν καμιά επίδραση στον τύπο αυτόν της ΚΤ. Αυτά δείχνουν ότι, παρόλο που τα υποστρώματα και των δύο ταχυκαρδιών εξαρτώνται από το Ca^{++} , ο ιστός του κυκλώματος επανεισόδου στη δεσμιδική ΚΤ φαίνεται να εξαρτάται κυρίως από το βραδύ δίαυλο εισόδου στις μερικές εκπολωμένες ίνες Purkinje. Αντίθετα, η ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας που οφείλεται σε πυροδοτούμενη δραστηριότητα εξαρτάται από την υπερφόρτωση του ενδοκυττάριου Ca^{++} η οποία επιτυγχάνεται διαμέσου του κυκλικού AMP και της αυξημένης αγωγιμότητας των διαύλων Ca^{++} .

Θεραπεία: Αν και είναι πλέον καθιερωμένο το ότι η οξεία θεραπεία της δεσμιδικής ταχυκαρδίας με ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης είναι αποτελεσματική, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της χρόνιας φαρμακευτικής θεραπείας με βεραπαμίλη. Η συνήθης δόση είναι



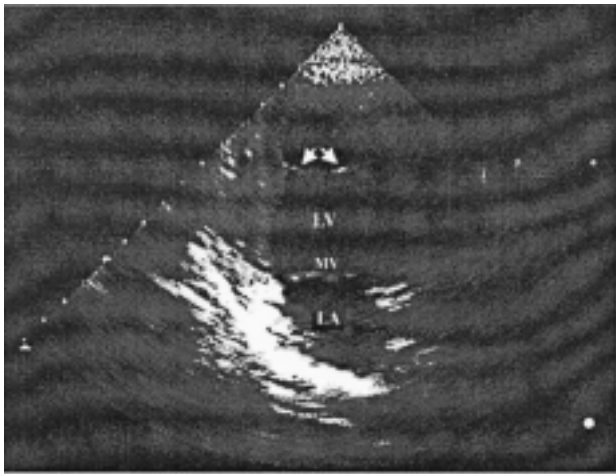
Εικόνα 10. ΗΚΓ 12 απαγωγών κοιλιακής ταχυκαρδίας του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας. Παρατηρείται μορφολογία δεξιού σκελικού αποκλεισμού (RBBB) με δεξιά απόκλιση του άξονα (RAD, inferior axis). Η μορφολογία αυτή τη διακρίνει από εκείνη του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας.



Εικόνα 11. Ιδιοπαθής αριστερή κοιλιακή ταχυκαρδία (δεσμιδική). Οι καταγραφές δείχνουν 4 ΗΚΓραφικές απαγωγές (I, aVF, V₁, V₆), δύο καταγραφές του δεματίου του His (Distal His, Prox His) και δύο καταγραφές από τον καθετήρα της κατάλυσης (LV₁₋₂ distal, LV₃₋₄ proximal) σε φλεβοκομβικό ρυθμό (αριστερά) και στη διάρκεια ΚΤ (δεξιά). Και στις δύο περιπτώσεις καταγράφεται ένα καλά σχηματισμένο δυναμικό (F), το οποίο προηγείται ενός εκάστου QRS της ΚΤ και έπεται του His επί φλεβοκομβικού ρυθμού, ενώ το διάστημα F-V είναι πανομοιότυπο και στις δύο περιπτώσεις.

160 έως 320 mg/24ωρο μπορεί να αμβλύνει τα συμπτώματα, αλλά όχι σε πολυσυμπτωματικούς ασθενείς. Ασθενείς με δεσμιδική ΚΤ που συνοδεύεται από προ-συγκοπτικά ή συγκοπτικά επεισόδια, σε εκείνους

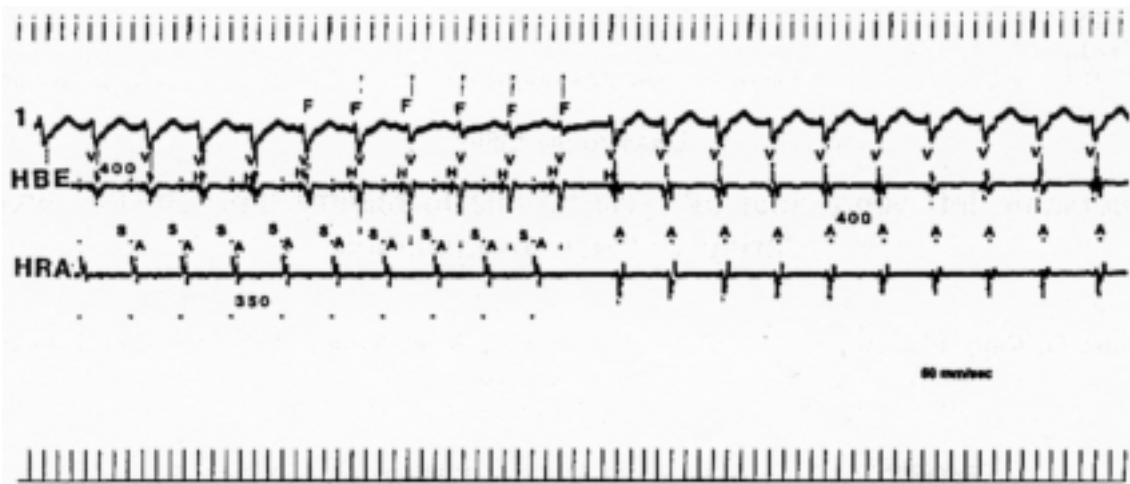
με υποτροπιάζουσα εμμένουσα ΚΤ, ή ασθενείς που δεν ανέχονται ή δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία είναι υποψήφιοι για κατάλυση διαμέσου καθετήρα. Τα αποτελέσματα της κατάλυσης



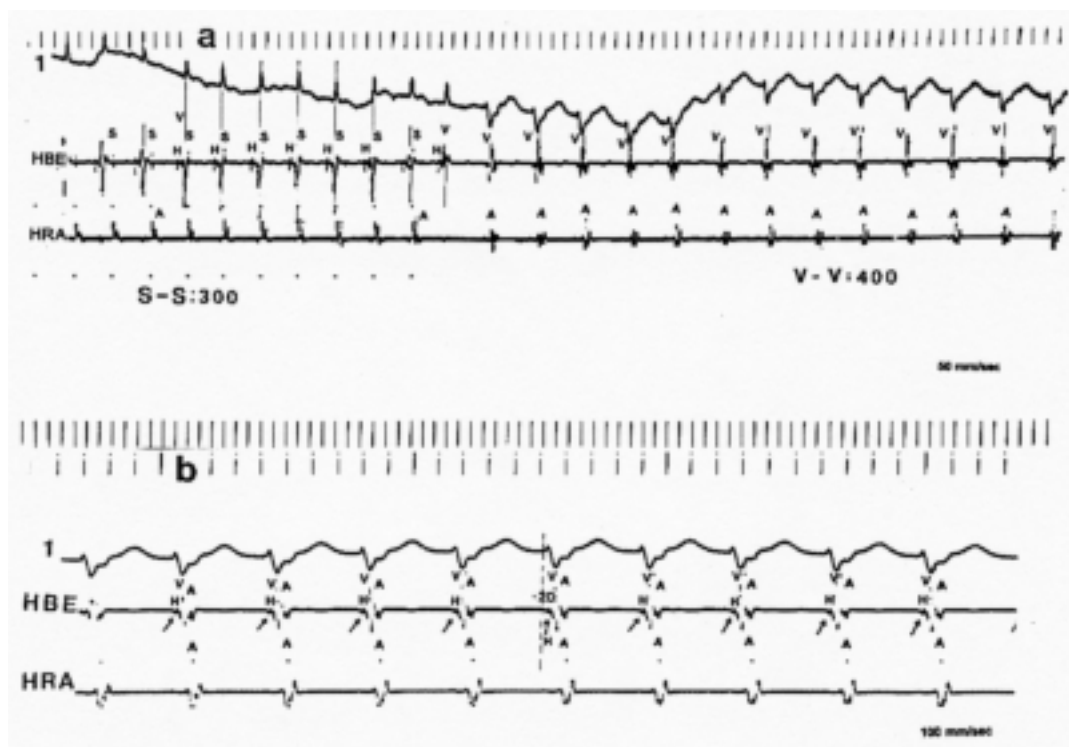
Εικόνα 12. Ψευδο-τένοντας στην αριστερή κοιλία και ιδιοπαθής αριστερή κοιλιακή ταχυκαρδία. Κορυφαία λήψη υπερηχοκαρδιογραφήματος τεσσάρων κοιλοτήτων που δείχνει ψευδο-τένοντα (βέλη) στην κορυφή της αριστερής κοιλίας με τη διαφραγματική και πλαγία κατάφυση (έκφυση). LV = αριστερή κοιλία, MV = μιτροειδής βαλβίδα, LA = αριστερός κόλπος. (Ευγενική προσφορά από τη ιδιωτική συλλογή του Α. Κρανίδη)

με υψίσυχο εναλλασσόμενο ρεύμα (radiofrequency ablation) στην ομάδα αυτή των ασθενών είναι εφάμιλλα με εκείνα της ΚΤ του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Από τις πολλές βιβλιογραφικές αναφορές τα αποτελέσματα ανέρχονται στο 88%, ενώ έχουν περιγραφεί και επιπλοκές. Οι επιπλοκές που έχουν περιγραφεί, αν και σπάνιες, είναι ανεπάρκεια της μιτροειδούς που οφείλεται σε παγίδευση του καθετήρα της κατάλυσης μέσα στις χορδές που οδηγεί σε σκίσιμο χορδής γλωκίνας της μιτροειδούς, ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας που προφανώς αναπτύσσεται λόγω της ανάδρομης αορτικής προσπέλασης που χρησιμοποιείται στην κατάλυση.

Πολλές στρατηγικές έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να προσδιοριστεί η θέση επιτυχούς κατάλυσης. Αρχικά χρησιμοποιείται η χαρτογράφηση διέγερσης και η χαρτογράφηση με βηματοδότηση. Κριτήρια θεωρούνται η επίτευξη όμοιου ΗΚΓ 12 απαγωγών της ταχυκαρδίας με εκείνο που επιτυγχάνεται με τη βηματοδότηση στο ίδιο μήκος κύκλου της ταχυκαρδίας (Εικόνα 15), ενώ η τοπική κοιλιακή διέγερση θα πρέπει να προηγείται κατά 30 ms τουλάχιστον της έναρξης του QRS επιφανείας (Εικόνα 16) (25,44). Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις ενώ επι-



Εικόνα 13. Ιδιοπαθής αριστερή κοιλιακή ταχυκαρδία: Απόδειξη μηχανισμού επανεισόδου ως του υπεύθυνου μηχανισμού της ΚΤ. Συνεχής κοιλιακή βηματοδότηση με μήκος κύκλου κοιλιακής βηματοδότησης 350 ms στη διάρκεια της ΚΤ (V-V = 400 ms). Φαίνεται η σύλληψη του κόλπου, η προοδευτική εμφάνιση συστολών από συγχώνευση (F), ο διαχωρισμός του δυναμικού His από την κοιλιακή εκπόλωση (V) χωρίς μεταβολή του μήκους κύκλου της ΚΤ (ενδεικτικό ότι το κύκλωμα της ταχυκαρδίας δεν περιλαμβάνει το δεμάτιο His), και η επανεμφάνιση της ίδιας ταχυκαρδίας μετά τη διακοπή της κοιλιακής βηματοδότησης. 1 = ΗΚΓραφική απαγωγή 1, HRA = δεξιός άνω κόλπος, HBE = ηλεκτρόγραμμα του δεματίου του His, A, H, V = ηλεκτρογράμματα δεξιού κόλπου, δεματίου του His και δεξιάς κοιλίας, αντίστοιχα. Αριθμοί σε msec, ταχύτητα εγγραφής 50 mm/sec (από τη βιβλιογραφική παραπομπή 41 – Karros KG et al).

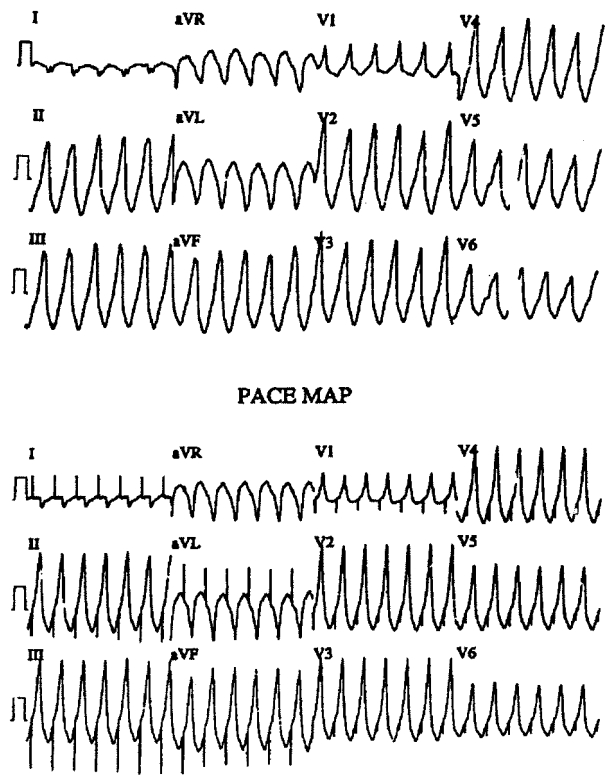


Εικόνα 14. Παράσυση ιδιοπαθούς κοιλιακής ταχυκαρδίας (entrainment) με κολλική βηματοδότηση (a). Κολλική βηματοδότηση σε υπερκέρραση ρυθμού (S-S = 300 ms) οδηγεί σε πλήρη σύλληψη του κόλπου και αγωγή στις κοιλίες 1:1. Απότομη διακοπή της κολλικής βηματοδότησης οδηγεί σε επανεμφάνιση της ΚΤ με το ίδιο μήκος κύκλου (V-V = 400 ms). Διαπιστώνεται (b) η ύπαρξη His πριν από κάθε QRS της ΚΤ σε τιμή μικρότερη από εκείνη επί φλεβοκομβικού ρυθμού (H-V = -20 ms). Σύμβολα και αριθμοί όπως στην εικόνα 13 (Από τη βιβλιογραφική παραπομπή 41 – Karpos KG et al).

τυγχάνεται εξαιρετικό ταίριασμα μεταξύ της ΚΤ και του ΗΚΓ που λαμβάνεται με τη βηματοδότηση (pace map) σε ορισμένες θέσεις, δεν επιτυγχάνεται κατάλυση της ΚΤ. Μια εξήγηση γι' αυτό μπορεί να είναι το ότι στη διάρκεια της βηματοδότησης μπορεί να βηματοδοτείται το δίκτυο των ινών Purkinje της οπίσθιας δεσμίδας, οι οποίες δεν αποτελούν όλες τμήμα του κυκλώματος επανεισόδου. Διέγερση των συνιστωσών του δικτύου των ινών Purkinje σε περιοχή που δεν είναι μέρος του κυκλώματος επανεισόδου μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κοιλιακή διέγερση παρόμοια με εκείνη που συμβαίνει στη διάρκεια της ΚΤ, αφού η θέση εξόδου μπορεί να είναι η ίδια.

Ορισμένοι ερευνητές έχουν δώσει έμφαση στη σημασία της καταγραφής ενός βραχέος, υψηλής συχνότητας δυναμικού το οποίο προηγείται της πρωιμότερης κοιλιακής διέγερσης στην περιοχή της οπίσθιας δεσμίδας του αριστερού σκέλους (36). Επειδή το δυναμικό αυτό υπάρχει και επί φλεβοκομβικού ρυθμού και προηγείται της κοιλιακής διέγερσης, θεωρείται ότι

αναπαριστά τη διέγερση της οπίσθιας δεσμίδας του αριστερού σκέλους (Εικόνα 17). Το δυναμικό αυτό καταγράφεται σε μία περιοχή 2 έως 3 cm² στην οπίσθια επιφάνεια του αριστερού μεσοκοιλιακού διαφράγματος, 25% έως 30% της απόστασης μεταξύ κορυφής και βάσης. Βηματοδότηση από τη θέση καταγραφής του δυναμικού υψηλής συχνότητας έχει σαν αποτέλεσμα το διάστημα μεταξύ βηματοδοτικού ερεθίσματος – QRS, να είναι πανομοιότυπο με το διάστημα υψηλής συχνότητας δυναμικού – QRS στη διάρκεια της ΚΤ. Υψίσυχο εναλλασσόμενο ρεύμα χορηγούμενο στην πρωιμότερη (30 έως 40 msec πριν την έναρξη του QRS επιφανείας) υψηλής συχνότητας προσυστολική διέγερση (δυναμικό Purkinje) τερματίζει την ταχυκαρδία και δεν επανεισάγεται (36). Κατάλυση στη θέση του πρωιμότερου δυναμικού Purkinje θεωρείται πιο καθοριστικό σημείο επιτυχούς κατάλυσης σε σχέση με τη θέση της πρωιμότερης κοιλιακής διέγερσης.

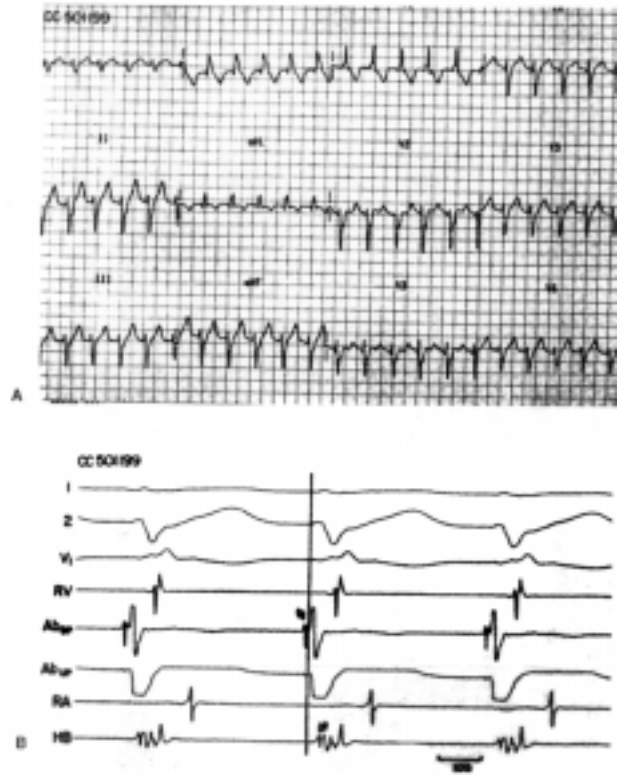


Εικόνα 15. Σύγκριση της ΚΤ και του ΗΚΓ 12 απαγωγών που λαμβάνεται στη διάρκεια καρτογράφησης με βηματοδότηση (pace mapping) από το χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας σε ασθενή με ΚΤ ευαίσθητη στην αδενωσίνη. Η ίδια θέση ήταν και η θέση επιτυχούς κατάλυσης.

ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ ΑΠΟ ΣΚΕΛΙΚΗ ΕΠΑΝΕΙΣΟΔΟ (Bundle Branch Reentry Ventricular Tachycardia - BBRVT)

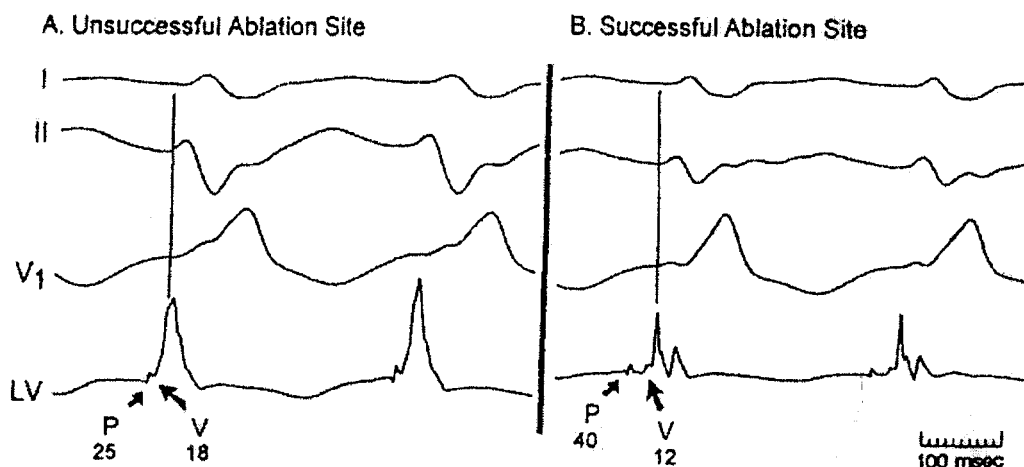
Η κοιλιακή ταχυκαρδία από σκελική επανείσοδο (BBRVT) είναι μία μοναδική αρρυθμία επειδή είναι η μόνη κοιλιακή επανείσοδος με καθορισμένο επακριβώς κύκλωμα επανείσοδου: το δεμάτιο His και τα δύο σκέλη του δεματίου αποτελούν σημαντικές συνιστώσες του κυκλώματος επανείσοδου (Εικόνα 18) (45).

Η εμμένουσα BBRVT είναι ένας τύπος μονόμορφης ΚΤ η οποία συνήθως συμβαίνει σε ασθενείς με οργανική καρδιοπάθεια, και ειδικότερα διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (46). Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, το χαμηλό κλάσμα εξώθησης, και το ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν τα συνήθη ευρήματα (47). Ο μηχανισμός αυτός της ΚΤ ευθύνεται για το 41% όλων των προκλητών ΚΤ στους ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, και

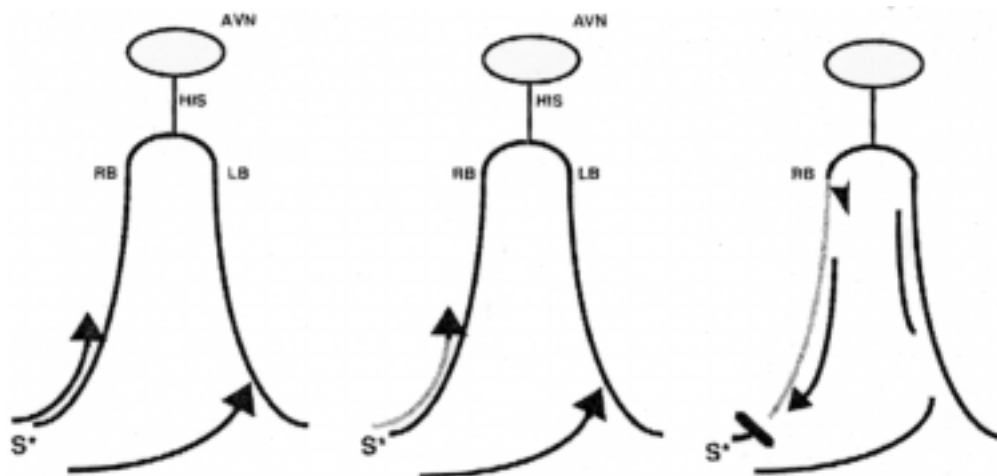


Εικόνα 16. Ιδιοπαθής αριστερή κοιλιακή ταχυκαρδία. **A:** ΗΚΓ 12 απαγωγών σε ΚΤ το οποίο δείχνει τυπικό δεξιό σκελικό αποκλεισμό με αριστερό άξονα (RBBB + LAD, superior axis). **B:** Μονοπολικά (Ab_{UR}) και διπολικά (Ab_{BR}) ηλεκτρογράμματα στη θέση της πρωϊμότερης διέγερσης αποκαλύπτουν προσυστολικές εκπολώσεις (άνω βέλος) οι οποίες προηγούνται της ανάδρομης εκπόλωσης του His (κάτω βέλος). Τα δυναμικά αυτά θεωρείται ότι αποτελούν εκπολώσεις των άνω ινών Purkinje οι οποίες αποτελούν μέρος του κυκλώματος επανείσοδου.

στο 6% όλων των ασθενών που υποβάλλονται σε διαγνωστική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (47). Η ΚΤ, γενικά, είναι ταχεία και κλινικά συνήθως εμφανίζεται με συγκοπή ή καρδιακή ανακοπή. Στο ΗΚΓ 12 απαγωγών συνήθως διαπιστώνονται μη ειδικές διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής, ενώ διαπιστώνεται παράταση του H-V διαστήματος (47,48). Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί καθυστέρηση της αγωγής στο σύστημα His-Purkinje χωρίς να υπάρχει διάταση της αριστερής κοιλίας (48,49). Η BBRVT δεν έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με πλήρη σκελικό αποκλεισμό οποιουδήποτε σκέλους. Έτσι, υποψία για BBRVT θα πρέπει να εγείρεται σε ασθενείς με συγκοπή ή ΚΤ στους οποίους διαπιστώνεται διαταραχή (καθυστέρηση) της ενδοκοιλιακής αγωγής ή/και πα-



Εικόνα 17. Σύγκριση των ηλεκτρογραμμάτων Α και Β. **Α:** Θέση ανεπιτυχούς κατάλυσης (unsuccessful ablation site). Το ηλεκτρόγραμμα από την αριστερή κοιλία δείχνει ένα δυναμικό P να προηγείται του QRS κατά 25 ms το οποίο (ουσιαστικά) συγχωνεύεται με το τοπικό κοιλιακό ηλεκτρόγραμμα (V). **Β:** Θέση επιτυχούς κατάλυσης (successful ablation site). Το δυναμικό P προηγείται του τοπικού ηλεκτρογράμματος (V) κατά 40 ms ($P-QRS=40\text{ ms}$). Κατάλυση στη θέση αυτή ήταν επιτυχής, παρόλο που το τοπικό κοιλιακό ηλεκτρόγραμμα ήταν βραδύτερο σε σχέση με εκείνο στο Α ($P-QRS=12\text{ ms}$) (36).

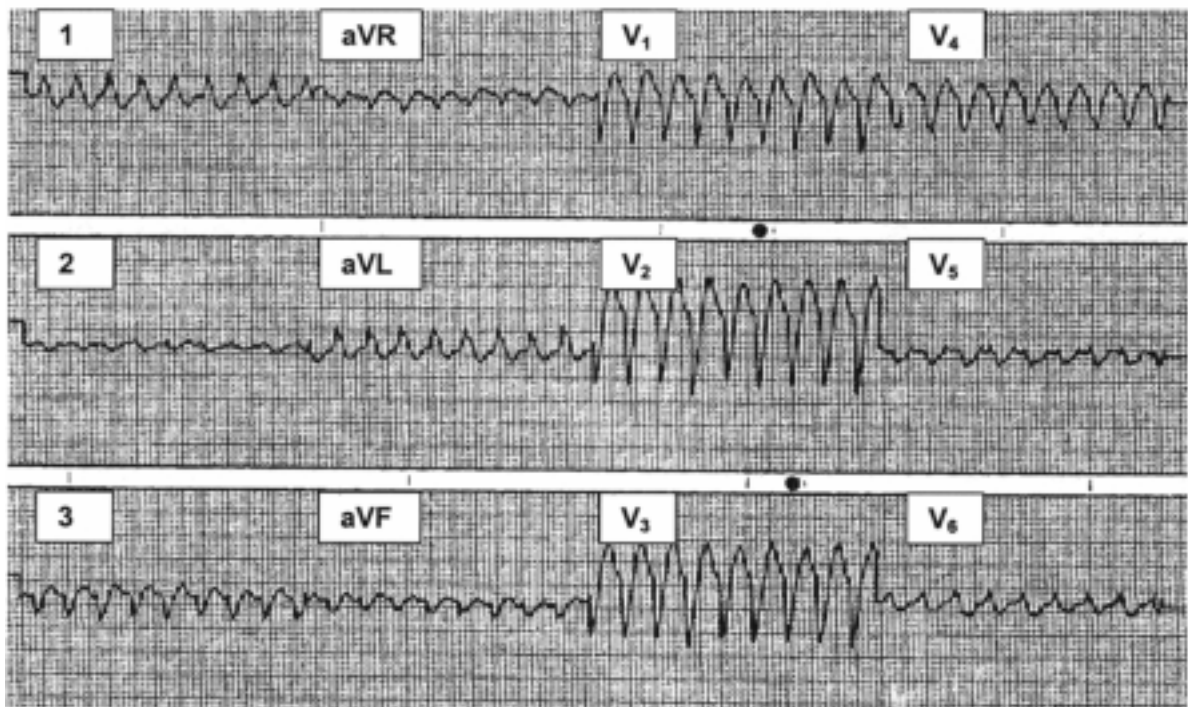


Εικόνα 18. Το κύκλωμα επανεισόδου στην ΚΤ από σκελική επανεισόδο. Στην τυπική μορφή, το κύκλωμα επανεισόδου περιλαμβάνει το δεμάτιο His, το δεξιό (RB) και αριστερό (LB) του δεματίου, καθώς και κοιλιακό μυοκάρδιο. Διαφορές στις ανερέθιστες περιόδους των νοσούντων σκελών έχει σαν αποτέλεσμα την έναρξη και διατήρηση της ΚΤ από κοιλιακές έκτακτες συστολές. AVN= κολποκοιλιακός κόμβος.

θολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

Μηχανισμός: Η πρόκληση της BBRVT απαιτεί αποκλεισμό της αγωγής στο ένα σκέλος και ταυτόχρονα κριτική καθυστέρηση της αγωγής στο άλλο (Εικόνα 18). Κοιλιακή διέγερση με αλληλουχία βραχύ-μακρό (long-short) επιτείνει τις διαφορές στην ανερεθιστότητα μεταξύ κοιλιακού μυός και των ινών Purkinje, διευκολύνοντας έτσι την πρόκληση της BBRVT (47,50).

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί κολπική βηματοδότηση, ή ακόμη και πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής ή πτερυγισμού (51). Στις περισσότερες περιπτώσεις BBRVT το δεξιό σκέλος αποτελεί το σκέλος της ορθόδρομης αγωγής του κυκλώματος επανεισόδου, με ακόλουθη κοιλιακή διέγερση και διάδοση του ερεθίσματος στο σύστημα αγωγής της αριστερής πλευράς, από όπου άγεται ανάδρομα στο



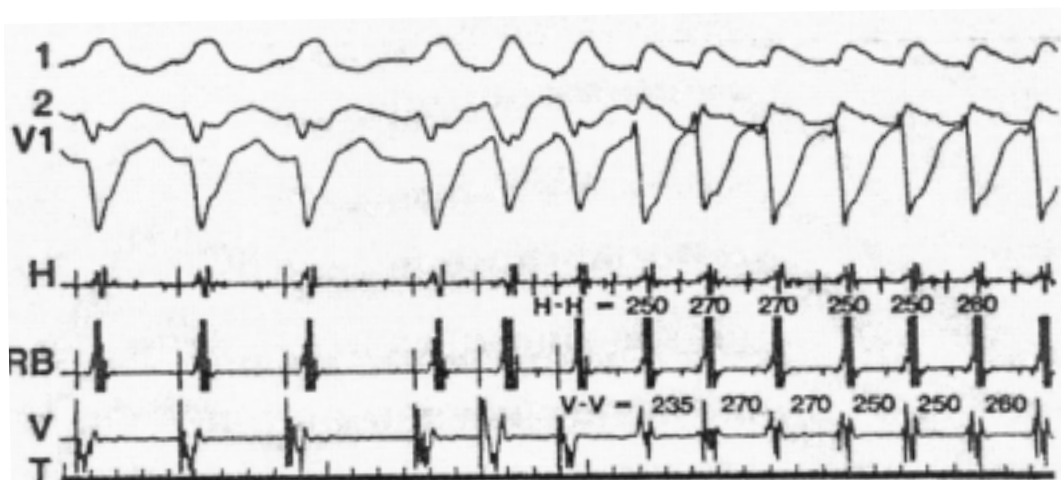
Εικόνα 19. ΗΚΓ 12 απαγωγών αυτόματης ΚΤ από σκελική επανείσοδο (BBRV T) με μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού και συχνότητας 215 συστολών/μίν. Η ταχυκαρδία είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί από υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με αλλοδρομία του αριστερού σκέλους. Ο λόγος είναι ότι η ορθόδρομη αγωγή γίνεται από το δεξιό σκέλος, και έτσι εμφανίζει μορφολογία “τυπικού” αριστερού σκελικού αποκλεισμού.

άπω His και το κύκλωμα συμπληρώνεται (Εικόνα 18). Κατά συνέπεια η ΗΚΓραφική εμφάνιση της BBRV T συνήθως έχει μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB) (Εικόνα 19). Σε μία μικρή αναλογία ασθενών, γίνεται ανάποδη αλληλουχία διέγερσης, που έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση μορφολογίας δεξιού σκελικού αποκλεισμού (50,52). Η φαινομενική προτίμηση του δεξιού σκέλους να παίζει το ρόλο της ορθόδρομης αγωγής του κυκλώματος επανεισόδου, οφείλεται σε μία εγγενή ασυμμετρία των χαρακτηριστικών αγωγής μεταξύ του δεξιού και του αριστερού σκέλους.

Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και κατάλυση (ablation): Η διάγνωση της BBRV T επιβεβαιώνεται στο εργαστήριο ηλεκτροφυσιολογίας. Τα κριτήρια (53) για τη διάγνωση της BBRV T περιλαμβάνουν (Εικόνα 20): (1) Μεταβολές του διαστήματος H-H προηγούνται των ίδιων μεταβολών του διαστήματος V-V στη διάρκεια της ταχυκαρδίας. (2) Το H-V διάστημα στη διάρκεια της ταχυκαρδίας είναι ίσο ή μεγαλύτερο από το H-V διάστημα επί φλεβοκομβικού ρυθμού. (3) Απαιτείται μία κριτική καθυστέρηση στην ανάδρομη αγωγή στο His-Purkinje για την έναρξη της ταχυκαρδίας.

(4) Όταν καταγράφεται διέγερση του σκέλους που άγει ορθόδρομα, αυτή θα πρέπει να ακολουθεί την εκπόλωση του His με επακόλουθη καθυστέρηση της κοιλιακής διέγερσης μεγαλύτερη ή ίση εκείνης που παρατηρείται επί φλεβοκομβικού ρυθμού. (5) Κατάλληλα χρονισμένες κολπικές έκτακτες συστολές οι οποίες αποκλείονται περιφερικά του δεματίου του His, μπορούν να διακόψουν την BBRV T. (6) Ταυτόχρονη αμφικοιλιακή βηματοδότηση μπορεί να αποτρέψει την πρόκληση της ταχυκαρδίας, και (7) Κατάλυση του σκέλους του δεματίου είναι θεραπευτική.

Από τη στιγμή που θα επιβεβαιωθεί η διάγνωση, η κατάλυση του τύπου αυτού της ΚΤ δεν είναι συνήθως προβληματική. Υψίσυχνο εναλλασσόμενο ρεύμα εφαρμόζεται στο δεξιό σκέλος. Ο καθετήρας της κατάλυσης τοποθετείται στην περιοχή του άπω His και προωθείται διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, όπου από τον άπω πόλο του καθετήρα καταγράφεται δυναμικό του δεξιού σκέλους. Επειδή το αριστερό σκέλος συνήθως είναι παθολογικό, το διάστημα H-V επιμηκύνεται μετά την κατάλυση του δεξιού σκέλους. Με την κολπική βηματοδότηση, το 30% περίπου των ασθενών εμφα-



Εικόνα 20. Κοιλιακή ταχυκαρδία από σκελική επανείσοδο (BBRV). Η ταχυκαρδία με μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού προκαλείται με αλληλουχία βηματοδότησης “βραχύ-μακρό” (short-long). Κάθε κοιλιακής εκπόλωσης προηγείται απόκλιση His με παράταση του H-V διαστήματος σε σχέση με εκείνο επί φλεβοκομβικού ρυθμού. Η διέγερση του His ακολουθείται από ορθόδρομη διέγερση του δεξιού σκέλους (RB). Στη διάρκεια αυτόματων μεταβολών του μήκους κύκλου της ταχυκαρδίας, των V-V μεταβολών προηγούνται παρόμοιες μεταβολές των διαστημάτων H-H.

νίζει παθολογική παράταση του H-V διαστήματος και αποκλεισμό περιφερικά του δεματίου His, εύρημα που απαιτεί την εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. Εναλλακτικά, με την κατάλυση του αριστερού σκέλους μπορεί να αποφευχθεί η παθολογική παράταση του H-V διαστήματος, και κατά συνέπεια η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη (55) (Εικόνα 21). Όταν η BBRVT είναι αιμοδυναμικά ανεκτή, το υψίσυχνο εναλλασσόμενο ρεύμα μπορεί να χορηγηθεί στη διάρκεια της ταχυκαρδίας. Η ταχυκαρδία θα πρέπει να τερματιστεί μέσα σε 10 sec εάν έχει επιτευχθεί καλή επαφή του καθετήρα. Διαφορετικά η χορήγηση της ενέργειας θα πρέπει να γίνεται επί φλεβοκομβικού ρυθμού. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, το ΗΚΓ θα εμφανίσει εικόνα πλήρους σκελικού αποκλεισμού μετά από επιτυχή κατάλυση.

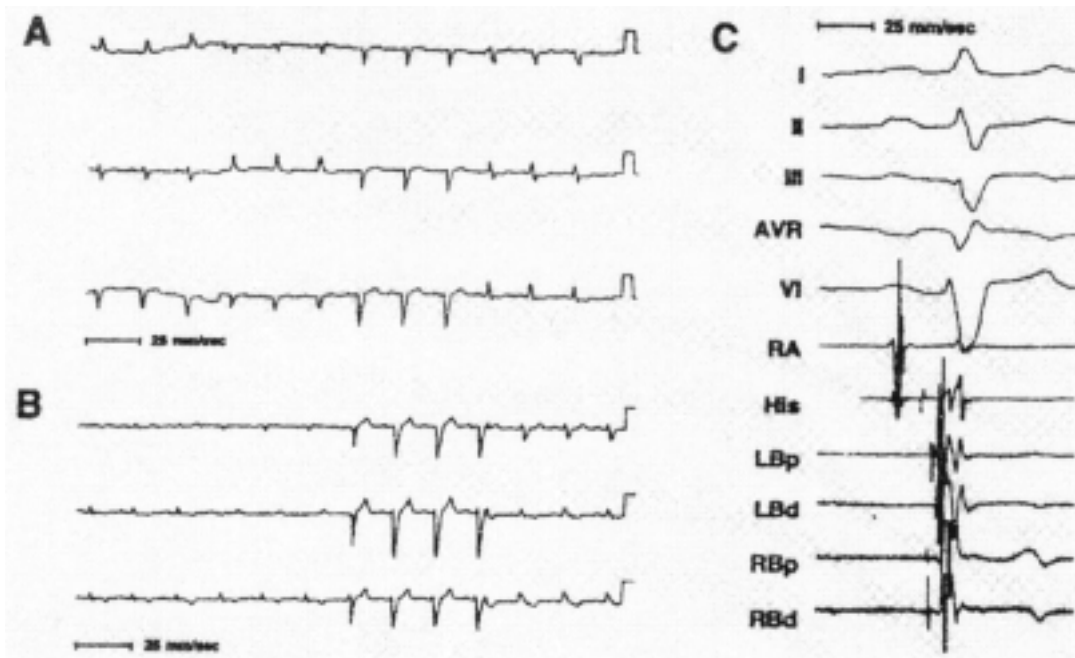
Αν και η εμπειρία που έχει δημοσιευτεί με κατάλυση διαμέσου καθετήρα με υψίσυχνο εναλλασσόμενο ρεύμα είναι περιορισμένη, φαίνεται ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική ώστε να αποτελεί τη θεραπεία πρώτης εκλογής για ασθενείς χωρίς συνύπαρξη άλλων τύπων ΚΤ (48,50,55-57). Η διαχρονική παρακολούθηση δείχνει ότι η κατάλυση διαμέσου καθετήρα με υψίσυχνο εναλλασσόμενο ρεύμα για την BBRVT δεν συνοδεύεται από υποτροπές, αλλά ο αριθμός των θανάτων είναι υψηλός και οφείλεται στη συνοδό σοβαρή καρδιοπάθεια (58).

Η ενδοδεσμιδική (interfascicular) επανείσοδος, στην οποία η πρόσθια και οπίσθια δεσμίδα του αριστε-

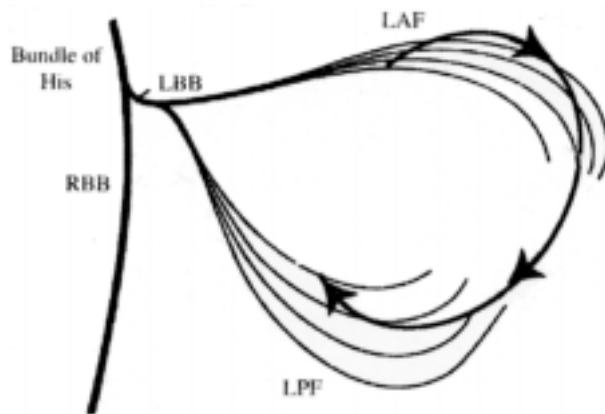
ρού σκέλους θεωρείται ότι αποτελούν τις συνιστώσες ενός κυκλώματος μεγάλο-επανεισόδου (Εικόνα 22), έχει περιγραφεί επίσης. Δεν έχει διευκρινιστεί το κατά πόσο το μυοκάρδιο που παρεμβάλλεται μεταξύ των δεσμιδών του αριστερού σκέλους αποτελεί σημαντικό τμήμα του κυκλώματος επανεισόδου στην ενδοδεσμιδική ταχυκαρδία. Σε όλες, εκτός από μία, από τις λίγες περιπτώσεις που έχουν δημοσιευτεί (47,49,59,60), εμφανίζουν μορφολογία δεξιού σκελικού αποκλεισμού (RBBB) στη διάρκεια της ταχυκαρδίας. Η καταγραφή του δυναμικού του αριστερού σκέλους (59-61) έχει μεγάλη σημασία για τη διάγνωση της συγκεκριμένης ΚΤ, για την οποία μπορεί να γίνει σύγκριση με άτυπη μορφή BBRVT. Η κατάλυση με υψίσυχνο εναλλασσόμενο ρεύμα του αριστερού πρόσθιου ημισκέλους (60), του οπίσθιου αριστερού ημισκέλους (49,59), και του στελέχους του αριστερού σκέλους (55), έχει ανακοινωθεί. Επειδή η ενδοδεσμιδική επανείσοδος μπορεί να συνοδεύεται από BBRVT (49,59), θα πρέπει να προτιμάται η κατάλυση του αριστερού σκέλους, η οποία μπορεί να θεραπεύσει και τις δύο ταχυκαρδίες με χορήγηση ενέργειας σε μία θέση.

ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ ΣΤΗΝ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΟ ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΗ ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ

Η αρρυθμογόνος δυσπλαστική δεξιά κοιλία (ADRV) ή αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC) είναι μία σχετικά νέα μυοκαρδιοπάθεια,

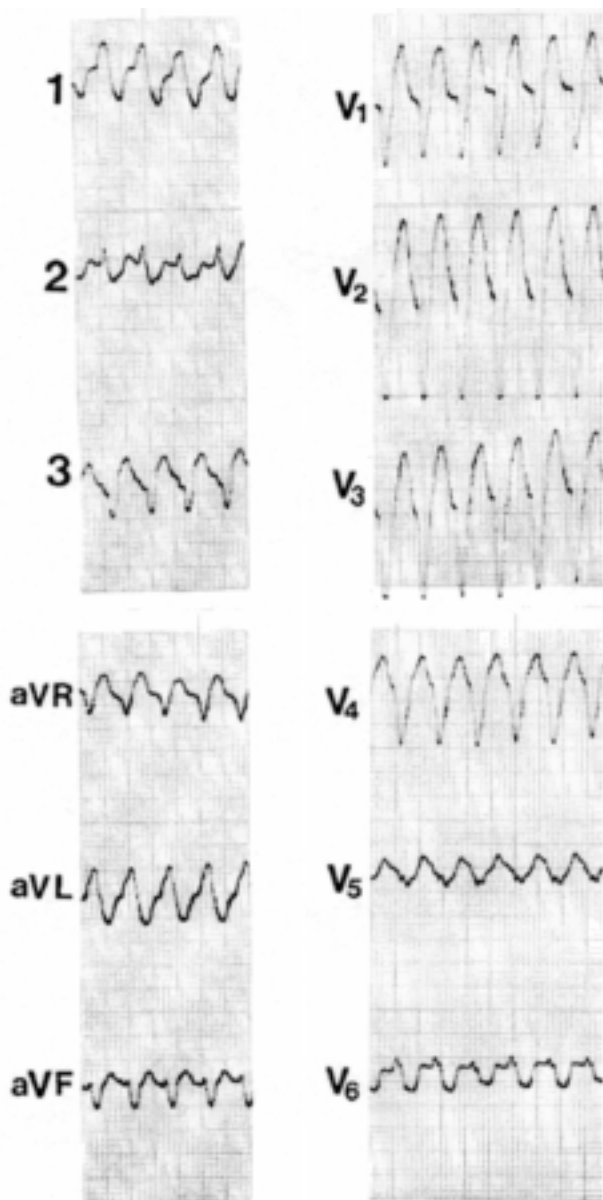


Εικόνα 21. Κατάλυση του αριστερού σκέλους του δεματίου του His. **A:** Το βασικό ΗΚΓ 12 απαγωγών δείχνει ενδοκοιλιακή καθυστέρηση στο αριστερό σκέλος, ενδεικτικό του ότι κατάλυση του δεξιού σκέλους ενέχει σημαντικό κίνδυνο παθολογικής παράτασης του H-V διαστήματος και μπορεί να απαιτηθεί εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. **B:** ΗΚΓ 12 απαγωγών μετά από κατάλυση του αριστερού σκέλους δείχνει πλήρη αριστερό σκελικό αποκλεισμό, χωρίς όμως μεταβολές του διαστήματος P-R. **C:** Ενδοκαρδιακά ηλεκτρογράμματα πριν την κατάλυση αποκαλύπτουν ότι η διέγερση του αριστερού σκέλους ακολουθεί εκείνη του δεξιού σκέλους με σημαντική καθυστέρηση. LBp & LBd= πρόσω και άπω ηλεκτρόγραμμα του αριστερού σκέλους. RBp & RBd= πρόσω και άπω ηλεκτρόγραμμα του δεξιού σκέλους.



Εικόνα 22. Ενδοδεσμιδική (interfascicular) ταχυκαρδία επανεισόδου. Το κύκλωμα επανεισόδου ολοκληρώνεται μεταξύ της αριστερής πρόσθιας και αριστερής οπίσθιας δεσμίδας του αριστερού σκέλους. Το δεξιό σκέλος απλά παρευρίσκεται χωρίς να συμμετέχει, αλλά μπορεί να αποτελέσει μέρος του κυκλώματος επανεισόδου για άλλου τύπου ταχυκαρδίες στον ίδιο ασθενή.

η οποία εντάχθηκε στην ομάδα αυτών των νοσημάτων από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας μόλις το 1996 (62). Η ARVC χαρακτηρίζεται από επικίνδυνες για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες, οι οποίες δημιουργούνται με μηχανισμό επανεισόδου. Αυτό γίνεται επειδή η νόσος χαρακτηρίζεται από παθολογική εξεργασία του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας, που συνίσταται σε απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων και αντικατάστασή τους από ινολιπώδη ιστό (63). Αποτέλεσμα είναι η δημιουργία περιοχών με διαφορετικές ανερέθιστες περιόδους και διαφορετικές ταχύτητες αγωγής του ερεθίσματος, προϋποθέσεις για την ανάπτυξη κοιλιακών ταχυαρρυθμιών από μηχανισμό επανεισόδου (Εικόνα 23). Αρχικά η παθολογική επεξεργασία είναι περιορισμένη και εντοπίζεται στο χώρο εισόδου της δεξιάς κοιλίας, το οπίσθιο-διαφραγματικό τοίχωμα και την κορυφή της δεξιάς κοιλίας, εντοπιζόμενη στις μέσες και υπό-επικαρδιακές στιβάδες του μυοκαρδίου. Στη συνέχεια μπορεί να επεκταθεί διάχυτα στη δεξιά κοιλία ή/και να προσβάλλει και την αριστερή κοιλία, οδηγώντας σε συμφορητική καρ-

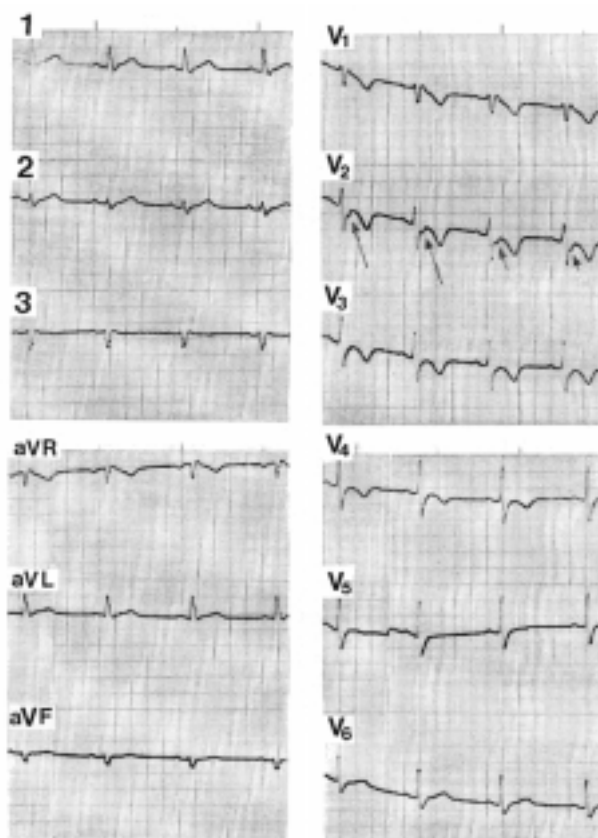


Εικόνα 23. Εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ σε ασθενή με αρρυθμογόνο δυσπλαστική δεξιά κοιλία. Η ΚΤ έχει μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB) με αριστερή απόκλιση του άξονα (LAD). Η πιθανότερη θέση προέλευσης είναι ο χώρος εισόδου της δεξιάς κοιλίας.

διακή ανεπάρκεια. Παραλλαγή της ARVC αποτελεί η “νόσος της Νάξου” η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1986 από το συνάδελφο Καρδιολόγο Νίκο Πρωτονοτάριο (64). Στη “νόσο της Νάξου” παρατηρούνται οι ίδιες μεταβολές στο μυοκάρδιο της δεξιάς κοιλίας όπως στην ARVC, ενώ επιπλέον παρατηρείται υπερκεράτωση των παλαμών και των πελμάτων

με χαρακτηριστικά νέγρικού τύπου κατσαρά μαλλιά. Όσον αφορά την επιδημιολογία της νόσου, έχει παρατηρηθεί οικογενής και περιοχική εμφάνισή της, κάτι που θέτει βάσιμες υποψίες για τη γονιδιακή φύση της νόσου. Ιδιαίτερη σημασία αποκτά η νόσος, αφού μπορεί να υπάρχει υπό-διάγνωση (65), ενώ υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που τη φέρουν σαν τη δεύτερη αιτία αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε νεαρά άτομα μετά τη στεφανιαία νόσο. Συγκεκριμένα, μία πρόσφατη ανακοίνωση από το πρόγραμμα Φειδιππίδης για τον αιφνίδιο θάνατο των νέων σε συγκεκριμένες περιοχές της Ελλάδας, έδειξε ότι σε 32 περιπτώσεις νεανικού αιφνίδιου καρδιακού θανάτου που συνέβησαν σε διάστημα 22 μηνών, η ARVC ευθυνόταν σε ποσοστό 6%, ενώ υπήρχε ένα ποσοστό 19% που αναφερόταν σε “αιφνίδιο θάνατο σε φυσιολογική καρδιά”, που η ARVC δεν μπορεί να αποκλειστεί (66). Μια προκαταρκτική επιδημιολογική μελέτη της νόσου Νάξου έδειξε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα σε ορισμένα νησιά των Κυκλάδων, ανερχόμενη στη Νάξο σε 1:600 και στη Μύλο 1:1300 άτομα (67). Αυξημένη επίπτωση της νόσου έχει αναφερθεί σε αθλητές. Μια πρόσφατη ανακοίνωση από την Ιταλία, αναφέρει ότι κοιλιακές αρρυθμίες που εμφανίζονται σε αθλητές σε ποσοστό 6% οφείλονται σε ARVC, ενώ το ποσοστό αιφνίδιου θανάτου στους αθλητές αυτούς ήταν υψηλό, ανερχόμενο στο 25% (68). Θα πρέπει να τίθεται υποψία της νόσου σε νεαρά άτομα τα οποία εμφανίζουν έκτακτες κοιλιακές συστολές στο ΗΚΓ με μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού. Το ΗΚΓ στη νόσο έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, τα εξής (Εικόνα 24): 1) μορφολογία ατελούς δεξιού σκελικού αποκλεισμού, 2) διαταραχές αναπόλωσης (αρνητικά T) στις απαγωγές V₁-V₄, 3) το χαρακτηριστικό κύμα E ή κύμα μετά-διέγερσης (post-excitation wave, epsilon wave). Το κύμα E εμφανίζεται στο ΗΚΓ σαν παράταση των τελικών δυνάμεων του QRS στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές V₁-V₂, υπό μορφή αιχμής ή αιχμών στο τέλος του QRS. 4) Μορφολογικές και λειτουργικές ανωμαλίες της δεξιάς κοιλίας, που συνίστανται σε διάταση της κοιλότητας, κινητικές διαταραχές του τοιχώματος ή ανεύρυσμα. Οι ανωμαλίες αυτές ανιχνεύονται στο υπερηχοκαρδιογράφημα, την αγγειογραφία ή τη μαγνητική τομογραφία η οποία θεωρείται και η πλέον αξιόπιστη στα αρχικά στάδια της νόσου (69,70).

Σε ποσοστό μέχρι και 90% η ARVC παρουσιάζει οικογενή εμφάνιση. Ο πλέον συχνός τύπος κληρονομικότητας είναι ο επικρατών αυτοσωματικός. Η μόνη κληρονομική μορφή της νόσου με υπολειπόμενο αυτοσωματικό τρόπο μεταβίβασης είναι η “νόσος Νάξου” (70). Για την επικρατούσα κληρονομική μορφή



Εικόνα 24. Ο ίδιος ασθενής της εικόνας 23 μετά την ανάταξη της ΚΤ. Παρατηρούνται τα χαρακτηριστικά ΗΚ-Γραφικά ευρήματα της αρρυθμιολογίας δυσπλαστικής δεξιάς κοιλίας: μορφολογία ατελούς δεξιού σκελικού αποκλεισμού, αρνητικά κύματα T στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (V_1 - V_4), και το χαρακτηριστικό κύμα E (epsilon wave or post excitation wave) που υποδηλώνεται με τα βέλη. Ο ασθενής αρχικά αντιμετωπίστηκε με κατάλυση διαμέσου καθετήρα και φαρμακευτική αγωγή, αλλά 2 χρόνια αργότερα η ταχυκαρδία υποτροπήσε με άλλη μορφολογία και εμφυτεύτηκε ICD (ιδία περίπτωση).

της νόσου έχουν βρεθεί μέχρι στιγμής, έξι χρωμοσωμικές θέσεις του υπεύθυνου γονιδίου (που είναι το 3p23 και η πιθανή γονιδιακή περιοχή μεταξύ των σημείων D3S3610 και D3S3659 της τάξεως των 9,3 cM, η υπεύθυνη περιοχή εκτάσεως 10,6 cM μεταξύ των σημείων D10S547 και D10S1653 του χρωμοσώματος 10p12-p14, κτλ) (71,72). Για την υπολειπόμενη μορφή (νόσος Νάξος), η θέση του υπεύθυνου γονιδίου βρέθηκε το χρωμόσωμα 17 (73). Πολύ πρόσφατα ανακαλύφθηκε το πρώτο γονίδιο ARVC, και είναι το γονίδιο της νόσου Νάξος. Το γονίδιο "Νάξος" αφορά σε μετάλλαξη του γονιδίου της πλακοglobin (έλ-

λειμμα δύο ζευγών βάσεων) (74). Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα τον πρώιμο τερματισμό της μετάφρασης και την παραγωγή μικρότερης πρωτεΐνης με διαφοροποιημένο το καρβοξυλικό της άκρο. Η πρωτεΐνη πλακοglobin είναι συνδετική και λειτουργική πρωτεΐνη του κυτταροσκελετού στην περιοχή των συνδετικών ενώσεων και των δεσμοσωμάτων. Η παρουσία μιας παθολογικής συνδετικής πρωτεΐνης οδηγεί σε διάσπαση των κυτταρικών συνδέσεων κάτω από συνθήκες αυξημένης τοιχωματικής τάσης (74). Αυξημένη τοιχωματική τάση, ιδιαίτερα κατά τη σωματική άσκηση, ασκείται περισσότερο στα κύτταρα της δεξιάς κοιλίας, αφενός λόγω των αιμοδυναμικών συνθηκών που επικρατούν στην κοιλότητα και αφετέρου λόγω του μικρού πάχους της του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (67). Μία διαταραχή των ενδοκυττάρων σχηματισμών των συνδετικών ενώσεων των κυττάρων μπορεί να πυροδοτήσει μηχανισμό απόπτωσης και θανάτου του κυττάρου (75). Ο νεκρωθείς μυοκαρδιακός ιστός, μη έχοντας ικανότητα αναγέννησης –ιδιαίτερα μετά την εφηβική ηλικία– επισκευάζεται από λιπώδη ιστό. Νέες μελέτες αποδίδουν ιδιαίτερη αξία στη συσχέτιση των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου με ευθύ τρόπο με την έκταση της δυσπλασίας και την πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμίας.

Η πορεία της νόσου είναι εξελικτική, και δη κατά ώσεις. Κάθε ώση εκδηλώνεται με αρρυθμιολογική έξαρση ή/και αιφνίδιο θάνατο. Αντιμετώπιση της νόσου σημαίνει αντιμετώπιση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, η οποία μπορεί να γίνει με φάρμακα, με κατάλυση μέσω καθετήρα και με εμφύτευση αυτόματου καρδιομετατροπέα απινιδωτή.

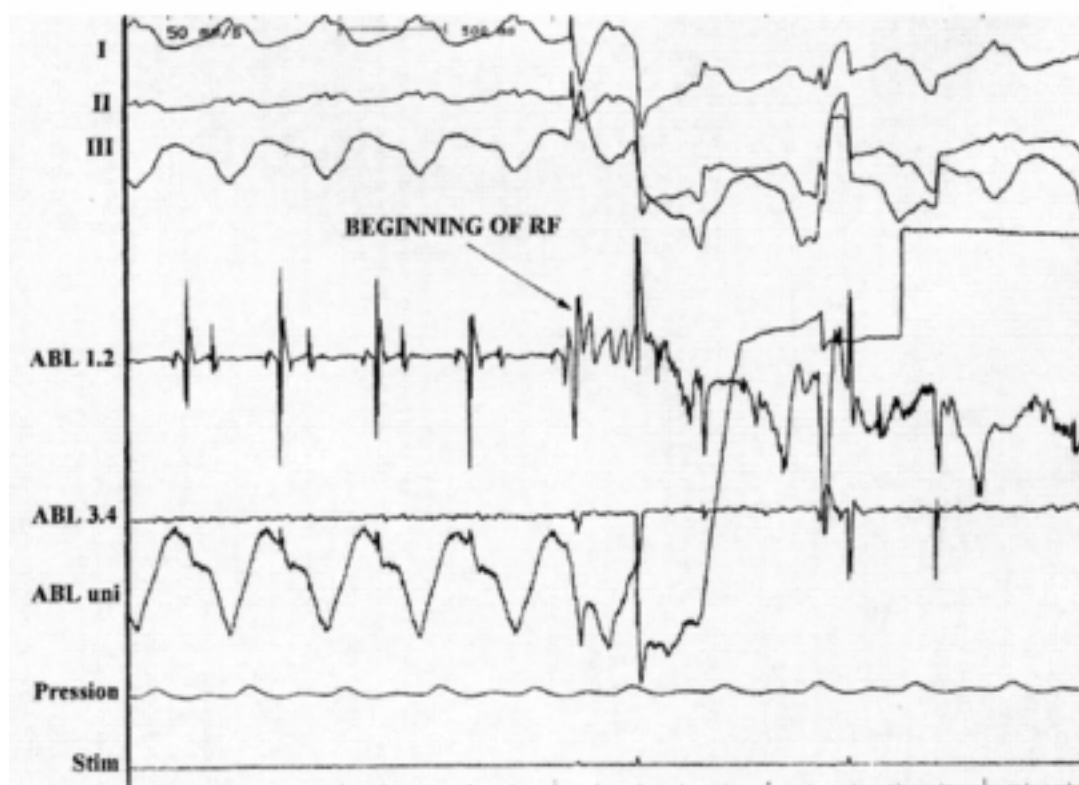
Όλοι οι γνωστοί συνδυασμοί των αντιαρρυθμικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί, χωρίς επιτυχία (67,79).

Ο ρόλος της κατάλυσης συνίσταται στην τροποποίηση της αγωγής σε μία κριτική ζώνη η οποία είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ΚΤ. Απαραίτητη προϋπόθεση για κατάλυση είναι η ύπαρξη εμμένουσας, μονόμορφης, αιμοδυναμικά καλώς ανεκτής ΚΤ, ή πολλών μορφολογιών αλλά μονόμορφων ΚΤ. Οι ενδείξεις για κατάλυση είναι οι ακόλουθες (76,77,79): 1) Αποτυχία των αντιαρρυθμικών φαρμάκων ή μη αναμενόμενες επιπλοκές της αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής θεραπείας ή μη συμμόρφωση του ασθενούς με τη φαρμακευτική αγωγή. 2) Ακατάπαυστη, αλλά αιμοδυναμικά καλώς ανεκτή ΚΤ. 3) Συχνές εκφορτίσεις εμφυτευμένου αυτόματου καρδιομετατροπέα - απινιδωτή.

Η κατάλληλη περιοχή για επιτυχή κατάλυση εντοπίζεται με χαρτογράφηση στη διάρκεια βηματοδότη-

σης. Το ΗΚΓ 12 απαγωγών που λαμβάνεται θα πρέπει να ταιριάζει με εκείνο της αυτόχθονης ταχυκαρδίας (pace mapping). Όταν επιτευχθεί η επιθυμητή ΗΚΓραφική ομοιότητα, προκαλείται η ΚΤ με προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση. Εάν η συχνότητα της ταχυκαρδίας είναι πολύ ταχεία και αιμοδυναμικά μη ανεκτή, χορηγείται αμιωδαρόνη από του στόματος για 6 ημέρες σε δόση 1,2 gr/24ωρο, ώστε να επιτευχθεί επιβράδυνση της ταχυκαρδίας που θα την κάνει πιο εύκολη στη χαρτογράφηση. Η προσέγγιση αυτή είναι εφικτή μόνο με την αμιωδαρόνη, καθώς το φάρμακο δεν τροποποιεί το αρρυθμιογόνο υπόστρωμα με τέτοιο τρόπο ώστε να τροποποιείται η θέση εξόδου της ΚΤ. Η εντόπιση της βραδείας οδού γίνεται κλασικά με την καταγραφή στη διάρκεια της ταχυκαρδίας των πρωιμότερων δυναμικών, πριν την έναρξη του QRS στο ΗΚΓ επιφανείας (Εικόνα 25). Στους ασθενείς με οργανική καρδιοπάθεια το διάστημα αυτό είναι συνήθως της τάξης των 30 ms πριν την έναρξη του QRS. Η χαρτογράφηση με βηματοδότηση (pace mapping) θα πρέπει να εφαρμόζεται επίσης και στη

διάρκεια της ΚΤ, όπου θα πρέπει να αναπαραχθεί ακριβώς το ίδιο ΗΚΓ 12 απαγωγών αναφορικά με τη μορφολογία των QRS συμπλεγμάτων με εκείνα που καταγράφονται στη διάρκεια της αυτόχθονης ΚΤ. Η χαρτογράφηση με βηματοδότηση επιτυγχάνεται με βηματοδότηση σε υπερκέρραση ρυθμού (overdrive pacing) σε ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα (συνήθως κατά 20 ms ταχύτερα απ' ό τι η συχνότητα της αυτόχθονης ΚΤ), με τον ίδιο καθετήρα που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για την κατάλυση. Μετά τη διακοπή της βηματοδότησης, η αυτόχθονος ΚΤ θα πρέπει να συνεχίζεται. Το επόμενο βήμα είναι η προσεκτική εξέταση των ενδοκαρδιακών δυναμικών που καταγράφονται στη διάρκεια της χαρτογράφησης, ώστε να διαπιστωθεί η ύπαρξη κατακερματισμένων δυναμικών στην προ-συστολική ή μεσο-διαστολική περίοδο (Εικόνα 25). Τα δυναμικά αυτά ανταποκρίνονται στη ζώνη βραδείας αγωγής, είναι κατακερματισμένα, μικρού ύψους σε σχέση με την κύρια κοιλιακή εκπόλωση, και πρέπει να διακρίνονται από τα δυναμικά "μακράς αίσθησης" (farfield), ενώ θα πρέπει



Εικόνα 25. Καταγραφή του διαστολικού δυναμικού πριν τη χορήγηση της ενέργειας (RF) σε ασθενή με τυπική αρρυθμιογόνο δυσπλαστική δεξιά κοιλία. Τα σήματα έχουν καταγραφεί από το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, μεταξύ κορυφής και βάσης.

να αναπαράγονται επακριβώς από συστολή σε συστολή (79,80). Η κατάλυση διαμέσου καθετήρα της εμμένουσας ΚΤ στην ARVD είναι εφικτή και ασφαλής. Η επιτυχία ανέρχεται στο 85%. Η πλειοψηφία των ασθενών έχει ΚΤ λόγω μεγαλο-επανεϊσόδου, αλλά περίπου στο 1/3 των ασθενών ο μηχανισμός είναι μικρο-επανεϊσόδος ή εστιακή ΚΤ. Η συχνότητα επιτυχίας στους ασθενείς με ΚΤ από μεγαλο-επανεϊσόδο και με χρήση συμβατικής τεχνολογίας με ακτινοσκοπική καθοδήγηση, ανέρχεται στο 70% (80), ποσοστό παρόμοιο με εκείνο που επιτυγχάνεται στην ισχαιμική ΚΤ με τη συμβατική τεχνική (81,82).

Βέβαιη ένδειξη εμφύτευσης ICD αποτελεί η ανάνηψη από αιφνίδιο θάνατο, και το βεβαιωμένο συγκοπτικό επεισόδιο που στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο δεν προκαλείται εμμένουσα μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (78). Ειδική αναφορά θα πρέπει να γίνει στα προβλήματα που μπορεί να προκύψουν τόσο στην εμφύτευση της συσκευής, όσο και μετά. Τα προβλήματα αυτά που σχετίζονται με το λεπτό και "σαθρό" τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, είναι: η διάτρηση της δεξιάς κοιλίας στην εμφύτευση όσο και μετά τη χορήγηση shock, και η αδυναμία επίτευξης καλών στοιχείων ουδού αίσθησης, ουδού βηματοδότησης ή/και ουδού απινίδωσης (77,77Α). Σπάνια οι ασθενείς οδηγούνται σε μεταμόσχευση καρδιάς, με κύρια ένδειξη την προσβολή και της αριστερής κοιλίας που έχει σαν αποτέλεσμα τη μη ανατάξιμη καρδιακή ανεπάρκεια και τα πολλαπλά επεισόδια πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (79).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Borggreffe M, Breithardt G, Podczeczek A, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia using defibrillator pulses: Electrophysiological findings and long-term results. *Eur Heart J* 1990, 10:591-601.
- Stevenson WG, Friedman PL, Ganz LI: Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997, 8:1309-1319.
- Brooks R, Burgess JH. Idiopathic ventricular tachycardia: A review. *Medicine* 1988, 67:271-294.
- Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: A clinical approach. *PACE* 1996, 19:2120-2137.
- Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM. Mechanism of idiopathic left ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997, 8:571-583.
- Κάππος ΚΓ, Κρανίδης ΑΙ, Παπαστάμου ΧΚ, Καρδάρας ΦΓ, Ανθόπουλος ΛΠ. Ιδιοπαθής δεξιά κοιλιακή ταχυκαρδία: σύγχρονη αντιμετώπιση με κατάλυση μέσω καθετήρα με τη χρήση υψίσυχνου εναλλασσόμενου ρεύματος. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1995, 36:96-102.
- Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM, Mittal S, Slotwiner DJ. Ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts. In Zipes DP & Jalife J (eds.): *Cardiac Electrophysiology – From Bed to Bedside*, 3rd edition, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 2000, p.p 640-656.
- Lerman BB, Stein KM, Engelstein ED, et al. Mechanism of repetitive monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 1995, 92:421-429
- Callavardin L. Extrasystolic ventriculaire a paroxysmes tachycardiques prolonges. *Arch Mal Cœur* 1922, 15 :298-306.
- Callans DJ, Menz V, Schwartzman D, et al. Repetitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow tract: Electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29:1023-1027.
- Yeh SJ, Wen MS, Wang CC, et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia from the anterobasal left ventricle. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1339-1345.
- Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, et al. Right ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation* 1983, 68:917-927.
- Goy JJ, Tauxe F, Fromer M, et al. Ten-years follow-up of 20 patients with idiopathic ventricular tachycardia. *PACE* 1990, 13:1142-1147.
- Mont L, Seixas T, Brugada P, et al. Clinical and electrophysiologic characteristics of exercise related idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1991, 68:987-990.
- Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: A clinical approach. *PACE* 1996, 19:2120-2137.
- Gill JS, Mehta D, Ward DE, Camm AJ. Efficacy of flecainide, sotalol, and verapamil in the treatment of right ventricular tachycardia in patients without overt cardiac abnormality. *Br Heart J* 1992, 68:392-397.
- Lerman BB. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine: Evidence for myocardial receptor-mediated effects. *Circulation* 1993, 87:382-390.
- Sung RJ, Keung EC, Nguyen NX, Huycke EC. Effects of β -adrenergic blockade on verapamil-responsive and verapamil-irresponsive sustained ventricular tachycardia. *J Clin Invest* 1988, 81:688-699.
- Ng KS, Wen MS, Yeh SJ, et al. The effects of adenosine on idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994, 74:195-197.
- Griffith MJ, Garratt CJ, Rowland E, et al. Effects of intravenous adenosine on verapamil-sensitive "idiopathic" ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994, 73:759-764.
- Κάππος ΚΓ, Κρανίδης ΑΙ, Σιδέρης ΑΜ, Κωστόπουλος ΚΓ, Αμαρτωλός ΠΔ, Αλλαγιώτης ΦΓ, Σταμέλος ΝΠ, Ανθόπουλος ΛΠ. Χαρτογράφηση της δεξιάς κοιλίας: η αξία των διπολικών απαγωγών του ΗΚΓ στην εντόπιση της θέσης βηματοδότησης και της προέλευσης της κοιλιακής ταχυκαρδίας. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1996,

- 37:172-181.
22. Movsowitz C, Schwartzman D, Callans DJ, et al. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: Narrowing the anatomic location for successful ablation. *Am Heart J* 1996, 131:930-931.
 23. Gumbrielle TP, Bourke JP, Doig JC, et al. Electrocardiographic features of septal location of right ventricular outflow tract tachycardia. *Am J Cardiol* 1997, 79:213-216.
 24. Man KC, Daoud EG, Knight BP, et al. Accuracy of the unipolar electrogram for identification of the site of origin of ventricular activation. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1997, 8:974-979.
 25. Coggins DL, Lee RL, Sweeney J, et al. Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23:1333-1341.
 26. Rodriguez LM, Smeets JLRM, Timmermans C, Wellens HJJ. Predictors for successful ablation of right and left-sided idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1997, 79:309-314.
 27. Chinushi M, Aizawa Y, Takatashi K, et al. Morphological variation of nonreentrant idiopathic ventricular tachycardia originating from the right ventricular outflow tract and effect of radiofrequency ablation. *PACE* 1997, 20:325-336.
 28. Markowitz SM, Litvak B, Ramirez de Arellano EA, et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia. RV abnormalities delineated by magnetic resonance imaging. *Circulation* 1997, 96:1192-1200.
 29. Βασιλικός ΒΠ. Κατάλυση ιδιοπαθών κοιλιακών ταχυκαρδιών. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 2000, 41:Γ216-Γ219.
 30. Zipes DP, Foster PR, Troup PJ, Pedersen DH. Atrial induction of ventricular tachycardia: Reentry versus triggered activity. *Am J Cardiol* 1979, 44:1-8.
 31. Belhassen B, Rotmensch HH, Ladiano S. Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. *Br Heart J* 1981, 46:679-682.
 32. Ward DE, Nathan AW, Camm AJ. Fascicular tachycardia sensitive to calcium antagonists. *Eur Hear J* 1983, 5:896-905.
 33. Kottkamp H, Chen X, Hindricks G, et al. Idiopathic left ventricular tachycardia: New insights into electrophysiological characteristics and radiofrequency catheter ablation. *PACE* 1995, 18:1285-1297.
 34. Wharton JM, Ectart D, Friedman IM, et al. Sympathetic denervation relates to type of ventricular tachycardia in patients with normal hearts (abstract). *Circulation* 1993, 88:I-116.
 35. Nogami A, Naito S, Tada H, et al. Verapamil-sensitive left anterior fascicular tachycardia: results of radiofrequency ablation in six patients. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1998, 9:1269-1278.
 36. Nakagawa H, Beckman KJ, McClelland JH, et al. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential. *Circulation* 1993, 88:2607-2617.
 37. Thakur RK, Klein GJ, Sivaram CA, et al. Anatomic substrate for idiopathic left ventricular tachycardia. *Circulation* 1996, 93:497-501.
 38. Merliss AD, Seifert MJ, Collins RF, et al. Catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia associated with a false tendon. *PACE* 1996, 19:2144-2146.
 39. Gallagher JJ, Selle JG, Severson RH, et al. Surgical treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol* 1988, 61:27A-44A.
 40. Suwa M, Yoneda Y, Nagao H, et al. Surgical correction of idiopathic paroxysmal ventricular tachycardia possibly related to left ventricular false tendon. *Am J Cardiol* 1989, 64:1217-1220.
 41. Kappos KG, Sideris AM, Kranidis AJ, Tsilias KK, Anthopoulos LP. Idiopathic left ventricular tachycardia due to reentry mechanism, cured during catheter manipulation. *Intern J Cardiol* 1997, 62:279-280.
 42. Okumura K, Matsuyama K, Miyagi H, et al. Entrainment of idiopathic ventricular tachycardia of left ventricular origin with evidence for reentry with an area of slow conduction and effect of Verapamil. *Am J Cardiol* 1988, 62:7270732.
 43. Okumura K, Yamabe H, Tsuchiya T, et al. Characteristics of slow conduction zone demonstrated during entrainment of idiopathic ventricular tachycardia of left ventricular origin. *Am J Cardiol* 1996, 77:379-383.
 44. Wen MS, Yeh SJ, Wang CC, et al. Radiofrequency ablation therapy in idiopathic left ventricular tachycardia with no obvious structural heart disease. *Circulation* 1994, 89:1690-1696.
 45. Akhtar M, Damato AN, Batsford WP, et al. Demonstration of reentry within the His-Purkinje system in man. *Circulation* 1974, 50:1150-1156.
 46. Blanck Z, Sra I, Dhala A, Desphande S, Jazayeri M, Akhtar M. Bundle branch reentry: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. In Zipes DP & Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology – From Bed to Bedside*, 3rd edition, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 2000, p.p 656-661.
 47. Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation* 1989, 79:256-261.
 48. Blanck ZA, Jazayeri M, Dhala A, et al. Bundle branch reentry: A mechanism of ventricular tachycardia in the absence of myocardial or valvular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22:1718-1722.
 49. Simons GR, Sorrentino RA, Zimmerman LI, et al. Bundle branch reentry tachycardia and possible sustained interfascicular reentry with a shared unusual induction pattern. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1996, 7:44-50.
 50. Blanck ZA, Dhala A, Deshpande S, et al. Bundle branch reentry ventricular tachycardia: Cumulative experience in 48 patients. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1993, 4:253-262.
 51. Blanck Z, Jazayeri M, Akhtar M. Facilitation of sustained bundle branch reentry by atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1996, 7: 348-352.
 52. Wang PJ, Friedman PI. "Clockwise" and "counterclockwise" bundle branch reentry as a mechanism for sustained ventricular tachycardia masquerading as supraventricular tachycardia.

- tricular tachycardia. *PACE* 1989, 12:1426-1432.
53. Mehdirad AA, Keim S, Rist K, et al. Asymmetry of retrograde conduction and reentry within the His-Purkinje system: A comparative analysis of left and right ventricular stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1994, 24:177-184.
 54. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology*. Lea and Febinger, Philadelphia, 1993, p. 474.
 55. Blanck Z, Deshpande S, Jazayeri MR, et al. Catheter ablation of the left bundle branch for the treatment of sustained bundle branch reentrant ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995, 6:40-43.
 56. Langberg JL, Desai J, Dullet N, et al. Treatment of macro reentrant ventricular tachycardia with radiofrequency ablation of the right bundle branch. *Am J Cardiol* 1989, 63:1010-1013.
 57. Chien WW, Scheinman MM, Cohen TJ, et al. Importance of recording the right bundle branch deflection in the diagnosis of His-Purkinje reentrant tachycardia. *PACE* 1992, 15:1015-1024.
 58. Cohen TJ, Chien WW, Lurie KG, et al. Radiofrequency catheter ablation for treatment of bundle branch reentrant ventricular tachycardia: Results and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1991, 18:1767-1773.
 59. Berger RD, Orias D, Kasper EK, et al. Catheter ablation of coexistent bundle branch and interfascicular reentrant ventricular tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996, 7:341-347.
 60. Crijns HJGM, Smeets JLRM, Rodriguiz IM, et al. Cure of Interfascicular reentrant ventricular tachycardia by ablation of the anterior fascicle of the left bundle branch. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995, 6:486-492.
 61. Jazayeri M, Sra J, Dhala A, et al. Interfascicular reentrant ventricular tachycardia: Utility of bundle branch potentials in diagnosis and catheter ablation. (Abstract). *Circulation* 1992, 86:I-519.
 62. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996, 93:841-842.
 63. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right Ventricular Dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982, 65:384-398.
 64. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J* 1986, 56:321-326.
 65. Davies MJ: The investigation of sudden cardiac death. *Histopathology* 1999, 34:93-98.
 66. Karvouni E, Anastasakis A, Spiliopoulou C, et al. Sudden death in young in Greece. *Hellenic J Cardiol* 2000, 41:359-370.
 67. Πρωτονοτάριος Ν, Τσατσοπούλου Α. Αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας και νόσος Νάξος. Ιατρική Επικαιρότητα, Νοέμβριος 2000, pp 1093-1097.
 68. Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, et al. Cardiac arrest and sudden cardiac death in competitive athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *PACE* 1998, 21:331-335.
 69. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994, 71:215-218.
 70. Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact and clinical management parts I and II. *Circulation* 1999, 99:518-528.
 71. Ahmad F, Li D, Karibe A, et al. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation* 1998, 98:2791-2795.
 72. Li D, Ahmad F, Gardner MJ, et al. The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14. *Am J Hum Genet* 2000, 66:148-156.
 73. Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, et al. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation* 1998, 97:2049-2058.
 74. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000, 355:2119-2124.
 75. Hakmelahi S, Parker HR, Gilchrist AJ, et al. Plakoglobin regulates the expression of the anti-apoptotic protein BCL-2. *J Biol Chem* 2000, 275:10905
 76. Kuck KH, Schluter M, Geiger M, Siebels J. Successful catheter ablation of human ventricular tachycardia with radiofrequency current guided by an endocardial map of the area of slow conduction. *PACE* 1991, 14:1060-1071.
 77. Oeff M, Langberg J, Chin M, et al. Ablation of ventricular tachycardia using multiple sequential transcatheter application of radiofrequency energy. *PACE* 1992, 15:1167-1176.
 - 77^Α. Κάππος Κ., Μαρούσης Π., Κωτσάκης Α., και συν: Σπάνια ιδιοπαθή σύνδρομο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε νέα άτομα: σύγχρονη αντιμετώπιση με εμφύτευση καρδιομετατροπέα – απινιδωτή. *Νοσοκομειακά Χρονικά* (υπό δημοσίευση)
 78. Gatzoulis K, Protonotarios N, Anastasakis A, et al. Implantable defibrillator therapy in Naxos disease. *PACE* 2000, 23:1176-78.
 79. Fontaine G, Tonet J, Frank R. Ventricular tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. In Zipes DP, Jalife J (eds.): *Cardiac Electrophysiology – From Cell to Bedside*. 3rd Edition, W.B. Saunders Com., Philadelphia 2000, pp: 546-555.
 80. Volkmer M, Ouyang F, Bansch D, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in right ventricular dys-

plasia. In Santini M (ed): Progress in Clinical Pacing 2000, pp: 109-112.

81. Strickenberger SA, Man KC, Daoud EG, et al. A prospective evaluation of catheter ablation of ventricular tachycardia as adjuvant therapy in patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-

defibrillator. *Circulation* 1997, 96:1525-1531.

82. Stevenson WG, Friedman PL, Kocovic D, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1998, 98:308-314.



Πανσέληνος στον Ευβοϊκό

Κ.Γ. Αλεξόπουλος

Γενετική απόσταση των Ελλήνων από άλλους πληθυσμούς με βάση τη συχνότητα των HLA αντιγόνων

Αικατερίνη Ταράση¹, Χρύσα Παπαστεριάδη¹, ΣΑ Ράπτης²

SUMMARY

TARASSI K, PAPASTERIADES CH, RAPTIS SA. Genetic Distance between Greeks and other populations on the basis of HLA antigene frequency. Among genetic systems used for phylogenetic analyses, the HLA (Human Leukocyte Antigens) system or complex plays a major role due to the following characteristic features: high polymorphism of HLA antigens and linkage disequilibrium between different genetic loci. The aim of the study was to estimate genetic distances between Greeks and other ethnic groups (Caucasians, Blacks and Orientals) on the basis of HLA gene frequencies presented in the 11th International Histocompatibility Workshop. One hundred and ten (110) healthy unrelated individuals, 67 males and 43 females, aged 18-65 years, originated from all over Greece (mainland and islands), were serotyped by classical techniques. HLA antigens (24A, 44B, 10Cw, 18DR and 9DQ) were tested using 540 specific anti-sera. Genetic distance (F) between Greeks and the 71 other populations was computed from either one-locus or multilocus antigene frequencies. The most close populations to Greeks, estimated according to F(A+B) and F(A+B+DR), are Greek-Cypriots: F(A+B)=401, F(A+B+DR)=471, Italians: F(A+B)=622, F(A+B+DR)=1086 and Romanians: F(A+B)=680, F(A+B+DR)=951. On the other hand, Taiwanese presented with the greater genetic distance from the Greek population F(A+B)=6627, F(A+B+DR)=7679. In conclusion, this study suggests that a) Greeks belong to the European group of populations, but they keep their own genetic identity and b) Italians and Romanians, after Greek-Cypriots, as expected, are the genetically closer population to Greeks. These results could be related to historical data. *Nosokomiaka Chronika*, 65, 44-51, 2003.

Key words: HLA, genetic distance, phylogenetic analyses, anthropological studies

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρωτεύοντα ρόλο μεταξύ των γενετικών συστημάτων που χρησιμοποιούνται στις φυλογενετικές (ανθρωπολογικές) αναλύσεις, κατέχει και η μελέτη του HLA (Human Leucocyte Antigens) συστήματος ή συμπλέγματος, με βάση δύο χαρακτηριστικές του ιδιότητες: α) τον μεγάλο πολυμορφισμό των HLA αντιγόνων και β) την ύπαρξη διαταραχής ισορροπίας σύνδεσης μεταξύ διαφορετικών γενετικών τόπων. Με σκοπό την κατάταξη του ελληνικού πληθυσμού

¹Επιμ. Α', ²Διευθύντρια, Τμ. Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ", ³Διευθυντής Β' Προπαιδευτικής Κλινικής-Μονάδας Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών & Διαθητολογικού Κέντρου, ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

- Η εργασία έχει ανακοινωθεί ως περίληψη

1) 23^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 13-17 Μαΐου 1997.

2) 1st Balkan and Southeastern European Congress on Histocompatibility and Immunogenetics-Euroconference. Thessaloniki, 6-9 June 1997.

- Αποτελεί τμήμα της Διδακτορικής Διατριβής της ιατρού κ. Αικ. Ταράση με επιβλέποντα Καθηγητή τον κ. Σ.Α. Ράπτη (Αθήνα 1997).

στο φυλογενετικό δένδρο της ανθρωπότητας, προσδιορίστηκαν οι γενετικές αποστάσεις μεταξύ των Ελλήνων και 71 άλλων πληθυσμιακών ομάδων που ανήκουν και στις 3 φυλές της ανθρωπότητας. Σε 110 υγιή άτομα (67 άνδρες και 37 γυναίκες), ηλικίας 18-65 ετών, προερχόμενα από όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας και μη έχοντα συγγένεια εξ αίματος μεταξύ τους, προσδιορίστηκαν τα HLA τάξης I (24A, 44B, 10Cw) και II (18DR και 9DQ) αντιγόνα με κλασικές ορολογικές τεχνικές και με τη χρησιμοποίηση 540 ειδικών αντιορών. Με τη βοήθεια προγράμματος H/Y και με βάση τις γονιδιακές συχνότητες κάθε γενετικού τύπου χωριστά ή σε συνδυασμό, υπολογίστηκαν οι γενετικές αποστάσεις των Ελλήνων από 71 άλλες πληθυσμιακές ομάδες (χρησιμοποιώντας τις γονιδιακές συχνότητες όπως αυτές περιέχονται στα Πρακτικά του 1^{ου} International Histocompatibility Workshop). Με βάση τις τιμές των γενετικών αποστάσεων F(A+B) και F(A+B+DR) που προέκυψαν, οι γενετικά πλησιέστεροι προς τους Έλληνες είναι οι Ελληνοκύπριοι: F(A+B)=401, F(A+B+DR)=471, οι Ιταλοί: F(A+B)=622, F(A+B+DR)=1086 και οι Ρουμάνοι: F(A+B)=680, F(A+B+DR)=951 ενώ οι ιθαγενείς της νήσου Ταϊβαν: F(A+B)=6627, F(A+B+DR)=7679 έχουν τη μεγαλύτερη γενετική απόσταση. Συμπερασματικά, α) ο Ελληνικός πληθυσμός ανήκει στη μεγάλη οικογένεια των Ευρωπαϊών Λευκών, ενώ εμφανίζει μεγάλη γενετική απόσταση από τους Μαύρους και τους Μογγολοειδείς, β) οι πιο κοντινοί γενετικά πληθυσμοί προς τους Έλληνες είναι, εκτός από τους Ελληνοκυπρίους, όπως άλλωστε αναμενόταν, οι Ιταλοί και οι Ρουμάνοι, εύρημα που μπορεί να συσχετισθεί και με ιστορικά δεδομένα. **Νοσοκ. Χρονικά, 65, 44-51, 2003.**

Όροι ευρητηρίου: HLA αντιγόνα, γενετική απόσταση, φυλογενετικές αναλύσεις, ανθρωπολογικές μελέτες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυλετική είναι κλάδος της ανθρωπολογίας, που ασχολείται γενικά με τις φυλές του ανθρωπίνου είδους. Σήμερα, είναι γενικώς παραδεκτό, ότι δεν υπάρχει φυλή, η οποία δεν έχει υποστεί επιμειξίες με το πέρασμα του χρόνου. Ωστόσο, τα φυλετικά γνωρίσματα ή τα υπολείμματα φυλετικών γνωρισμάτων των εθνικών ή εθνογραφικών ομάδων θα υπάρχουν ακόμα για μεγάλο χρονικό διάστημα, δεδομένου ότι "τα φυλετικά χαρακτηριστικά είναι περισσότερο διατηρημένα και εξελίσσονται βραδύτερα σε σχέση με τα κοινωνικά χαρακτηριστικά" (1).

Σκοπός των φυλογενετικών αναλύσεων είναι η περιγραφή ή/και ο ανασχεδιασμός της εξελικτικής ιστορίας των διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων, που επιτυγχάνονται με τον καθορισμό του βαθμού των επιμειξιών και τον προσδιορισμό των φυλετικών τύπων κάθε ομάδας (2).

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στις φυλογενετικές αναλύσεις είναι οι εξής:

1. Ιστορική μέθοδος: βασίζεται σε γραπτά κείμενα, που συνήθως έχουν γραφεί από τους μεταγενέστερους και ως εκ τούτου δεν θεωρείται αξιόπιστη. Περιλαμβάνει δε δύο κλάδους: την *εθνογραφική* και την *αρχαιολογική μέθοδο*.
2. Γλωσσολογική μέθοδος: αν και η δημιουργία νέων

γλωσσών αποδεικνύει κάποιου βαθμού επιμειξία μεταξύ των φυλών, όμως, κάτι τέτοιο δεν είναι απόλυτο. Γλωσσολόγοι, όπως ο Ραΐς, αναγνωρίζουν ότι "τα κρανία είναι πιο σκληρά από τα σύμφωνα και τα φωνήεντα" και ότι "όταν ένας ανθρωπολογικός τύπος αλλάζει γλώσσα, αυτό δεν σημαίνει ότι αλλάζουν και τα φυλετικά του γνωρίσματα" (3). Η σύγχρονη ανθρωπολογία αρνείται ότι η ανάπτυξη εθνικών πολιτισμών και γλωσσών εξαρτάται αιτιακά από τη φυλή.

3. Ανθρωπολογικές μέθοδοι: περιλαμβάνουν την *ανθρωποσκοπική* μέθοδο, που μελετά διάφορα ανθρώπινα χαρακτηριστικά, όπως είναι το χρώμα των τριχών, του δέρματος και των οφθαλμών, το μέγεθος και το σχήμα της ρινός κ.α. και την *ανθρωπομετρική* μέθοδο, που ασχολείται με τη μέτρηση ανθρωπίνων χαρακτηριστικών όπως είναι το ανάστημα, η διάμετρος της κεφαλής (κεφαλικός δείκτης) και οι αποστάσεις των διαφόρων οστέινων τμημάτων του προσώπου.
4. Βιολογικές μέθοδοι: περιλαμβάνουν τη μελέτη πολυμορφικών αντιγονικών συστημάτων των έμμορφων στοιχείων του αίματος (ερυθροκυτταρικά αντιγόνα και αντιγόνα των λευκοκυττάρων - HLA) καθώς επίσης τη μελέτη πολυμορφισμών ενζύμων και πρωτεϊνών του ορού. Με βάση τα αποτελέσματα των βιολογικών μεθό-

δων, οι οποίες θεωρούνται οι πλέον αξιόπιστες για φυλογενετικές αναλύσεις, μπορεί να υπολογισθεί η "γενετική απόσταση" μεταξύ δύο ή περισσότερων πληθυσμιακών ομάδων (φυλών) και κατά συνέπεια να ανακατασκευασθεί η εξελικτική ιστορία της ανθρωπότητας. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι η γενετική απόσταση μεταξύ δύο πληθυσμών είναι ανάλογη του χρονικού διαχωρισμού τους (4). Με βάση τη γονιδιακή συχνότητα ορισμένων βιολογικών παραμέτρων, η ανθρωπότητα διαχωρίστηκε σε τρεις πόλους (φυλές), τους Λευκούς ή Καυκάσιους (Caucasians), τους Μαύρους (Blacks) και μια τρίτη ετερογενή ομάδα, που περιλαμβάνει τους Μογγολοειδείς (Mongoloids ή Orientals), τους Ινδιάνους της Αμερικής και τους Ιθαγενείς της Αυστραλίας και της Πολυνησίας (5).

Πρωτεύοντα ρόλο μεταξύ των συστημάτων που χρησιμοποιούνται στις βιολογικές μεθόδους, κατέχει και η μελέτη του συστήματος HLA (Human Leucocyte Antigens), με βάση τις εξής δύο χαρακτηριστικές του ιδιότητες:

α) *Μεγάλος πολυμορφισμός*: το HLA σύστημα είναι το πλέον πολύμορφο γενετικό σύστημα του ανθρώπου, όπως αποδεικνύεται άλλωστε και από το μικρό ποσοστό των ομοζυγωτών (1,6% στους Καυκάσιους), ενώ οι ομοζυγώτες για το σύστημα Rhesus, που είναι το πιο πολύμορφο από τα ερυθροκυτταρικά συστήματα, ανέρχονται στο 36%.

β) *Υπαρξη διαταραχής ισορροπίας σύνδεσης (Δ)* μεταξύ δύο ή περισσότερων HLA γονιδίων, που προέρχονται από διαφορετικούς γενετικούς τόπους. Το φαινόμενο αυτό θεωρείται εκτροπή από τη γενετική παμμειξία και για την εξήγησή του αναπτύχθηκαν διάφορες θεωρίες, από τις οποίες επικρατέστερες είναι δύο. Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία, οι διαταραχές ισορροπίας σύνδεσης είναι αποτέλεσμα της φυσικής επιλογής, ενώ η δεύτερη θεωρία στηρίζεται στην επιμειξία των πληθυσμών κατά τις μεταναστεύσεις.

Η τεράστια σημασία του HLA συστήματος στις φυλογενετικές αναλύσεις αποδεικνύεται και από δύο ακόμη γεγονότα: α) Ο Piazza και συν (6) χρησιμοποιώντας τη γονιδιακή συχνότητα, αφενός μεν των HLA-A και -B αντιγόνων, αφετέρου δε ορισμένων άλλων πολυμόρφων βιολογικών συστημάτων, από 35 διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες και με τη βοήθεια πολύπλοκων στατιστικών αναλύσεων, σχεδίασαν το φυλογενετικό δένδρο της ανθρωπότητας, οι κλάδοι του οποίου αντιπροσωπεύουν τους πληθυσμούς όπως έχουν σήμερα. Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα συμπεράσματα της μελέτης αυτής ήταν ότι η δενδροποίηση της ανθρωπότητας με βάση μόνο

το HLA σύστημα, ελάχιστα διαφέρει απ'αυτήν που επιτεύχθηκε με τη χρησιμοποίηση όλων μαζί των υπολοίπων βιολογικών συστημάτων, β) Μετά την πρώτη απόφαση, να μελετηθεί το HLA σύστημα σε ολόκληρο τον κόσμο, προκειμένου να χρησιμεύσει σε ανθρωπολογικές (φυλογενετικές) μελέτες, η οποία ελήφθη στη διάρκεια του 4^{ου} Διεθνούς Workshop της Ιστοσυμβατότητας (7), όλα τα επόμενα Workshops συμπεριλαμβανομένου και του τελευταίου (14^ο IHWC, 2002), αφιερώνουν ένα σημαντικό τμήμα των δραστηριοτήτων τους στις ανθρωπολογικές μελέτες, που βασίζονται στη συχνότητα των HLA αντιγόνων και των απλοτυπικών τους συνδυασμών στους υπό μελέτη πληθυσμούς.

Με βάση τα ανωτέρω, σκοπός της μελέτης αυτής ήταν ο καθορισμός των γενετικών αποστάσεων μεταξύ των Ελλήνων και 71 άλλων πληθυσμιακών ομάδων που ανήκουν και στις 3 φυλές της ανθρωπότητας, με βάση τη συχνότητα των HLA τάξης I (-A, -B, -Cw) και τάξης II (-DR, -DQ) αντιγόνων, προκειμένου να χρησιμεύσουν σε φυλογενετικές αναλύσεις. Οι αναλύσεις αυτές θα βοηθήσουν αφενός μεν στην κατάταξη και του ελληνικού πληθυσμού στο φυλογενετικό δένδρο της ανθρωπότητας, αφετέρου δε θα δώσουν πληροφορίες για την τεκμηρίωση της καταγωγής των Ελλήνων, η οποία είχε απασχολήσει τους αρχαίους Έλληνες (Ηρόδοτο, Ησίοδο, Θουκυδίδη) (1) και συνεχίζει να μας απασχολεί έως και σήμερα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 110 άτομα ελληνικής καταγωγής, 67 άνδρες και 43 γυναίκες, ηλικίας 18-65 ετών, προσωπικό του Νοσοκομείου και αιμοδότες. Δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή, ώστε τα άτομα αυτά 1) να είναι ελεύθερα νόσου, ιδιαίτερα νόσου που συσχετίζεται με τα αντιγόνα HLA, όπως ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, κοιλιοκάκη, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ψωρίαση, 2) να μην έχουν μεταξύ τους συγγένεια εξ αίματος και 3) να αντιπροσωπεύουν όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας. Τα ανωτέρω διασφαλίστηκαν με τη συμπλήρωση ειδικού ερωτηματολογίου από τα άτομα που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Για τον υπολογισμό της γενετικής απόστασης μεταξύ των Ελλήνων και των άλλων πληθυσμιακών ομάδων, χρησιμοποιήθηκαν οι γονιδιακές συχνότητες των HLA τάξης I (A, -B, -Cw) και II (HLA-DR, -DQ) αντιγόνων από 70 πληθυσμιακές ομάδες, όπως αυτές περιέχονται στα Πρακτικά (The Data Book, Volume II) του 11^{ου} International Histocompatibility

Workshop (IHW), που πραγματοποιήθηκε στη Yokohama της Ιαπωνίας το Νοέμβριο του 1991.

Για τον ίδιο σκοπό χρησιμοποιήθηκαν επίσης 105 Ελληνοκύπριοι, αιμοδότες στην Τράπεζα Αίματος του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας, οι οποίοι τυποποιήθηκαν ως προς τα HLA αντιγόνα στο Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας του ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός" και οι οποίοι για να συμπεριληφθούν στη μελέτη πληρούσαν τα ίδια κριτήρια όπως αυτά αναφέρθηκαν ανωτέρω για τον ελληνικό πληθυσμό (8).

Οι πληθυσμιακές ομάδες, καθώς επίσης και ο αριθμός των ατόμων, της κάθε ομάδας που μελετήθηκε, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Για την τυποποίηση των HLA τάξης I (-A, -B, -Cw) και II (-DR και -DQ) αντιγόνων χρησιμοποιήθηκε η μικρολεμφοκυτταροτοξική τεχνική των δύο σταδίων (9) με τη χρήση T και B λεμφοκυττάρων αντίστοιχα, τα οποία απομονώθηκαν με τη βοήθεια ανοσομαγνητικών σφαιριδίων (10). Συνολικά, χρησιμοποιήθηκαν 540 ειδικοί HLA αντιροοί (μονοδύναμοι και πολυδύναμοι), οι οποίοι μας παραχωρήθηκαν από την Επιτροπή του 11^{ου} IHW.

Τα άτομα όλων των ομάδων, συμπεριλαμβανομένων και των Ελλήνων, τυποποιήθηκαν για όλα τα γνωστά HLA τάξης I (24A, 44B, 10Cw) και II (18DR, 9DQ) αντιγόνα και για τα σχιστά τους (splits).

Πρέπει δε να σημειωθεί ότι, τόσο οι Έλληνες όσο και οι άλλες πληθυσμιακές ομάδες, τυποποιήθηκαν με τη χρήση των ίδιων ακριβώς HLA αντιροών, που διανεμήθηκαν στα διάφορα εργαστήρια από την επιτροπή του 11^{ου} IHW. Το γεγονός αυτό καθιστά τα ευρήματα κατάλληλα για τη διεξαγωγή αξιόπιστης συγκριτικής μελέτης, όπως είναι ο υπολογισμός της γενετικής απόστασης μεταξύ πληθυσμιακών ομάδων.

Υπολογισμός γενετικής απόστασης

Η γενετική απόσταση (F) υπολογίστηκε με βάση τη γονιδιακή συχνότητα των αντιγόνων του κάθε γενετικού τύπου (A, B, Cw, DR, DQ) χωριστά (FA, FB, FC, FDR, FDQ αντίστοιχα), αλλά και με βάση συνδυασμό HLA αντιγόνων από δύο ή περισσότερους γενετικούς τύπους, F(A+B) και F(A+B+DR), αντίστοιχα.

α) Υπολογισμός αντιγονικής συχνότητας (Antigen frequency-Af) και γονιδιακής συχνότητας (Gene frequency-Gf).

Η αντιγονική συχνότητα (Af) εκφράζεται ως εκατοστιαία αναλογία του αριθμού κάθε HLA αντιγόνου, που προσδιορίζεται με την ορολογική τυποποίηση, επί του συνόλου των εξετασθέντων δειγμάτων.

Η γονιδιακή συχνότητα (Gf) υπολογίζεται από τον

κάτωτι τύπο (7): $Gf = 1 - \sqrt{1 - Af}$

β) Γενετική απόσταση μεταξύ δύο πληθυσμών (F).

Υπολογίζεται με βάση τον τύπο (11):

$$F = \frac{4(1 - \cos\theta)}{x - 1}$$

όπου:

$$\cos\theta = \sqrt{\prod_{i=1}^n \frac{(Gfi_1)(Gfi_2)}{x}}$$

x = ο αριθμός των αλληλομόρφων γονιδίων (αντιγόνων) ενός γενετικού τύπου.

Gfi₁, Gfi₂ = οι γονιδιακές συχνότητες ενός HLA αντιγόνου δύο πληθυσμών 1 και 2 αντίστοιχα.

Ο ανωτέρω τύπος μπορεί να εφαρμοστεί και για τον προσδιορισμό των γονιδιακών συχνοτήτων δύο ή περισσότερων γενετικών τύπων ταυτόχρονα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η γενετική απόσταση μεταξύ των Ελλήνων και 71 άλλων πληθυσμιακών ομάδων, στις οποίες περιλαμβάνονται οι περισσότεροι Ευρωπαίοι και άλλοι Καυκάσιοι, καθώς επίσης και αντιπροσωπευτικές πληθυσμιακές ομάδες που ανήκουν στους Μαύρους και στους Μογγολοειδείς. Η σειρά εμφάνισης των πληθυσμών στον Πίνακα καθορίστηκε με βάση την αύξουσα τιμή της γενετικής απόστασης F(A+B), όπως αυτή υπολογίστηκε με τις συχνότητες των HLA-A και -B αντιγόνων.

Με βάση τις τιμές των γενετικών αποστάσεων F(A+B), οι γενετικά πλησιέστεροι προς τους Έλληνες είναι οι Ελληνοκύπριοι: F(A+B)=401, και ακολουθούν οι Ιταλοί: F(A+B)=622, οι Ρουμάνοι: F(A+B)=680, οι Γάλλοι: F(A+B)=804, οι Γερμανοί: F(A+B)=859, οι Ισπανοί: F(A+B)=865, οι Πορτογάλοι: F(A+B)=888 και οι Αυστριακοί: F(A+B)=899. Με βάση τις τιμές των γενετικών αποστάσεων F(A+B+DR), οι Ελληνοκύπριοι: F(A+B+DR)=471 εξακολουθούν να είναι οι πλησιέστεροι γενετικά προς τους Έλληνες και ακολουθούν οι Ρουμάνοι: F(A+B+DR)=951, οι Ιταλοί: F(A+B+DR)=1086, οι Γερμανοί: F(A+B+DR)=1246, οι Κροάτες: F(-A+B+DR)=1357, οι Τσέχοι: F(A+B+DR)=1379, οι Γάλλοι: F(A+B+DR)=1381 και οι Αυστριακοί: F(A+B+DR)=1439.

Οι Σουηδοί με F(A+B)=2747 και F(A+B+DR)=4799 παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη γενετική απόσταση από τους Έλληνες, τόσο μεταξύ των Ευρωπαίων, όσο και μεταξύ όλων των πληθυσμών της Καυκάσιας φυλής, που μελετήθηκαν. Τέλος, οι ιθαγενείς της νήσου Taiwan: F(A+B)=6627 και F(A+B+DR)=7679, οι οποίοι ως γνωστόν ανήκουν στους Μογγολοειδείς, έχουν τη μεγαλύτερη γενετική απόσταση από τους Έλληνες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Γενετική Απόσταση μεταξύ των Ελλήνων και 71 άλλων πληθυσμιακών ομάδων

Πληθυσμιακή Ομάδα	N	FA	FB	FC	FDR	FDQ	F(A+B)	F(A+B+DR)
Ελληνοκύπριοι	104	267	458	24133	784	3005	401	471
Ιταλοί	553	869	515	21941	3133	5786	622	1086
Ρουμάνοι	84	818	620	23534	2149	2947	680	951
Γάλλοι	359	892	766	22004	3931	6544	804	1381
Γερμανοί	375	822	876	18631	2955	4677	859	1246
Ισπανοί	221	970	820	21647	4766	7148	865	1585
Πορτογάλοι	123	1134	782	23334	6290	21871	888	1885
Αυστριακοί	99	1094	815	17142	3824	6755	899	1439
Ούγγροι	98	1074	896	20350	5084	15609	950	1713
Μεξικάνοι	163	884	997	18767	4425	10881	963	1602
Βραζιλιάνοι	337	1135	915	20666	3605	8763	981	1466
Αλβανοί	210	1425	847	23181	3924	10671	1021	1557
Τσέχοι	122	1152	1104	21708	2530	9290	1119	1379
Κροάτες	100	1175	1098	18853	2395	3177	1122	1357
Δανοί	131	758	1286	20290	5476	4829	1127	1930
Καναδοί	217	779	1294	19789	4484	4826	1139	1756
Βέλγοι	64	1754	962	22944	3474	3746	1201	1621
Πολωνοί	52	1206	1222	21660	5477	13280	1217	2004
ΗΠΑ (Λευκοί)	254	1512	1184	22795	5955	7486	1283	2146
Βρετανοί	110	1168	1554	22014	5063	7297	1437	2107
Ινδοί	99	1725	1320	22135	5919	8818	1442	2269
Νοτιοαφρικάνοι	155	1889	1380	18903	3612	3214	1534	1918
Ιρανοί + Ιρακινοί	64	1503	1608	21015	2623	6287	1576	1769
Κορνουάλιοι (Cornish)	101	1413	1957	19450	7112	6504	1793	2775
Ουράλιοι	87	2058	1680	18837	5800	17666	1794	2533
Αρμένιοι	161	2356	1554	26586	4646	13230	1796	2322
Βάσκοι	57	2335	1757	24147	5555	11157	1932	2600
Μογγόλοι	134	1713	2052	22486	6205	18593	1950	2736
Tribal	47	1253	2303	25374	6792	21921	1986	2873
Σαρδηνιοί	99	2439	1861	22559	2373	17181	2035	2098
Γύφτοι Ισπανίας	75	2971	1660	23573	4761	9445	2056	2555
Σλοβάκοι	62	3256	1552	21541	1351	57808	2067	4180
Iyers	73	3349	1769	19351	4988	11283	2246	2752
Ουκρανοί	134	3138	2244	25499	8905	29044	2514	3694
Bargavas	50	4330	1801	19711	8072	34036	2565	3581
Κορεάτες	262	2805	2584	23915	8294	12814	2651	3692
Κινέζοι	263	2277	2848	22752	7767	17414	2676	3616
Σουηδοί	80	3022	2629	22053	13859	96844	2747	4799
Αλγερινοί + Μαροκινοί	46	2671	2813	23947	5758	3571	2770	3322
Han northern	180	2762	2902	27754	7773	22991	2860	3767
Manchu	107	2746	2962	23682	8534	17065	2897	3937
Νοτ. Αμερικ. (Μαύροι)	115	4334	2294	19809	3711	6707	2910	3058
Κοζάκοι	69	3959	2648	25435	9561	44205	3043	4247
Βορ. Αμερικ. (Μαύροι)	115	4334	2294	19809	3711	6707	3075	4243
Βορ. Αφρικανοί (Μαύροι)	59	3858	2768	22715	4399	5617	3097	3337
Buriat	93	3388	3022	25673	12306	30807	3133	4826
Yakut	77	3183	3272	19539	6747	32382	3245	3892
Ταϊλανδοί	242	3666	3267	22943	7960	5917	3388	4232
Βολιβιανοί	48	4364	3024	20600	11371	36083	3429	4895
Ιάπωνες	943	4525	3022	27222	10320	17966	3476	4739
Βιετναμέζοι	112	3844	3434	24991	9824	7330	3558	4715
Δυτ. Αφρικανοί (Μαύροι)	58	5315	3157	23293	2951	5342	3808	3650
Uyгур	42	2923	4206	26997	13136	36288	3819	5539
Thai-chinese	71	4752	3419	23619	7207	8325	3822	4447
Tlingit	65	3664	4011	26563	13651	17999	3906	5705

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Γενετική Απόσταση μεταξύ των Ελλήνων και 71 άλλων πληθυσμιακών ομάδων (συνέχεια)

Πληθυσμιακή Ομάδα	N	FA	FB	FC	FDR	FDQ	F(A+B)	F(A+B+DR)
Zairean	51	6241	3314	18006	5673	13932	4198	4470
Ινδιάνοι Βορ. Αμερικής	160	5001	4014	22016	15234	19530	4312	6328
Japanese	72	6024	3662	32830	14529	11465	4375	6249
Orochon	70	4674	4253	23758	11140	21746	4380	5649
Κινέζοι Σιγκαπούρης	82	1024	4642	22638	7292	9477	4455	4979
Inuit (Εσκιμώοι)	155	5350	4221	25936	9705	20201	4562	5511
Buyi	67	3927	5108	24922	8223	4662	4752	5393
Zimbabwean	99	6511	4138	21095	6794	15210	4855	5213
Miao	67	4576	5144	27874	6712	12590	4972	5293
Maori	51	4499	5249	21564	10301	9855	5023	5997
Νοτ. Αφρικανοί (Μαύροι)	101	5251	4928	21824	5159	8797	5026	5050
Βουσμάνοι	62	6908	4644	18679	13129	13942	5327	6768
Οουσπέκιοι	65	7779	4471	27486	8074	23220	5470	5950
Timor	52	8022	4442	25950	12205	3253	5523	6757
Taiwan (Ιθαγενείς)	117	6826	6541	25213	12325	20648	6627	7679

- FA, FB, FC, FDR και FDQ: η γενετική απόσταση (F) με βάση τη συχνότητα των HLA-A, -B, -Cw, -DR, και -DQ αντιγόνων αντίστοιχα
 - F(A+B) και F(A+B+DR): η γενετική απόσταση (F) με βάση το συνδυασμό των συχνοτήτων των HLA-A και -B αντιγόνων και των HLA-A, -B και -DR αντιγόνων αντίστοιχα.

Η μικρή διαφορά κατάταξης των πληθυσμών, με βάση τις F(A+B) και F(A+B+DR) γενετικές τους αποστάσεις από τους Έλληνες, οφείλεται στον διαφορετικό πολυμορφισμό των HLA γενετικών τόπων. Συγκεκριμένα, και με βάση την ορολογική τυποποίηση, ο πλέον πολυμορφος γενετικός τόπος είναι ο HLA-B και ακολουθεί ο HLA-A, ενώ ο HLA-DR παρουσιάζει μικρό πολυμορφισμό και ακόμα μικρότερο παρουσιάζουν οι HLA-Cw και -DQ γενετικοί τόποι. Με βάση τα ανωτέρω, οι πλέον κατάλληλοι γενετικοί τόποι για τον υπολογισμό των γενετικών αποστάσεων θεωρούνται οι HLA-A και -B ακολουθούμενοι από τον HLA-DR γενετικό τόπο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τη μελέτη της γενετικής απόστασης μεταξύ των Ελλήνων και των 71 άλλων πληθυσμιακών ομάδων, με βάση τις συχνότητες, είτε των HLA-A και -B είτε των HLA-A, -B και -DR αντιγόνων, προκύπτει ότι η πληθυσμιακή ομάδα, που βρίσκεται γενετικά πλησιέστερα στον ελληνικό πληθυσμό, είναι οι Ελληνοκύπριοι. Το εύρημα δε αυτό είναι δυνατόν να χρησιμεύσει ως επιστημονικό επιχείρημα για όσους ενδεχομένως αμφισβητούν την ελληνικότητα των κατοίκων της Κύπρου. Οι πληθυσμοί, οι οποίοι φαίνεται να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη φυλετική συγγένεια προς τους Έλληνες, μετά τους Ελληνοκυπρίους, είναι οι Ιταλοί και οι Ρουμάνοι. Η γενετική ομοιότητα προς τους Ιταλούς, που έχει ανευρεθεί και σε παλαιότερες μελέτες, στις οποίες είτε υπολογίστηκε η γενετική απόσταση με βάση τη συχνότητα των HLA-

A και -B αντιγόνων (12) είτε ως μέτρο της γενετικής συγγένειας των Ελλήνων προς άλλους, γειτονικούς κυρίως, πληθυσμούς χρησιμοποιήθηκε η συχνότητα κατανομής των συχνότερων αντιγόνων HLA-A και -B στους πληθυσμιακές αυτές ομάδες (13,14), είναι η αναμενόμενη με βάση και τα ιστορικά δεδομένα. Η μικρή σχετικά γενετική απόσταση από τους Ρουμάνους πρέπει να αποδοθεί στην καταγωγή τους από τους αρχαίους Δακούς και τους Γέτες, που ήταν θρακικά, δηλαδή ελληνικά, φύλα (15).

Για την ερμηνεία της γενετικής απόστασης των Ελλήνων από τους άλλους Ευρωπαίους, θα πρέπει να ανατρέξει κανείς σε ιστορικά στοιχεία και σε παλαιοανθρωπολογικά ευρήματα (1,15). Με βάση τα στοιχεία αυτά, είναι σήμερα επιστημονικά αποδεκτό ότι το Μεσογειακό φύλο (στο οποίο ανήκει και το γένος των Ελλήνων), περί το 5000 π.Χ. ξεκύνεται από την κοιτίδα του, τη χερσόνησο του Αίμου, καταρχάς προς την Ιταλική χερσόνησο και λίγο αργότερα (γύρω στο 4500 π.Χ.), διά των Μοραβικών Πυλών, προς την Κεντρική Ευρώπη, τη σημερινή Γερμανία, Αυστρία και Νότιο Πολωνία. Ταυτόχρονα, οδεύει και προς Δυσμάς, κατ'αρχάς προς τη Γαλλία, μέσω της οποίας φθάνει μέχρι τις Βρετανικές Νήσους (λίγο μετά το 4000 π.Χ.). Τέλος, η Ιβηρική και η Σκανδιναβική χερσόνησος αποτελούν τα τελευταία Ευρωπαϊκά εδάφη, στα οποία έφθασαν οι Μεσογειακοί λαοί. Φαίνεται δε τελικά, ότι η Μεσογειακή φυλή, αφού εποίκισε όλη την Ευρώπη, κράτησε ως μόνιμους τόπους κατοικίας της τις εύκρατες χερσονήσους δηλαδή την Ιβηρική, την Ιταλική και βεβαίως τη χερσόνησο του Αίμου, που ήταν και το ορμητήριό της. Στην υπόλοι-

πη Ευρώπη, Κεντρική και Βόρειο, οι Μεσογειακοί λαοί σιγά-σιγά απορροφήθηκαν από άλλα Ευρωπαϊκά φύλα. Όμως, από εκείνη την κυριαρχία στην Κεντρική ιδίως Ευρώπη, δεν χάθηκαν όλα τα ίχνη (15). Με βάση τα ανωτέρω, μπορεί κανείς να ερμηνεύσει τη γενετική ομοιότητα (όπως αυτή προκύπτει από τη μικρή σχετικά γενετική απόσταση) των Ελλήνων προς τους Γάλλους, Γερμανούς, Ισπανούς, Πορτογάλους, Αυστριακούς. Η μικρή σχετικά γενετική απόσταση των Ελλήνων από τους Μεξικανούς και τους Βραζιλιάνους μπορεί να ερμηνευθεί με βάση την καταγωγή τους από τους Ισπανούς και τους Πορτογάλους αντίστοιχα, οι οποίοι, όπως προαναφέρθηκε, παρουσιάζουν γενετική ομοιότητα με τους Έλληνες.

Αντίθετα οι Αλβανοί, ως απόγονοι των αρχαίων Ιλλυριών, οι οποίοι ανήκουν στο Διναρικό φύλο με μικρή πρόσμιξη με Μεσογειακούς λαούς, γενετικά απέχουν περισσότερο από τους Έλληνες. Το Διναρικό φύλο ξεκίνησε από τον Καύκασο περί το 4000 π.Χ. και προχώρησε ταχύτατα προς Δυσμάρ, φθάνοντας μέχρι τη Βόρειο Ιβηρική Χερσόνησο, όπου οι Βάσκοι αποτελούν τον ακραίο του κλάδο (15). Με βάση τα ανωτέρω, εξηγείται η μεγάλη σχετικά γενετική απόσταση των Ελλήνων από τους Βάσκους, που είναι από τις μεγαλύτερες γενετικές αποστάσεις μεταξύ των Ευρωπαϊκών λαών. Οι Πολωνοί και οι Σλοβάκοι θεωρούνται σήμερα οι αντιπροσωπευτικότεροι εκπρόσωποι του Βαλτικού φύλου (15) και έτσι εξηγείται η μεγάλη γενετική απόσταση των πληθυσμών αυτών από τους Έλληνες. Εξάλλου, η μεγάλη σχετικά απόσταση των Ελλήνων από τους Σαρδήνιους ήταν αναμενόμενη, δεδομένου ότι οι Σαρδήνιοι θεωρούνται απόγονοι Χαμητικών και Σημιτικών φυλών, λόγω της μακροχρόνιας κατοχής της περιοχής αυτής από τους Καρχηδόνιους (6). Τέλος, οι Σουηδοί που ανήκουν στο Νορδικό (Βόρειο) φύλο, παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη γενετική απόσταση από τους Έλληνες, όχι μόνο μεταξύ των Ευρωπαίων, αλλά και μεταξύ όλων των πληθυσμών της Καυκάσιας φυλής, που μελετήθηκαν.

Για να εξηγήσει κανείς τη μεγάλη γενετική απόσταση των Ελλήνων από τους Ινδούς θα πρέπει να ανατρέξει στην καταγωγή των Ινδών. Οι Ινδοί ανήκουν στην Ινδοδραβιδική φυλή, η οποία αν και κατάγεται, εν μέρει τουλάχιστον, από τον ίδιο προάνθρωπο με τους Μεσογειακούς λαούς και μολονότι περί το 2000 π.Χ. αναμείχθηκε με εισβάλλοντες Ευρωπαϊκά φύλα. Έτσι, σήμερα, γίνεται ολοένα και περισσότερο αποδεκτό ότι δεν υπάρχει ινδοευρωπαϊκή φυλή, αλλά ινδοευρωπαϊκή (ιαπετική) ομογλωσσία (15).

Ακόμα, στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι οι Αθίγγανοι (Γύφτοι) αποτελούν φυλή Ινδών νομάδων, οι οποίοι έφθασαν στην Αίγυπτο εξ Ανατολών, όπου έμειναν επί μακρόν. Αργότερα δε, μετακινήθηκαν άλλοι μεν προς Β. Αφρική, Ισπανία και υπόλοιπη Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη, άλλοι δε προς την Ελλάδα και την υπόλοιπη Βαλκανική. Ονομάστηκαν δε Γύφτοι, από παραφθορά της λέξης "Αιγύπτιοι", όχι μόνο στην Ελλάδα, αλλά και στις άλλες χώρες όπου εγκαταστάθηκαν (π.χ. Gypsies στην Αγγλία, Jiftu στη Ρουμανία, Gitanes από το Egyptianes στη Γαλλία) (15). Επομένως, η μεγάλη γενετική απόσταση των Ελλήνων από τους Γύφτους της Ισπανίας εξηγείται με βάση τα ανωτέρω δεδομένα.

Τέλος, από αυτή τη μελέτη των γενετικών αποστάσεων διαφαίνεται ο μεγάλος φυλετικός διαχωρισμός των Ελλήνων από τους Μαύρους και ακόμα περισσότερο από τους Μογγολοειδείς. Έτσι, οι ιθαγενείς της Ταϊβαν παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη γενετική απόσταση από τους Έλληνες.

Έτσι, με βάση τις γενετικές αποστάσεις από τις άλλες πληθυσμιακές ομάδες, οι οποίες υπολογίστηκαν τόσο με συνδυασμό τάξης I (-A, -B) όσο και με συνδυασμό τάξης I και II (-A, -B, -DR) HLA αντιγόνων, ο ελληνικός πληθυσμός παίρνει τη θέση του στο φυλογενετικό δένδρο της ανθρωπότητας, όπως αυτό σχεδιάστηκε από την αξιολόγηση των ευρημάτων κατά τις εργασίες του 11^{ου} IHW (Yokohama-Japan, 1991) και του 12^{ου} IHW (St Malo-France, 1996) (16,17).

Επιπλέον, οι πληροφορίες αυτές βοηθούν στην τεκμηρίωση της προέλευσης και της γενετικής συγγενείας και των άλλων πληθυσμών που μελετήθηκαν.

Ευχαριστίες

Τις θερμές ευχαριστίες μας στον κ. Γ. Ζαφειρόπουλο για την πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, με τη χρήση προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή, το οποίο έφτιαξε ειδικά για τη μελέτη αυτή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πουλιανός Α. Η προέλευση των Ελλήνων. Εθνογενετική έρευνα. 4^η έκδοση βελτιωμένη. Εκδ. "Δάφνη" Πετραλώνων Χαλκιδικής, 1988.
2. Cavalli-Sforza L. Phylogenetic Analysis. In: Histocompatibility Testing 1972. Dausset J, Colombani J eds, Munksgaard, Copenhagen, 1973.
3. In: Ripley W. The races of Europe. London 1900.
4. Harrison GA. Human migrations since the origins of Homo Sapiens. In: Histocompatibility Testing 1972. Dausset J, Colombani J eds, Munksgaard, Copenhagen

- 1973.
5. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. The Genetics of Human Populations. WH Freeman Co, San Francisco, 1971.
 6. Piazza A, Sgaramella-Zonta L, Glucuman P, et al. The Fifth Histocompatibility Workshop. Gene Frequency Data: A Phylogenetic analysis. Tissue Antigens 1975, 5:445.
 7. Terasaki P. Preface. *In: Histocompatibility Testing 1972.* Dausset J, Colombani J eds, Munksgaard, Copenhagen 1973.
 8. Papasteriades Ch, Tarassi K, Dimitriadis E, et al. HLA polymorphism in Greek-Cypriots. 1st Balkan and South-eastern European Congress on Histocompatibility and Immunogenetics, Thessaloniki 6-9/6/1997. Book of abstracts Poster No 19.
 9. Terasaki PJ, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 1964, 204:998-1000.
 10. Vartdal F, Gaudernack G, Funderud S, et al. HLA class I and II typing using cells positively selected from blood by immunomagnetic isolation – a fast and reliable technique. Tissue Antigens 1986, 28:301-312.
 11. Bodmer JG, Bodmer WF. Studies of African pygmies. A comparative study of the HLA polymorphism in Babin-ga pygmies and other African and Caucasian Populations. Amer J Human Genet 1970, 22:396-411.
 12. Πολυμενίδης Ζ. Μελέτη των αντιγόνων και των απλοτύπων της Α και Β γονιδιακής θέσεως του HLA συστήματος επί δείγματος ελληνικού πληθυσμού. Διατριβή επί Διδακτορία. Θεσσαλονίκη 1978.
 13. Pachoula-Papasteriades Ch, Ollier W, Gutbush S. HLA antigen and haplotype frequencies in Greeks. Tissue Antigens 1989, 33:488-490
 14. Βασδέκης Σ. Η χρησιμότητα του ηλεκτρονικού μικρο-υπολογιστή στην ανάλυση των HLA αντιγόνων των Ελλήνων. Διατριβή επί Διδακτορία. Πειραιάς 1984.
 15. Δημόπουλος Δ. Η καταγωγή των Ελλήνων. Οι ρίζες, οι συγγενείς, οι γείτονες. Γ΄ Έκδοσις Βελτιωμένη. Εκδ. Ελεύθερη Σκέψις, Αθήνα 1994.
 16. Cuccia M, Astolfi P, Gyodi E, et al. HLA in five populations of Southern Europe. *In: Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference.* (Vol I). K. Tsuji, M. Aizawa and T. Sasazuki eds, Oxford University Press, Oxford - New York - Tokyo 1992.
 17. Stavropoulos-Giokas C, Papasteriades Ch, Polymenidis A, et al. HLA in MEDI Region populations: 12th International Histocompatibility Workshop MEDI Region report. *In: Genetic diversity of HLA. Functional and Medical Implication.* (Vol I) D. Charron ed, EDK, Paris 1997.

Σκέψεις για τη ζωή και το θάνατο - II

- “Το Σύμπαν επειδ’ ήρθα ‘γω δε βγήκε ωφελημένο και θα τ’ αφήσω απέραντο και λαμπροστολισμένο. Ούτ’ έχει νόημ’ αν εδώ πολύ θα μείνω ή λίγο, ούτε γιατί γεννήθηκα κι ούτε γιατί πεθαίνω...”

- “Δε με φοβίζει ο θάνατος. Χωρίς να ρωτηθώ μου δόθη πρώτα της ζωής -ας πούμε- τ’ αγαθό, μ’ επιστροφή στον Πλάστη μου. Γι’ αυτό σωστό το βρίσκω να κάνω την επιστροφή χωρίς να λυπηθώ”.

*Ομάρ Καγιάμ (-Πέρσης-μωαμεθανός-ποιητής,
1040-1123)*

“Ρουμπαγιάτ” (Μετάφρ. Π. Χρονόπουλου, 1951)

A.K.

Αμφικοιλιακή βηματοδότηση σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια

ΚΓ Κάππος¹, ΓΚ Ανδρικόπουλος¹, ΑΑ Κωτσάκης¹, ΝΙ Εξαδάκτυλος²

SUMMARY

KAPPOS KG, ANDRIKOPOULOS GK, KOTSAKIS AA, EXADAKTYLOS NJ. Biventricular pacing in a patient with severe heart failure: Case report and brief review of the literature. Biventricular (or triple-site) pacemakers consist a novel way for the permanent pacing, primarily indicated for patients with heart failure. In addition to the usual DDD pacing, in biventricular pacing the left ventricle is also stimulated through a venous, which originates from coronary sinus. Simultaneous pacing of the left and the right ventricle causes resynchronization of ventricular contraction and constitutes a new alternative therapeutic approach for the treatment of heart failure. However, there are frequent technical difficulties concerning catheterization of the coronary sinus and appropriate implantation of the left ventricle lead. We describe a patient with refractory to medical treatment, heart failure, who has been successfully implanted a biventricular pacemaker in our hospital. *Nosokomiaka Chronika, 65, 52-58, 2003.*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αμφικοιλιακή βηματοδότηση (ή τριπλο-εστιακή βηματοδότηση), αποτελεί ένα νέο τύπο βηματοδότησης με κύρια ένδειξη την καρδιακή ανεπάρκεια. Πέραν της κλασικής διπλο-εστιακής (κολποκοιλιακής, ή DDD βηματοδότησης), βηματοδοτεί και την αριστερή κοιλία διαμέσου φλέβας του συστήματος του στεφανιαίου κόλπου. Η ταυτόχρονη βηματοδότηση δεξιάς και αριστερής κοιλίας από συγκεκριμένες θέσεις, προκαλεί "επανασυγχρονισμό" της κοιλιακής διέγερσης, και αποτελεί μια νέα και ουσιαστική θεραπευτική εναλλακτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες που αφορούν την τοποθέτηση και στερέωση του ειδικού ηλεκτροδίου σε συγκεκριμένες θέσεις του συστήματος του στεφανιαίου κόλπου. Μία τέτοια περίπτωση περιγράφεται σε ασθενή με ανθεκτική στα φάρμακα καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία έγινε επιτυχώς, πρόσφατα στο νοσοκομείο μας. *Νοσοκ. Χρονικά, 65, 52-58, 2003.*

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για ασθενή ηλικίας 76 ετών, ο οποίος εισήχθη στην Α' Καρδιολογική Κλινική του ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός" λόγω επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας (στάδιο IV κατά NYHA). Ο ασθενής έπαυσε από καρδιακή ανεπάρκεια σε έδαφος παλαιού

εμφράγματος μυοκαρδίου, και είχε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης πριν από έξι χρόνια. Κατά τους τελευταίους μήνες παρουσιάστηκε επιδείνωση του λειτουργικού σταδίου του ασθενούς, ο οποίος παρουσίαζε δύσπνοια ακόμα και σε μικρή προσπάθεια και ορθόπνοια που τον ανάγκαζε να κοιμάται σε ημικαθιστή θέση. Σε Holter ρυθμού διαπιστώθηκε ότι η μέση ημερήσια συχνότητα ήταν ~45 σφυγμούς ανά λεπτό παρά το γεγονός ότι δεν ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή με αρνητική

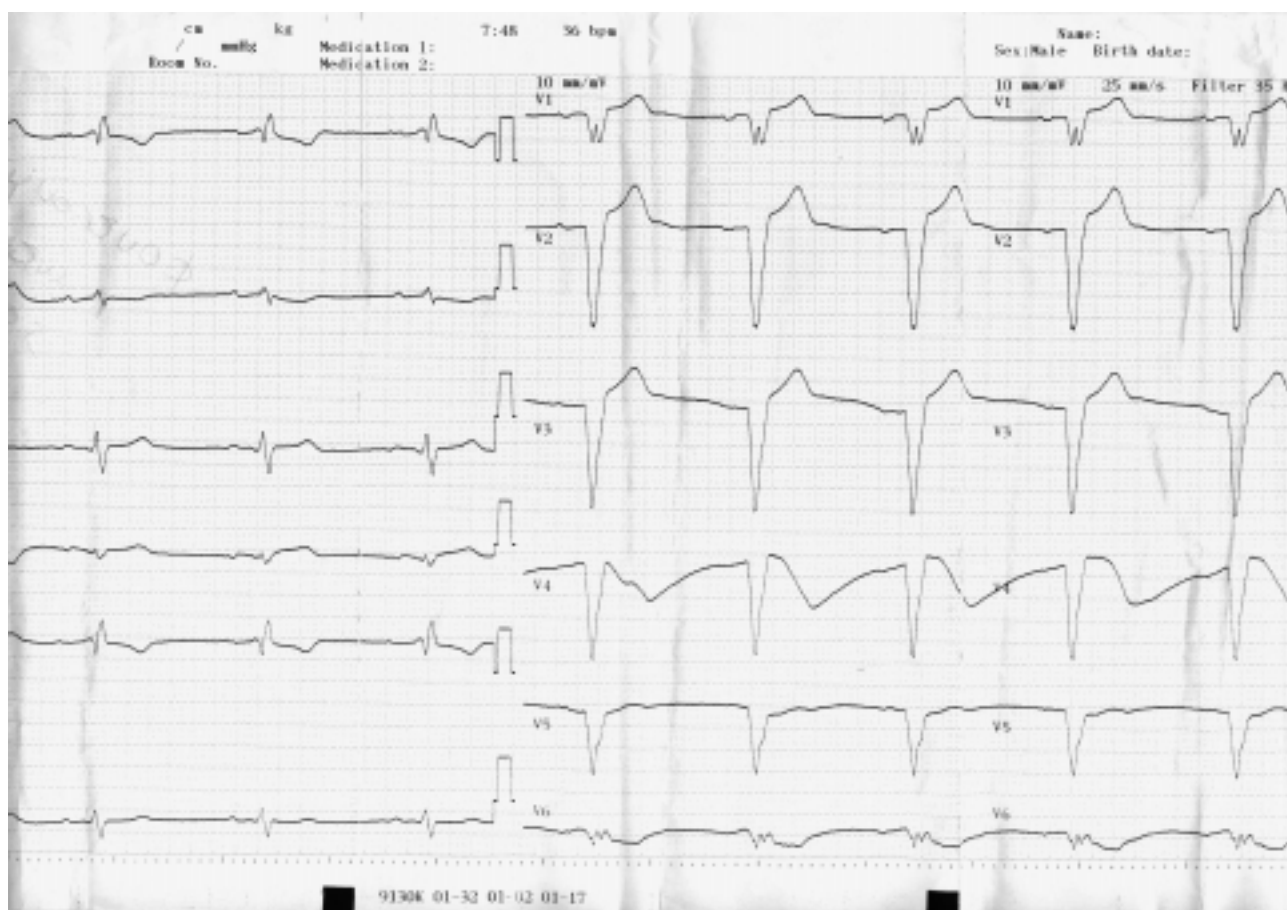
¹Καρδιολόγος, ²Διευθυντής, Α' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

χρονότροπο δράση πλην 0.25 mg διγοξίνης ημερησίως, τα επίπεδα της οποίας στον ορό ευρέθησαν σε υποθεραπευτικά όρια κατά την εισαγωγή (0,3 ng/ml). Ο ασθενής βρισκόταν σε μόνιμη φαρμακευτική αγωγή με μεγάλη δόση διουρητικών (φουροσεμίδη 500 mg το πρωί και 250 mg το βράδυ) και παρουσίαζε τιμές κρεατινίνης ορού 1,8-2,0 mg/ml και αιματοκρίτη ~35% κατά τα τελευταία έτη. Δεν διαπιστώθηκαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές και ο έλεγχος λειτουργίας του θυρεοειδούς δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα.

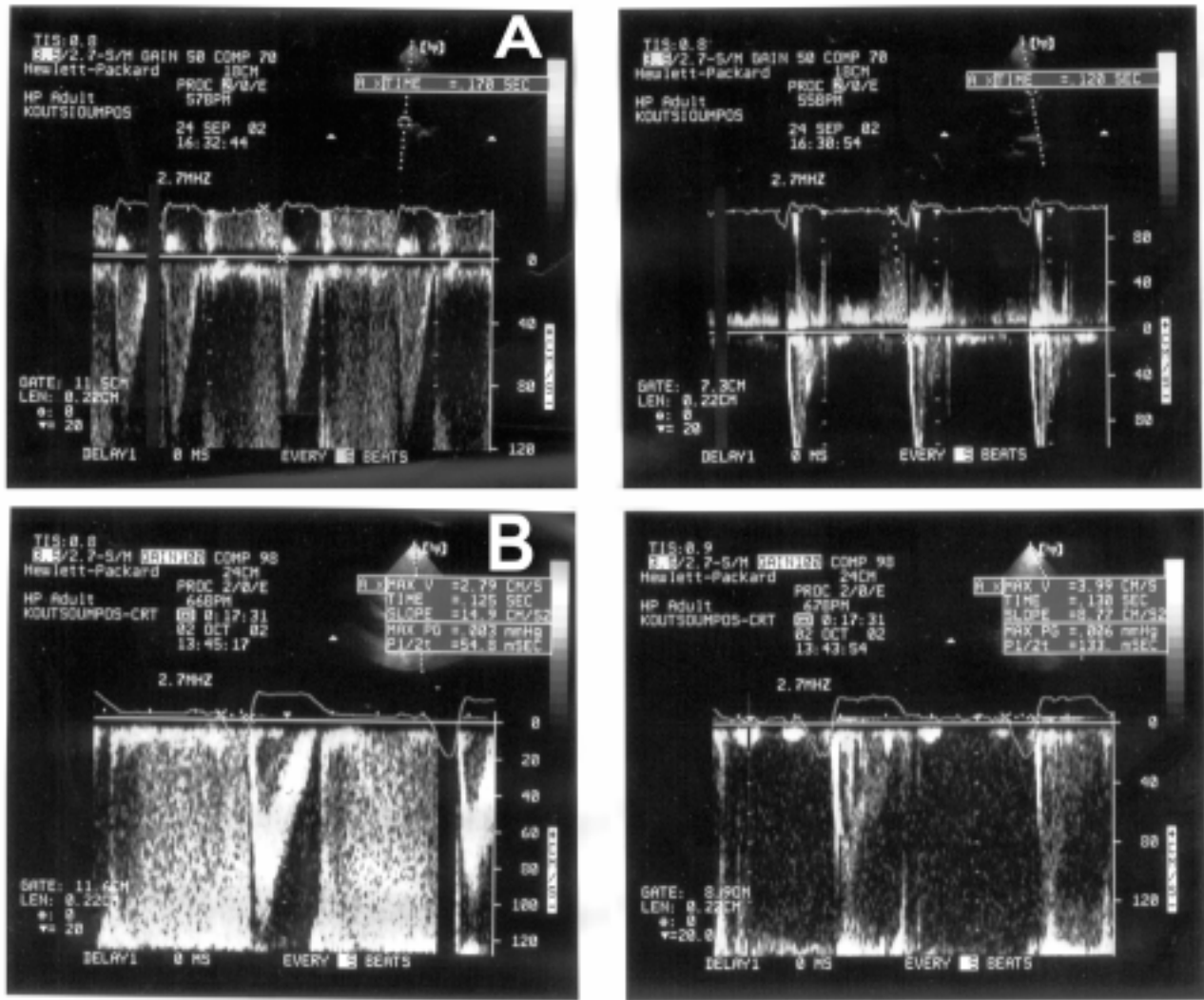
Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας του ασθενούς κατά την άφιξή του (Εικόνα 1) παρουσίαζε φλεβοκομβική βραδυκαρδία (42 σφυγμούς/λεπτό), κύματα Q στις απαγωγές I, aVL και προκάρδιες απαγωγές όπου υπήρχε και αποκεφαλισμός των R επαρμάτων, παράταση του PQ διαστήματος (280 msec στην V₁) και σημαντική παράταση του QRS συμπλέγματος

(~200 msec στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές). Ο άξονας του QRS συμπλέγματος ήταν απροσδιόριστος λόγω της ύπαρξης αποκλειστικά ισοδιαφασικών συμπλεγμάτων QRS στις κλασικές απαγωγές γεγονός που σχετίζεται με την τροποποίηση των δυναμικών στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές λόγω του παλαιού εμφράγματος του μυοκαρδίου (Εικόνα 1). Ο υπέρηχο-καρδιογραφικός έλεγχος έδειξε διάταση (LVED=65 mm) και σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVEF=20%), μέτρια ανεπάρκεια μιτροειδούς (2⁺/4⁺) και σημαντικού βαθμού δυσυγχρονισμό των κοιλιών κατά τη συστολή. Συγκεκριμένα ο χρόνος καθυστέρησης της έναρξης εξώθησης της αορτικής βαλβίδας σε σχέση με την έναρξη εξώθησης στην πνευμονική (interventricular delay) ήταν 50 msec (Εικόνα 2Α).

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα ο ασθενής κρίθηκε υποψήφιος για μόνιμη βηματοδότηση λόγω συ-



Εικόνα 1. Το ΗΚΓ 12 απαγωγών του ασθενούς κατά την εισαγωγή του. Φλεβοκομβικός ρυθμός με μεγάλη παράταση του PQ διαστήματος (280 ms), μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού με μεγάλη διεύρυνση του QRS συμπλέγματος (~200 ms), και ο απροσδιόριστος άξονας του QRS.



Εικόνα 2. Α: Σημαντικού βαθμού δυσυγχρονισμός των κοιλιών κατά τη συστολή. Ο χρόνος καθυστέρησης της έναρξης εξώθησης της αορτικής βαλβίδας σε σχέση με την έναρξη εξώθησης στην πνευμονική (interventricular delay) ήταν 50 ms (πριν την αμφικολιακή βηματοδότηση). **Β:** Μετά την αμφικολιακή βηματοδότηση φαίνεται η σημαντική μείωση του χρόνου αυτού σε 5 ms.

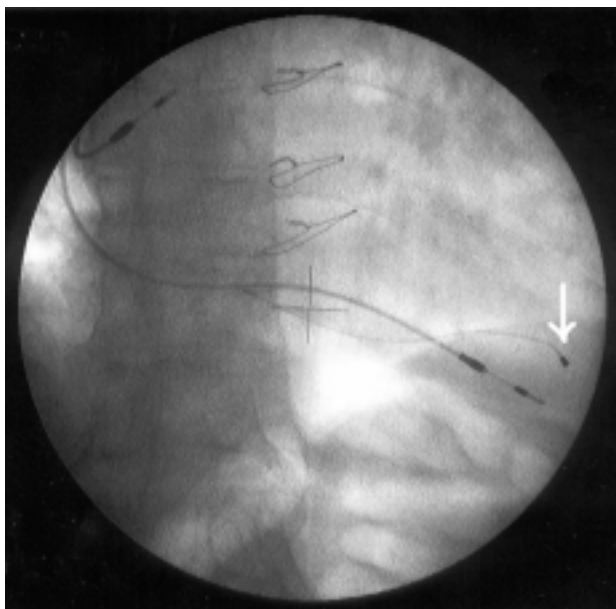
μπωματικής βραδυκαρδίας επί εδάφους καρδιακής ανεπάρκειας. Η μόνιμη βηματοδότηση σε υψηλότερη από την αυτόχθονη συχνότητα των 40-45 σφυγμών/λεπτό αφενός θα ενίσχυε την καρδιακή παροχή, αφετέρου θα επέτρεπε την προσπάθεια να εισαχθούν στην αγωγή του β-αποκλειστές με σκοπό τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης. Επιπλέον τούτου και με βάση τη σημαντική παράταση του QRS συμπλέγματος και τον συνοδό δυσυγχρονισμό των κοιλιών αποφασίστηκε η εμφύτευση συστήματος αμφικολιακής βηματοδότησης προκειμένου να βελτιωθεί έτι περαιτέρω η καρδιακή παροχή, με τελικό στόχο

τη βελτίωση των συμπτωμάτων ή/και της πρόγνωσης του ασθενούς. Να σημειωθεί ότι η αμφικολιακή βηματοδότηση αποτελεί δόκιμη θεραπεία για ασθενείς με ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA στάδιο III ή IV), που παρουσιάζουν παράταση του QRS συμπλέγματος ≥ 130 msec, τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας ≥ 55 mm και κλάσμα εξώθησής της $\leq 35\%$, σύμφωνα με τις προσφάτως αναθεωρημένες ενδείξεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας (Class IIa, level of evidence A) (1).

Η εμφύτευση του βηματοδοτικού συστήματος πραγματοποιήθηκε ως είχε προγραμματιστεί. Εμφυτεύτηκαν ηλεκτρόδια στη δεξιά κοιλία, το δεξιό κόλπο και σε μια πλαγία καρδιακή φλέβα, που προσεγγίστηκε μέσω καθετηριασμού και φλεβογραφίας του στεφανιαίου κόλπου (Εικόνα 3). Στη θέση αυτή επετεύχθησαν άριστα στοιχεία βηματοδότησης (ουδός βηματοδότησης 0,7 Volts) και αίσθησης (RWA > 20 mV) Η θέση των ηλεκτροδίων φαίνεται ευκρινώς στην α/α θώρακος (Εικόνες 4 & 5) και ειδικά στην πλαγία λήψη όπου διακρίνεται και η απόσταση μεταξύ των δύο κοιλιακών ηλεκτροδίων (Εικόνα 5). Να σημειωθεί ότι η ύπαρξη ικανής απόστασης μεταξύ των δύο "κοιλιακών" ηλεκτροδίων αποτελεί ζητούμενο κατά την αμφικοιλιακή βηματοδότηση προκειμένου αφενός μεν να επιτυγχάνεται η επιθυμητή αμφικοιλιακή διέγερση του μυοκαρδίου αφετέρου δε προκειμένου ν' αποφευχθεί πιθανή δυσλειτουργία του βηματοδοτικού συστήματος λόγω παρεμβολών μεταξύ των κοιλιακών ηλεκτροδίων. Για το λόγο αυτό η τοποθέτηση του ηλεκτροδίου στη μείζονα καρδιακή φλέβα, μολονότι τεχνικά ευκολότερη, πρέπει να αποφεύγεται, αφού σε αυτή τη θέση τα δύο ηλεκτρόδια βρίσκο-



Εικόνα 4. Οπίσθιο-πρόσθια ακτινογραφία θώρακος λίγο πριν την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Πέραν του κοιλιακού και δεξιού κοιλιακού ηλεκτροδίων, με το βέλος δείχνεται το ηλεκτρόδιο του στεφανιαίου κόλπου.



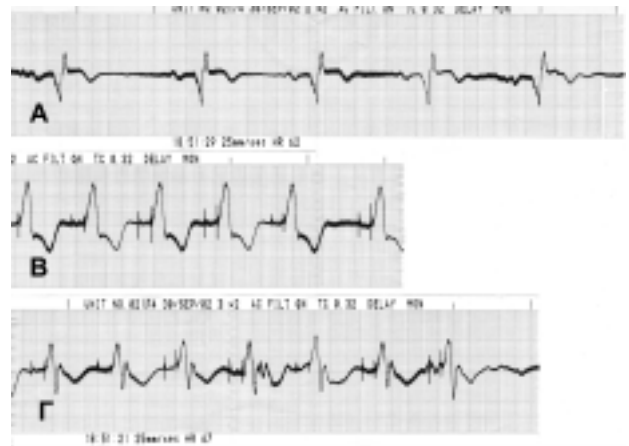
Εικόνα 3. Μετά από καθετηριασμό και φλεβογραφία του στεφανιαίου κόλπου, τοποθέτηση του ειδικού ηλεκτροδίου βηματοδότησης διαμέσου οδηγού σύρματος (over the wire – Medtronic CS model 4193), σε πλαγία καρδιακή φλέβα (βέλος). Παράλληλα φαίνονται τα ηλεκτρόδια του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας, αμφοτέρωτα ενεργού σταθεροποίησης (active fixation).



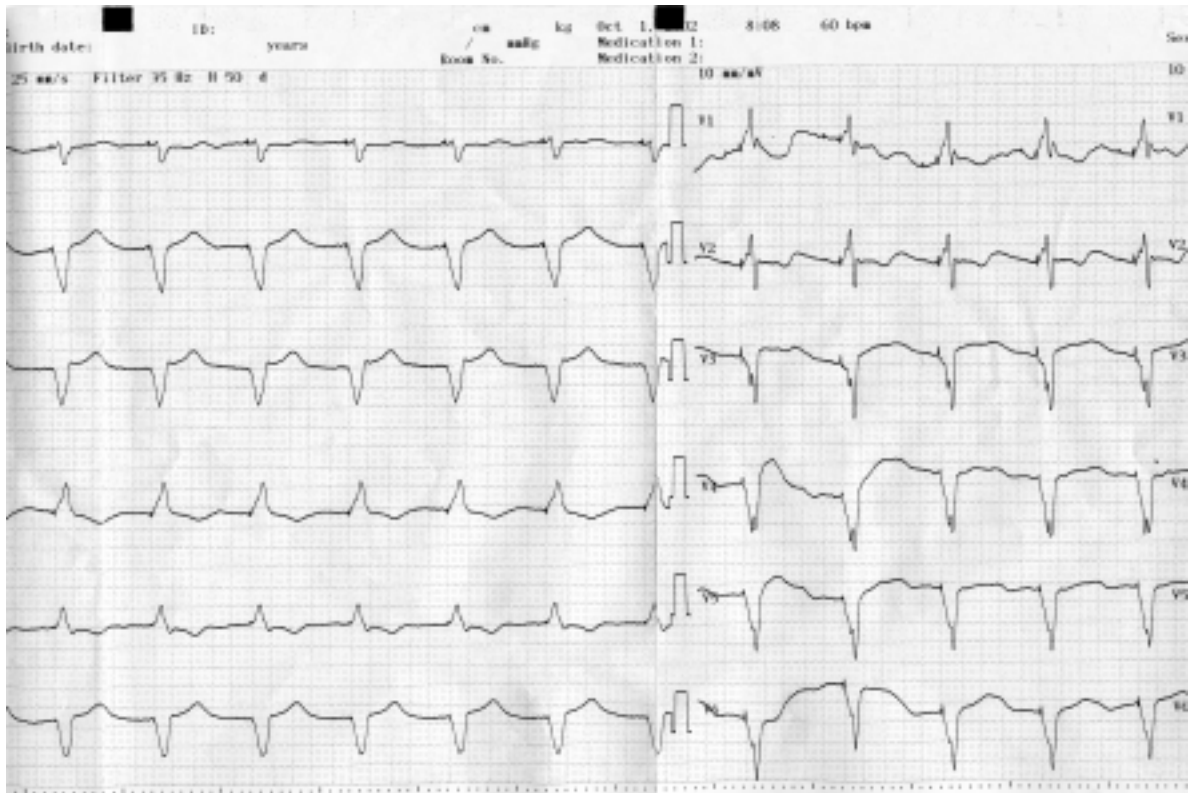
Εικόνα 5. Πλαγία ακτινογραφία θώρακος λίγο πριν την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Πέραν του κοιλιακού και δεξιού κοιλιακού ηλεκτροδίων, με το βέλος δείχνεται το ηλεκτρόδιο του στεφανιαίου κόλπου. Διαπιστώνεται η ικανή απόσταση μεταξύ των δύο κοιλιακών ηλεκτροδίων.

νται πολύ κοντά και η αμφικοιλιακή βηματοδότηση δεν είναι αποτελεσματική. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα που ελήφθη κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης δείχνει τις μορφολογίες του QRS συμπλέγματος κατά τον αυτόχθονα ρυθμό (Εικόνα 6Α), τη βηματοδότηση από τη δεξιά κοιλία (Εικόνα 6Β), και την αμφικοιλιακή βηματοδότηση (Εικόνα 6Γ).

Την επομένη ημέρα της εμφύτευσης το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών επιβεβαίωσε την καλή λειτουργία του βηματοδοτικού συστήματος αφού η μορφολογία του QRS συμπλέγματος στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές ήταν ενδεικτική αμφικοιλιακής βηματοδότησης (Εικόνα 7). Ο υπερηχο-καρδιογραφικός έλεγχος έδειξε σημαντική μείωση του χρόνου "διακοιλιακής" καθυστέρησης (interventricular delay) από 50 σε 5 msec (Εικόνα 2Β), ενώ συνεπεία του καλύτερου συγχρονισμού των κοιλιών διαπιστώθηκε βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας από 20 σε 25%. Πλέον όλων όμως αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι ο ασθενής αισθανόταν ήδη πολύ καλύτερα, και ανέφερε χαρακτηριστικά ότι από



Εικόνα 6. Καταγραφή ΗΚΓ από το monitor στη διάρκεια της εμφύτευσης. Α: Φλεβοκομβικός ρυθμός. Β: Βηματοδότηση από το ηλεκτρόδιο της δεξιάς κοιλίας. Γ: Αμφικοιλιακή βηματοδότηση. Παρατηρείται μεταβολή της μορφολογίας του QRS συμπλέγματος (σε σχέση με το Β), ενδεικτικό αμφικοιλιακής βηματοδότησης.



Εικόνα 7. ΗΚΓ 12 απαγωγών πριν την έξοδό του από το νοσοκομείο. Διαπιστούται η καλή λειτουργία της αμφικοιλιακής βηματοδότησης (μορφολογία δεξιού σκελικού αποκλεισμού στην απαγωγή V₁) και η βράχυνση του εύρους του QRS συμπλέγματος.

το πρώτο βράδυ μετά την εμφύτευση ήταν σε θέση να κοιμηθεί με ένα μαξιλάρι ενώ συνήθως χρειαζόταν τρία ή τέσσερα. Ο ασθενής εξήλθε σε καλή κατάσταση και αναμένεται η επανεξέτασή του στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της Κλινικής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρουσιάσαμε μία μάλλον τυπική περίπτωση ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου IV κατά NYHA που παρουσίαζε σταδιακή επιδείνωση των συμπτωμάτων του. Στον ασθενή εμφυτεύτηκε, για πρώτη φορά στο Νοσοκομείο μας, μόνιμο βηματοδοτικό σύστημα τριών ηλεκτροδίων ικανό για αμφικολιακή βηματοδότηση. Η εμφύτευση του συστήματος ήταν επιτυχής και συνοδεύτηκε από άμεση κλινική και ηχοκαρδιογραφική βελτίωση του ασθενούς που εξήλθε σε καλή κατάσταση. Είναι γεγονός ότι η παρατηρηθείσα βελτίωση των συμπτωμάτων του συγκεκριμένου ασθενούς αποτελεί συνισταμένη της αυξημένης καρδιακής συχνότητας που επετεύχθη με τη βηματοδότηση και του επανασυγχρονισμού των κοιλιών που επετεύχθη με την αμφικολιακή βηματοδότηση. Σε ποιο βαθμό ευθύνεται καθένας από τους δύο παράγοντες δεν είναι ακόμα γνωστό. Είναι ακόμη αποδεκτό ότι παρά την, πολλακίς εντυπωσιακή, βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών που υποβάλλονται σε αμφικολιακή βηματοδότηση η επίδραση αυτής της μεθόδου στη μακροχρόνια πρόγνωσή τους δεν έχει ακόμα επαρκώς τεκμηριωθεί, καθώς τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών αναμένονται.

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μείζων ιατροκοινωνικό πρόβλημα στις Δυτικές κοινωνίες με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Μόνο στις ΗΠΑ εμφανίζονται 400.000 – 700.000 νέες περιπτώσεις κατ' έτος και το ετήσιο κόστος θεραπείας ανέρχεται σε 20 ως 38 δισεκατομμύρια δολάρια (2). Υπολογίζεται ότι 15% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν δυσσυγχρονισμό των κοιλιών και θα μπορούσαν να ωφεληθούν από κατάλληλη αμφικολιακή βηματοδότηση. Ο δυσσυγχρονισμός των κοιλιών προκαλεί ασύγχρονη, μη αποτελεσματική σύσπαση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, μείση του dP/dt και του χρόνου διαστολικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, καθώς και αύξηση του παλινδρομού ογκού αίματος διά της μιτροειδούς βαλβίδας (3).

Πληθώρα αναφορών στη βιβλιογραφία έχουν επιβεβαιώσει τις ευνοϊκές αιμοδυναμικές, ηχοκαρδιογραφικές, βιοχημικές και κλινικές επιδράσεις της αμφικολιακής βηματοδότησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III, και IV παράταση του QRS συ-

μπλέγματος και ασυγχρονισμό των κοιλιών (5-6). Επιγραμματικά, οι μελέτες MUSTIC και MIRACLE (7) απέδειξαν ότι η αμφικολιακή βηματοδότηση αυξάνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής, την ικανότητα για άσκηση όπως αυτή εκτιμάται με τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών, τη μέγιστη κατανάλωση O_2 κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως, αμβλύνει τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, μειώνει τις ημέρες νοσηλείας και βελτιώνει το λειτουργικό στάδιο των ασθενών. Όμως πρέπει να λάβουμε υπόψη μας ότι καμιά από τις παραπάνω μελέτες δεν ήταν αρκετά μεγάλη και με ικανό διάστημα προοπτικής παρακολούθησης ούτως ώστε να αναδείξει σημαντική επίδραση της θεραπείας αυτής στην επιβίωση των ασθενών. Το έργο αυτό έχουν αναλάβει δύο πολύ μεγαλύτερες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη και αναμένονται να ανακοινωθούν κατά τα προσεχή δύο χρόνια, οι μελέτες CARE-HF και COMPANION, που έχουν συμπεριλάβει 800 και 2200 ασθενείς αντίστοιχα.

Επιπλέον οφείλουμε να διευκρινίσουμε ότι πρόκειται για μια δαπανηρή και δύσκολη τεχνικά θεραπεία αφού η εμφύτευση βηματοδοτικού ηλεκτροδίου σε κλάδο του στεφανιαίου κόλπου απαιτεί ειδική εκπαίδευση, ενώ δεν στερείται δυσχερειών και κινδύνων. Οι δυσχέρειες εντοπίζονται στην εξοικείωση με τον εξοπλισμό, που είναι διαφορετικός από αυτόν που συνήθως χρησιμοποιούμε στην κλασική βηματοδότηση αλλά και στην κατάλληλη πρόσβαση στο στεφανιαίο κόλπο. Να σημειωθεί ότι στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως υπάρχει διάταση των κόλπων και η είσοδος του στεφανιαίου κόλπου είναι συχνά σε μη τυπική θέση, μετατοπιζόμενη συχνά προς τα άνω και πίσω σε σχέση με το επίπεδο της τριγώνινης βαλβίδας. Επιπλέον, επιπρόσθετη δυσκολία προκαλεί τυχούσα προϋπάρχουσα χειρουργική επέμβαση στην περιοχή, όπως στην περίπτωση που παρουσιάσαμε, οπότε η μεταβολή της ανατομίας των κόλπων και των ωτίων αυτών, καθιστά την προσπάθεια ακόμη δυσκολότερη τεχνικά. Λαμβανομένου δε υπόψη του υψηλού επιπολασμού της ισχαιμικής καρδιοπάθειας στην αιτιοπαθογένεια της καρδιακής ανεπάρκειας, γίνεται κατανοητό ότι οι δυσκολίες αυτές αποτελούν μάλλον τον κανόνα και όχι την εξαίρεση. Μια ακόμη τεχνική δυσκολία της μεθόδου είναι η υπό οξεία γωνία εκβολή των φλεβικών κλάδων του στεφανιαίου κόλπου που πολλακίς καθιστά αναγκαία τη χρήση οδηγού σύρματος αγγειοπλαστικής για την πρόσβαση και την εμφύτευση του βηματοδοτικού ηλεκτροδίου μέσω του σύρματος στη φλέβα, διαδικασία που ακολουθήσαμε και στην ανωτέρω περιγραφείσα περίπτωση. Η ανα-

ζήτηση ικανοποιητικού ουδού βηματοδότησης, η στερέωση του ηλεκτροδίου, η εύρεση κατάλληλης φλέβας (συνήθως πλαγία ή οπισθοπλαγία), η διατήρηση της θέσης μετά την αφαίρεση του συστήματος-φορέα του ηλεκτροδίου και η αποφυγή παρεμβολών από και προς το ηλεκτρόδιο της δεξιάς κοιλίας αποτελούν τεχνικές πτυχές των οποίων η πληρέστερη περιγραφή ξεφεύγει του σκοπού του παρόντος άρθρου. Ο μακρός χρόνος ακτινοσκόπησης, η ανάγκη υπέρβασης υψηλής ευκρίνειας ακτινοσκοπικού συστήματος, η πιθανότητα ανάγκης διενέργειας αριστερού καθετηριασμού προκειμένου να εντοπιστεί ο στεφανιαίος κόλπος, η επιμήκυνση του χρόνου της επέμβασης και η όχι σπάνια ανάγκη για παρουσία αναισθησιολόγου, ιδία επί βαρέως πασχόντων ασθενών, αποτελούν μερικές από τις δυσκολίες ή προϋποθέσεις για την επιτυχή εφαρμογή της μεθόδου. Συνεπεία των παραπάνω δυσκολιών και προκειμένου το ποσοστό επιτυχούς αμφικοιλιακής βηματοδότησης να παραμείνει υψηλό, στα περισσότερα κέντρα της Δυτικής Ευρώπης, όπου γίνεται εκτεταμένη εφαρμογή της μεθόδου, παρίσταται πάντα και καρδιοχειρουργός, ο οποίος επί αποτυχίας διαφλέβιας εμφύτευσης, προχωρεί στην επικαρδιακή εμφύτευση του ηλεκτροδίου της αριστερής κοιλίας μετά από μικρή, αριστερή, θωρακοτομή. Από τους κινδύνους που συνεπάγεται η προσπάθεια για αμφικοιλιακή βηματοδότηση πρέπει να αναφέρουμε τον καρδιακό επιπωματισμό συνεπεία ρήξεως της αρχικής μοίρας του στεφανιαίου κόλπου, επιπλοκή που πρέπει να γίνεται ταχέως αντιληπτή και συχνά απαιτεί άμεση επεμβατική αντιμετώπιση με περικαρδιοκέντηση.

Ολοκληρώνοντας, πρέπει να αναφέρουμε ότι οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας που έχουν γίνει σε χώρες της Δυτικής Ευρώπης και των ΗΠΑ έδειξαν ότι το παραπάνω κόστος αποσβένεται γρήγορα λόγω του περιορισμού των ημερών νοσηλείας αλλά είναι σαφές ότι παρόμοιες αναλύσεις προσαρμοσμένες στα οικονομικοτεχνικά δεδομένα της χώρας μας δεν έχουν ακόμα πραγματοποιηθεί.

Η αύξηση της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρ-

κειας στο Δυτικό κόσμο, η εξέλιξη των βηματοδοτικών συστημάτων και ειδικά των καθετήρων πρόσβασης στο στεφανιαίο κόλπο, η σχετική ομοφωνία στη βιβλιογραφία για τις θετικές επιδράσεις του επανασυγχρονισμού των κοιλιών μέσω της αμφικοιλιακής βηματοδότησης, αλλά κυρίως η κατά γενική ομολογία σημαντική βελτίωση των ασθενών που υποβάλλονται σ' αυτή, δημιουργούν τη βεβαιότητα για την περαιτέρω ανάπτυξη της καινοτόμου αυτής θεραπείας που έρχεται να ανανεώσει τη θεραπευτική της καρδιακής ανεπάρκειας, επιτυγχάνοντας καλύτερη ποιότητα ζωής και υποσχόμενη παράτασή της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 2002, 106.
2. Havranek EP, Abraham WT. The Healthcare Economics of Heart Failure 1998; 14:10-18.
3. Xiao H, Brecker S, Gibson D. Effects of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992, 68:403-407.
4. Stellbink C, Breithardt OA, Franke A et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimised pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:1957-1965.
5. Anselmo G, Giannantoni P, Ricci R et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:489-499.
6. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, et al. Effects of Long-Term Biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002, 105:1304-1310.
7. Abraham W, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002, 346:1845-53.

Η Αθηρωματική Πλάκα - Μέρος 1^ο. Μορφολογία και παθογένεια ρήξης

ΔΓ Σταμάτης

SUMMARY

STAMATIS G.D. The atherosclerotic plaque; rupture morphology and pathogenesis. Acute coronary syndromes are caused by rupture or erosion of an atherosclerotic plaque containing a large lipid core and a thin fibrous cap overlying it. These vulnerable plaques are infiltrated by macrophage foam cells, indicating ongoing inflammation at the site of plaque disruption. The composition and vulnerability of plaque rather than its volume and the severity of stenosis produced have emerged as the most important determinants for the development of acute coronary syndromes. It is not small, but rather large plaques, which however may not be producing significant stenosis, because of positive arterial remodeling, that undergo rupture and acute occlusion. Plaque disruption may be prevented by stabilizing plaques against disruption and by avoiding triggers. For these purposes lipid lowering treatment, especially by using statins, angiotensin-converting enzyme inhibition, blood pressure lowering, cessation of smoking and regular exercise have beneficial effects. **Nosokomiaka Chronika, 65, 59-63, 2003.**

Key words: Atherosclerotic plaque, rupture morphology, pathogenesis.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ασταθή στεφανιαία σύνδρομα προκαλούνται από την οξεία απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας που προκύπτει μετά από ρήξη ή επιπολής διάβρωση αθηρωματικών πλακών. Οι υψηλού κινδύνου αθηρωματικές πλάκες είναι αυτές οι οποίες περιέχουν ένα μεγάλο λιπιδιό πυρήνα, περιβαλλόμενο από λεπτή ίνωση κάψα. Μηχανισμοί φλεγμονής έχουν κινητοποιηθεί στις υψηλού κινδύνου βλάβες, όπως φαίνεται από τη διήθησή τους από μακροφάγα τα οποία εκλύουν πρωτεολυτικά ένζυμα που διαβρώνουν την κάψα της αθηρωματικής πλάκας. Ο βαθμός απόφραξης που προκαλεί σε στεφανιαία αρτηρία μια υψηλού κινδύνου πλάκα είναι ποικίλος. Η μείωση των λιπιδίων του πλάσματος, ιδίως με τη χορήγηση στατινών, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η διακοπή του καπνίσματος, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και η τακτική σωματική άσκηση αποτελούν αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη σταθεροποίηση μιας επικίνδυνης αθηρωματικής βλάβης. **Νοσοκ. Χρονικά, 65, 59-63, 2003.**

Όροι ευρητηρίου: Αθηρωματική πλάκα, μορφολογία, παθογένεια ρήξης.

Μέχρι πριν από λίγα χρόνια οι ερευνητές θεωρούσαν την αθηρωματική πλάκα σαν μια μάζα συσώρευσης χοληστερόλης, ασβεστίου και ινώδους μέσα στον αυλό των αρτηριών που προκαλούσε προοδευτικά αυξανόμενη στένωση μέχρι να προκαλέσει απόφραξη ή ρήξη και διακοπή της ροής. Τα τελευταία χρόνια η άποψη αυτή έχει αλλάξει και οι κλινικές παρατηρήσεις, καθώς και τα ιστολογικά δεδομένα, οδήγησαν στην άποψη ότι η αθηρογένεση πρέπει να μελετηθεί σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο.

Έτσι από την αντίληψη ότι η ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας είναι ένα παθητικό φαινόμενο, φθάσαμε στη δυναμική και ζωντανή θεώρηση της αθηρωματικής πλάκας. Στο αθήρωμα συγκεντρώνονται κύτταρα με συγκεκριμένες λειτουργίες, κυρίως στην πρώιμη φάση της ανάπτυξης του αθηρώματος, όπως κύτταρα από το αγγειακό τοίχωμα (ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα) και εξωγενή κύτταρα, όπως τα λευκά αιμοσφαίρια που διηθούν το αγγείο. Οι λειτουργίες των λευκών αιμοσφαιρίων προσελκύουν όλο και περισσότερο την προσοχή των ερευνητών λόγω της συμμετοχής τους στη ρήξη των αθηρωματικών πλακών (1).

Αναγνωρίζεται ότι η λειτουργία των κυττάρων μέσα στην αθηρωματική πλάκα έχει πολύ μεγάλη σημασία για το κλινικό σύνδρομο των ασθενών. Μάλιστα φαίνεται ότι τα βιολογικά φαινόμενα που ελέγχονται από τις κυτταρικές λειτουργίες έχουν μεγαλύτερη σημασία από τα ανατομικά χαρακτηριστικά της βλάβης.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

Η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας καθορίζεται από το βαθμό της κυτταρικής διήθησης. Οι σημαντικές βλάβες χαρακτηρίζονται από συγκέντρωση λιπιδίων, κυττάρων, εξωκυττάριας ουσίας που συνοδεύεται από δομική αποδιοργάνωση, αντίδραση του αγγειακού τοιχώματος και πάχυνση του έσω χιτώνα με αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση του αγγείου. Οι βλάβες, που ιστολογικά ορίζονται ως σοβαρές, δεν είναι απαραίτητο να προκαλούν σημαντικές στενώσεις να φαίνονται με την αγγειογραφία ή να συνοδεύονται από κλινικές εκδηλώσεις. Οι πλάκες αυτές ίσως να είναι και κλινικά σημαντικές, χωρίς μεγάλη μείωση της επιφάνειας του αυλού (2).

Η αρχική λιπώδης διήθηση και οι ενδιάμεσες βλάβες έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που επιτρέπουν την ταξινόμησή τους σε βλάβες τύπου I, II και III. Οι εξελιγμένες αθηρωματικές πλάκες κατατάσσονται στις κατηγορίες IV, V και VI. Θα ασχοληθούμε περισσότερο με τους τρεις τύπους αθηρωματικής βλάβης που έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία, δηλαδή IV, V, VI.

Τύπος IV

Στον τύπο IV, που συχνά αναφέρεται και σαν αθήρωμα, παρατηρείται μεγάλη συγκέντρωση εξωκυττάρων λιπιδίων, που καταλαμβάνουν μεγάλη περιοχή του έσω χιτώνα. Η περιοχή αυτή ορίζεται και σαν λιπώδης πυρήνας. Ο ινώδης ιστός δεν έχει ακόμα αναπτυχθεί και απουσιάζουν οι επιπλοκές, όπως διαχωρισμός του τοιχώματος ή σχηματισμός θρόμβου. Το αθήρωμα φαίνεται να είναι η πρώτη βλάβη στον έσω χιτώνα του ενδοθηλίου και αναπτύσσεται από την αύξηση και την ένωση των ανεξάρτητων "λιμνών" εξωκυττάρων λιπιδίων, που χαρακτηρίζουν τις βλάβες τύπου III. Η αύξηση των λιπιδίων οφείλεται στη συνεχή εναπόθεσή τους από το πλάσμα. Τα αθηρώματα είναι σχεδόν πάντα έκκεντρα, δεν προκαλείται στένωση του αυλού, γιατί συνοδεύεται από αντιδραστική αύξηση της επιφάνειας του αγγείου.

Η εξέλιξη του αθηρώματος γίνεται με τη συσσώρευση μακροφάγων, λείων μυϊκών κυττάρων, λεμφοκυττάρων και μαστοκυττάρων μεταξύ λιπώδους πυρήνα και ενδοθηλίου. Ο εμπλουτισμός του λιπώδους πυρήνα με ινώδη ιστό, κυρίως κολλαγόνο, αλλάζει τη μορφολογία της πλάκας και η βλάβη χαρακτηρίζεται ως τύπος V.

Η κλινική σημασία του σχηματισμού της βλάβης τύπου IV είναι πολύ σπουδαία. Η συσσώρευση μακροφάγων και λείων μυϊκών κυττάρων, με την ταυτόχρονη απουσία ινώδους ιστού, που σταθεροποιεί τις βλάβες, δημιουργεί ευάλωτες περιοχές. Έτσι, ενώ δεν σχηματίζεται μεγάλη στένωση, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διαβρώσεις και η πλάκα μπορεί να εξελιχθεί σε βλάβη τύπου VI, αν υπάρχουν οι κατάλληλες προϋποθέσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις μια μικρή βλάβη μπορεί να προκαλέσει ακόμα και οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Τύπος V

Οι βλάβες τύπου V περιέχουν κυρίως ινώδη συνδετικό ιστό. Όταν ο ιστός αυτός αναπτύσσεται με την ταυτόχρονη παρουσία του λιπώδους πυρήνα, ο τύπος αυτός ονομάζεται ινοαθήρωμα ή τύπου Va. Αν με το λιπώδη πυρήνα και τα υπόλοιπα συστατικά της πλάκας συσσωρευτεί και ασβέστιο, αναφερόμαστε σε πλάκα Vb. Στην περίπτωση που απουσιάζει ο λιπώδης πυρήνας και γενικά η συγκέντρωση των λιπιδίων είναι μικρή, τότε η βλάβη είναι τύπου Vc. Στον τύπο V ανιχνεύονται σημαντικές στενώσεις στις αρτηρίες, που είναι αρκετά μεγαλύτερες από αυτές του τύπου IV. Όπως και στον τύπο IV έτσι και στον τύπο V μπορεί να αναπτυχθούν διαβρώσεις και θρόμβοι.

Οι βλάβες τύπου Va μπορεί να έχουν αρκετούς λιπώδεις πυρήνες, που διαχωρίζονται με παχείς χιτώνες από ινώδη ιστό και συσσωρεύονται άτακτα ο ένας πάνω στον άλλο. Η μορφολογία του αγγείου επηρεάζεται από τις αιμοδυναμικές συνθήκες που επικρατούν στην περιοχή. Η αρχιτεκτονική επίσης αλλοιώνεται και από μικρορήξεις της πλάκας, αιματώματα και εναποθέσεις θρόμβων.

Στις βλάβες που περιέχουν μεγάλη ποσότητα ασβεστίου, υπάρχει επίσης ινώδης χιτώνας και συχνά η υποκείμενη μορφολογία μοιάζει με αυτή της ινοαθηρωματικής πλάκας. Οι πλάκες που έχουν ασβέστιο είναι τύπου Vb. Οι εναποθέσεις ασβεστίου αντικαθιστούν τα συγκεντρωμένα υπολείμματα νεκρωμένων κυττάρων και εξωκυττάρων λιπιδίων, ακόμα και το λιπώδη πυρήνα.

Στον τύπο Vc ο έσω χιτώνας αντικαθίσταται από ένα παχύ στρώμα συνδετικού ιστού, ενώ η συκέντρωση λιπιδίων είναι μικρή έως ανύπαρκτη. Οι ινώδεις βλάβες μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πολλών διεργασιών, όπως από την οργάνωση θρόμβων, την επέκταση του ινώδους ιστού από μια παρακείμενη βλάβη ή την υποστροφή του λιπώδους πυρήνα. Επίσης καθοριστικό ρόλο μπορεί να παίξει η αυξημένη τοιχωματική τάση και η υδροστατική πίεση στις αρτηρίες των κάτω άκρων.

Τύπος VI

Στον τύπο αυτό περιλαμβάνονται βλάβες τύπου IV και V, που όμως έχουν παρουσιάσει επιπλοκές. Η θνητότητα και θνησιμότητα της αθηροσκληρωτικής οφείλεται κυρίως στις βλάβες τύπου IV και V στις οποίες παρατηρείται ρήξη, αιμάτωμα ή αιμορραγία και εναπόθεση θρόμβου. Τότε ονομάζονται επιπλακείες πλάκες τύπου VI και υποδιαιρούνται σε:

1. Τύπο VIa με ρήξη
2. Τύπο VIb με αιμάτωμα ή αιμορραγία και
3. Τύπο VIc με θρόμβωση

Οι ρήξεις των πλακών περιλαμβάνουν σχισμές και εξελκώσεις, αλλά η έκταση και η κλινική σημασία τους ποικίλλουν. Οι μικρές εξελκώσεις μπορεί να είναι απώλειες τοπικών ενδοθηλιακών κυττάρων και φαίνονται μόνο με το μικροσκόπιο. Οι βαθιές εξελκώσεις συχνά φθάνουν μέχρι το λιπώδη πυρήνα και απελευθερώνουν λιπίδια (3,4).

ΕΥΑΛΩΤΕΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΛΑΚΕΣ

Οι αθηρωματικές πλάκες τύπου IV και Va είναι ευάλωτες σε ρήξεις. Το ερώτημα είναι ποιοι παράγοντες παίζουν ρόλο στη σταθεροποίηση της πλάκας

και ποιοι οδηγούν στην επιπλοκή της πλάκας, δηλαδή στη ρήξη και θρόμβωση με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων; Από την ιστολογική ταξινόμηση παρατηρούμε ότι οι σταθεροποιημένες πλάκες περιέχουν μεγάλη ποσότητα συνδετικού ιστού με ή χωρίς λιπώδη πυρήνα, σε αντίθεση με τις ευάλωτες πλάκες που έχουν λεπτή ινώδη κάψα και μεγάλες εναποθέσεις λιπιδίων.

Η θρόμβωση σχετίζεται με την ασταθή στηθάγχη και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην πρώτη περίπτωση (ασταθής στηθάγχη) η θρομβόλυση δεν έχει αποτέλεσμα, ενώ στο έμφραγμα η αποτελεσματικότητά της είναι μεγάλη. Η θρόμβωση παρατηρείται με δύο διαφορετικούς τρόπους. Στην πρώτη περίπτωση ο σχηματισμός θρόμβου συμβαίνει στην επιφάνεια της πλάκας, κυρίως από λύση της συνέχειας του ενδοθηλίου. Στη δεύτερη περίπτωση η θρόμβωση γίνεται ενδοτοιχωματικά, λόγω της ρήξης της πλούσιας σε λιπίδια αθηρωματικής πλάκας. Έτσι, το αίμα εισέρχεται στην πλάκα και σχηματίζεται ο θρόμβος. Η ρήξη της πλάκας και ο ενδοτοιχωματικός θρόμβος παρατηρούνται συχνότερα σε μικρότερου βαθμού στενώσεις και σε μεγαλύτερες αρτηρίες. Αντίθετα, οι θρομβώσεις λόγω τραυματισμού του ενδοθηλίου απαντούν σε μικρότερες ηλικίες, σε γυναίκες, σε διαβητικούς και σε αρτηρίες με μεγάλες στενώσεις (4,5).

Στις περιπτώσεις της λύσης του ενδοθηλίου συσσωρεύονται αιμοπετάλια στον εκτεθειμένο κολλαγόνο ιστό και στον ιστικό παράγοντα (TF: tissue factor). Οι περισσότεροι αιμοπεταλιακοί θρόμβοι δεν έχουν κλινική σημασία, εκτός βέβαια από την ενεργοποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων για πολλαπλασιασμό και υπερπλασία. Αν η επιφάνεια της λύσης του ενδοθηλίου είναι μεγάλη, τότε ο θρόμβος είναι μεγαλύτερος, περιέχει ινική και ερυθρά κύτταρα μαζί με αιμοπετάλια και μπορεί να προκαλέσει απόφραξη του αγγείου (Πίνακας 1).

Στη ρήξη του ενδοθηλίου το πιο συχνό εύρημα είναι ο κρημνός της ινώδους κάψας που καλύπτει το λιπώδη πυρήνα. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην έκταση και μορφολογία των θρομβώσεων από τη ρήξη της πλάκας. Στις πιο ήπιες μορφές παρατηρείται ένα μικρό ρήγμα στην ινώδη κάψα και παρ'όλο ότι το αίμα εισέρχεται προς το λιπώδη πυρήνα, η αθηρω-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά ευάλωτης πλάκας

1. Αυξημένος αριθμός μακροφάγων
2. Αυξημένη έκφραση TF
3. Μείωση αριθμού λείων μυϊκών κυττάρων
4. Μεγάλος λιπώδης πυρήνας
5. Λεπτή ινώδης κάψα

ματική πλάκα διατηρεί το σχήμα της. Αν όμως το ρήγμα είναι μεγάλο, η μορφολογία της πλάκας αλλάζει, ο θρόμβος φθάνει μέχρι τον αυλό και μπορεί να προκαλέσει απόφραξη.

Η ρήξη της πλάκας εμφανίζεται πιο συχνά στις περιοχές όπου η ινώδης κάψα είναι λεπτή και διηθημένη από πολλά μακροφάγα που περιέχουν λιπίδια και σχηματίζουν αφρώδη κύτταρα. Στις έκκεντρες βλάβες οι ρήξεις συμβαίνουν κυρίως στα όρια της αθηρωματικής πλάκας που υπάρχουν υπεγέρσεις, δηλαδή στην περιοχή μεταξύ της πλάκας και του υγιούς αγγειακού τοιχώματος. Ένζυμα όπως οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες κάνουν την πλάκα αδύνατη και δημιουργούνται οι κατάλληλες προϋποθέσεις για ρήξη. Τέλος, η αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος παίζει σημαντικό ρόλο, έτσι οι ευάλωτες πλάκες που είναι υπεύθυνες για την πρόκληση οξέων ισχαιμικών επεισοδίων έχουν θετική αναδιαμόρφωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί η επιφάνεια του αγγειακού τοιχώματος στη στένωση να είναι μεγαλύτερη από αυτή στο υγιές τοίχωμα, η αύξηση αυτή συνοδεύεται και από αύξηση της επιφάνειας της πλάκας (3,6,7).

ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στη σύσταση των αθηρωματικών πλακών, ακόμα και στον ίδιο ασθενή. Η ρήξη της πλάκας προκαλεί την απελευθέρωση διάφορων συστατικών του αγγειακού τοιχώματος στο αίμα. Ο λιπώδης πυρήνας είναι πλούσιος σε εστέρες χοληστερόλης και έχει τη μεγαλύτερη θρομβωτικότητα.

Ο σημαντικότερος παράγοντας για την πήξη, αιμόσταση και θρόμβωση είναι ο ιστικός παράγοντας (TF: tissue factor) που ενεργοποιεί τον εξωγενή μηχανισμό. Ο TF δημιουργεί ένα πολύ ισχυρό σύμπλεγμα με τους παράγοντες της πήξης VII/VIIa που ενεργοποιεί τους παράγοντες IX και X και τελικά οδηγεί στο σχηματισμό θρομβίνης. Η διαδικασία της θρόμβωσης ελέγχεται από τα κύτταρα και εξωκυττάρια συστατικά της αθηρωματικής πλάκας. Για το σχηματισμό θρόμβου όμως υπάρχουν διάφορα στάδια πριν διακοπεί πλήρως η ροή στον αυλό της αρτηρίας.

Το πρώτο στάδιο για το σχηματισμό θρόμβου είναι η είσοδος του αίματος στο λιπώδη πυρήνα, κύριο συστατικό της ενδοτοξωματικής μάζας είναι τα αιμοπετάλια. Για το λόγο αυτό αναφέρεται και σαν ενδοτοξωματικός θρόμβος.

Το θρομβωτικό υλικό, που συσσωρεύεται στην περιοχή της ρήξης, αποφράσσει την πύλη εισόδου και δεν επιτρέπει περαιτέρω την είσοδο αίματος στην πλάκα. Εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση που ολόκληρη

η κάψα χάνεται και δημιουργείται κρατήρας. Το τελικό στάδιο είναι η απόφραξη της αρτηρίας από θρόμβο. Στην περιοχή της ρήξης ο θρόμβος αποτελείται κυρίως από αιμοπετάλια και ινική, ενώ στην περιφέρεια του θρόμβου συγκεντρώνεται μεγάλη ποσότητα ινικής και ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στην ασταθή στηθάγχη παρατηρείται θρόμβος μετά από ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, που φθάνει στον αυλό της αρτηρίας και παραμένει εκεί για σημαντικό χρόνο. Ο θρόμβος σε αυτές τις περιπτώσεις καλύπτεται από αιμοπετάλια, ενώ στη μεγάλη μάζα του θρόμβου υπάρχει μεγάλη ποσότητα ινικής. Η αναποτελεσματικότητα της θρομβόλυσης στην ασταθή στηθάγχη είναι ενδεικτική για τη δύσκολη προσέγγιση της ινικής και έτσι πρωτεύουσα σημασία δίνεται στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου υπερισχύουν οι θρομβωτικοί παράγοντες που οδηγούν στη διακοπή της ροής περιφερικά λόγω επέκτασης του θρόμβου (7).

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

1. Μακροφάγα

Τα λευκά αιμοσφαίρια, που διεισδύουν στο τοίχωμα του αγγείου, προσροφούν λιπίδια, αυτά τα κύτταρα είναι τα μακροφάγα που μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα και συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό στην εξέλιξη του αθηρώματος. Κύρια λειτουργία τους είναι μετά την εισχώρηση των λιποπρωτεϊνών στο αρτηριακό τοίχωμα, να παράγουν την απολιποπρωτεΐνη E (apoE), που ενώνεται στη συνέχεια με την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) και προσκολλάται στους υποδοχείς της χαμηλής πυκνότητας (LDL) με στόχο τον περιφερικό καταβολισμό. Με τον τρόπο αυτό τα μακροφάγα προάγουν την έξοδο των λιπιδίων από το αθήρωμα και ενεργούν προστατευτικά για το αγγειακό τοίχωμα. Ορισμένα μακροφάγα λόγω υπερφόρτισής τους με λιπίδια ή λόγω της επίδρασης φλεγμονωδών παραγόντων, νεκρώνονται μέσα στην πλάκα. Τα νεκρωμένα κύτταρα απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους και έτσι σχηματίζεται ο λιπώδης πυρήνας που είναι ιδιαίτερα θρομβογόνος.

Τα μακροφάγα εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες, ποικίλες κυτοκίνες του παράγοντα TF, καθώς και ένζυμα που οδηγούν στην αναδιαμόρφωση του αρτηριακού τοιχώματος και στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Πολλές από αυτές τις δράσεις των μακροφάγων εξαρτώνται από τις κυτοκίνες που απελευθερώνονται από γειτονικά κύτταρα. Ο τύπος αυτός ανταλλαγής μηνυμάτων μεταξύ παραπλησίων κυττάρων είναι τυπικό παράδειγμα παρα-

κρινικού ελέγχου κυτταρικής αλληλεπίδρασης.

2. Λεμφοκύτταρα

Ένας άλλος τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, τα λεμφοκύτταρα και ειδικότερα τα T-λεμφοκύτταρα, συγκεντρώνονται στο αθήρωμα. Η παρουσία αυτών των κυττάρων, που ως γνωστόν ενεργοποιούνται επί ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού σε ειδικά αντιγόνα, έχει προκαλέσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η σύγχρονη άποψη για τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων στο αθήρωμα συσχετίζει την παρουσία τους με τη φλεγμονώδη διεργασία στην αθηρωματική πλάκα. Πράγματι τα T-κύτταρα είναι ενεργοποιημένα χρονίως μέσα στην αθηρωματική πλάκα, όπως σε περιπτώσεις που στοχεύουν ένα ειδικό αντιγόνο. Αυτά τα T-κύτταρα εκκρίνουν μια χαρακτηριστική κυτοκίνη, τη γ-ιντερφερόνη. Τα αντιγόνα που ενεργοποιούν τα T-κύτταρα στο αθήρωμα, παραμένουν άγνωστα, αλλά υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι το ρόλο αυτό παίζουν οι λιποπρωτεΐνες και οι πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (Heat shock proteins) (12).

Προσκολλώμενα μόρια (Adhesion molecules)

Σήμερα γνωρίζουμε τα προσκολλώμενα μόρια στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων που ενεργοποιούν τις αλληλεπιδράσεις των μορίων για την έναρξη του σχηματισμού των αθηρωματικών πλακών. Τα προσκολλώμενα στα αγγειακά κύτταρα μόρια τύπου 1 (VCAM-1: Vascular Adhesion molecule-1) αυξάνουν τους υποδοχείς των λευκών αιμοσφαιρίων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο ακριβής ρόλος τους στην αθηρογένεση παραμένει άγνωστος. Η δίαιτα με λιπίδια στα κουνέλια αυξάνει αρχικώς την τοπική έκφραση των VCAM-1 και στη συνέχεια ακολουθεί η συσσώρευση των μονοκυττάρων.

Κυτταροκίνες ή κυτοκίνες

Οι πιο γνωστές κυτοκίνες είναι ο TNF-α (Tumor necrosis factor-α) και η ιντερλευκίνη-1-Β (IL-1Β). Είναι ανοσοποιητικοί παράγοντες φλεγμονής και είναι απαραίτητοι για την έκφραση των VCAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η έκφραση των προσκολλώμενων μορίων από τα κύτταρα αυτά έχει αποτέλεσμα τη συσσώρευση των λευκών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο. Η πρωτεΐνη χημειοταξίας των μονοκυττάρων-1 (MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1) βοηθά τη διείσδυση των λευκών αιμοσφαιρίων στο ακέραιο και υγιές ενδοθήλιο και εντοπίζονται στις αθηρω-

ματικές πλάκες. Φαίνεται τελικά ότι οι κυτοκίνες δίνουν το μήνυμα για τη διείσδυση των κυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα (9-11).

Παράγοντες ινωδογένεσης

Στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας προεξάρχει ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων και η σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας. Ο αυξητικός παράγοντας, που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (PDGF: Platelet Derived Growth Factor) ενεργοποιεί τη μετακίνηση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Αν και αρχικά απομονώθηκε από τα αιμοπετάλια, τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος και τα μακροφάγα έχουν τη δυνατότητα να συνθέτουν PDGF. Ο τρόπος αυτός του ελέγχου των λειτουργιών ενός κυττάρου μέσω σύνθεσης παραγόντων από το ίδιο κύτταρο, ονομάζεται αυτοκρινικός έλεγχος (12,13).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - A perspective for the 1990s. *Nature* 1993, 362:801-809.
2. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relations of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996, 94:928-931.
3. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999, 353(suppl 2):5-9.
4. Ross R. Atherosclerosis an anti-inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340:115-126.
5. Witztum J, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunology* 1999, 90:153-156.
6. Burring K. The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in humans. *Arterioscler Thromb* 1991, 11:1678-1689.
7. Raines EW, Rosenfeld ME, Ross R. The role of macrophages. In Fuster V, Ross R, Topol J. Atherosclerosis and coronary artery disease. Vol. 1, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, 539-555.
8. Arcy S. Infection and atherosclerosis. *Heart Failure and Hypertension* 2000, 21:4-6.
9. Terkeltaub R, Boisvert A, Curtiss K. Chemokines and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998, 9:397-405.
10. Ono K, Shioi T, Furukawa Y. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts. Possible implication in left ventricular remodeling. *Circulation* 1998, 98:149-156.
11. Griendling K, Alexander R. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997, 96:3264-3265.
12. Ridker P. Role of inflammation in the development of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2000, 2 (suppl D):57-59.
13. Kaski J, Cox J. Chronic infection and atherogenesis. *Eur Heart J* 1998, 19:366-367.

Αρχέγονα βλαστικά κύτταρα*

Μαρία Κουκουλάκη

SUMMARY

ΚΟΥΚΟΥΛΑΚΙ ΜΑΡΙΑ. Stem cells. In this presentation we review shortly the present knowledge about stem-cells which constitute a great hope for the research and evolution of Genetic Therapy and Therapeutic Cloning. On the other hand, we present the ethical problems created by these advances, e.g. freedom of research, individuality, the ethics of creating and harvesting the stem-cells, etc. *Nosokomiaka Chronika*, 65, 64-73, 2003.

Key words: Stem-cells, Genetics, Genetic Therapy, Embryo, Cloning

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αυτή την εισήγηση ανασκοπούνται σε συντομία οι σημερινές γνώσεις για τα βλαστοκύτταρα τα οποία προβλέπεται ότι θα έχουν μείζονα ρόλο στις εξελίξεις της Γενετικής Θεραπείας και της Θεραπευτικής Κλωνοποίησης. Από την άλλη πλευρά, εκτίθενται εκείνα ακριβώς τα ευνόητα προβλήματα τα οποία δημιουργούνται από αυτές τις προόδους από ηθική σκοπιά, όπως π.χ. η ελευθερία της έρευνας, η οντότητα του ατόμου, η ηθική της δημιουργίας και συλλογής των βλαστοκυττάρων κ.λπ. *Νοσοκ. Χρονικά*, 65, 64-73, 2003.

Όροι ευρετηρίου: Βλαστικά κύτταρα, Γενετική, Γενετική Θεραπεία, Έμβρυο, Κλωνοποίηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εκρηκτική ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας και των συναφών κλάδων της τα τελευταία χρόνια και οι πρώτες πρακτικές εφαρμογές τους (όπως η αποκωδικοποίηση του ανθρωπίνου γονιδιώματος, η κλωνοποίηση, η εφαρμογή της γενετικής στη θεραπεία νόσων) καθιστούν ξεπερασμένη την κάθε αναφορά σ'αυτά τα επιτεύγματα αφού οι εκπλήξεις και οι νέες ανακαλύψεις διαδέχονται γρήγορα η μια την άλλη. Παράλληλα προκαλείται μεγάλος σκεπτικισμός τόσο στον επιστημονικό χώρο αλλά και σ'όλη την κοινω-

νία κυρίως για τους κινδύνους που εγκυμονεί η αλόγιστη εφαρμογή τους για την επιβίωση και την εξέλιξη του ανθρωπίνου γένους.

Το εκπληκτικό επίτευγμα της δημιουργίας κυττάρων που θα έχουν την ικανότητα να αναπληρώσουν τα παθολογικά ή γερασμένα κύτταρα του ανθρωπίνου σώματος υπόσχεται την ίαση πολλών νοσημάτων. Εντούτοις η ανεύρεση και η απομόνωση των βλαστικών κυττάρων από ανθρώπινα έμβρυα προκαλούν μεγάλα ηθικά προβλήματα δεδομένου ότι ελλοχεύει ο κίνδυνος παραγωγής ανθρωπίνων εμβρύων με μόνο σκοπό την παραγωγή βλαστικών κυττάρων. Η επιστημονική κοινότητα, η κοινωνία και οι κυβερνήσεις πολλών χωρών έχουν ευαισθητοποιηθεί για τα ηθικά διλήμματα που προκαλεί η παραγωγή αλλά και οι εφαρμογές των βλαστικών κυττάρων.

Στην παρούσα εισήγηση επιχειρείται αρχικά η διευ-

* Παρουσιάστηκε σε κοινή εκδήλωση της Ελληνικής Εταιρείας Ιατρικής Ηθικής και Δεοντολογίας με την Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας – Παράρτημα Αθήνας την 6/3/2002 με θέμα "Η Επανάσταση στη Γενετική – Προβληματισμοί".

κρίνιση των επιστημονικών όρων, εν συνεχεία οι σημερινές και απώτερες εφαρμογές των βλαστοκυττάρων και τέλος οι ηθικοί προβληματισμοί που προκαλούνται.

ΟΡΙΣΜΟΙ

Βλαστικό κύτταρο ονομάζεται το κύτταρο που έχει την ικανότητα να πολλαπλασιάζεται ατελείωτες φορές καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός οργανισμού και υπό ορισμένες συνθήκες ή όταν ληφθούν τα κατάλληλα μηνύματα, μπορεί να διαφοροποιηθεί σε πολλούς τύπους κυττάρων οι οποίοι συνιστούν τον οργανισμό. Έτσι τα βλαστικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να αναπτυχθούν σε ώριμα κύτταρα που έχουν χαρακτηριστικά σχήματα και εξειδικευμένες λειτουργίες, όπως τα καρδιακά κύτταρα, τα κύτταρα του δέρματος ή τα νευρικά κύτταρα (1,2).

Όπως είναι γνωστό η ανάπτυξη του ανθρώπου αρχίζει κατά τη γονιμοποίηση, οπότε ένα ωοκύτταρο (ωάριο) της γυναίκας γονιμοποιείται από ένα σπερματοζωάριο του άνδρα. Η συνένωση αυτών των γαμετών (γεννητικών κυττάρων) κατά τη διάρκεια της γονιμοποίησης παράγει ένα ζυγώτη ή γονιμοποιημένο ωάριο, το οποίο αποτελεί την καταβολή ή την αρχή ενός νέου ανθρωπίνου όντος (3).

Το γονιμοποιημένο ωάριο χαρακτηρίζεται ως "**ολοδύναμο βλαστικό κύτταρο**" (**totipotent stem cell**) γιατί έχει τη δυνατότητα να δώσει γέννηση σε όλα τα κύτταρα και τους ιστούς που αποτελούν το έμβρυο και υποστηρίζουν την ανάπτυξή του μέσα στη μήτρα. Εν συνεχεία το γονιμοποιημένο ωάριο διαιρείται σε δύο κύτταρα, που λέγονται βλαστομερίδια και αυτά σύντομα παράγουν τέσσερα βλαστομερίδια, οκτώ βλαστομερίδια κ.ο.κ. Στο στάδιο των 16 κυττάρων τα βλαστομερίδια σχηματίζουν μία συμπαγή σφαίρα που ονομάζεται μορίδιο. Περίπου τέσσερις ημέρες μετά τη γονιμοποίηση ο σφαιρικός σχηματισμός των κυττάρων χαρακτηρίζεται ως βλαστοκύστη.

Βλαστοκύστη λοιπόν ονομάζεται η κατάσταση του εμβρύου πριν εμφυτευθεί στη μήτρα, που αποτελείται από 30-150 κύτταρα, ηλικίας 5-7 ημερών. Η βλαστοκύστη διαθέτει μία κυστική κοιλότητα και δύο στιβάδες, μία εσωτερική στιβάδα, την εμβρυοβλάστη, από την οποία θα προέλθει το έμβρυο και μία εξωτερική στιβάδα, την τροφοβλάστη, η οποία θα δημιουργήσει τον πλακούντα και όλους τους απαραίτητους ιστούς για την ανάπτυξη του εμβρύου. Τα κύτταρα που αποτελούν την εσωτερική στιβάδα της βλαστοκύστης, είναι πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (**pluripotent stem cells**). Αυτό σημαίνει ότι πολλαπλα-

σιάζονται δημιουργώντας πανομοιότυπα αντίγραφα του εαυτού τους και διαφοροποιούνται έτσι ώστε να δημιουργηθεί ο νέος οργανισμός. Τα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, αποτελούνται από περισσότερα από 200 είδη κυττάρων. Η δυναμική αυτών των βλαστικών κυττάρων δεν είναι πια ολική, δηλαδή δεν είναι ολοδύναμα και δεν μπορούν να εξελιχθούν σε έμβρυα από μόνα τους. Τα πολυδύναμα αυτά κύτταρα δίνουν γένεση στα τρία εμβρυϊκά βλαστικά δέρματα, το ενδόδερμα, το εξώδερμα και το μεσόδερμα. Από το ενδόδερμα προέρχονται τα επιθήλια του αναπνευστικού, του πεπτικού και του ουροποιητικού συστήματος και μερικά όργανα του τραχήλου. Από το εξώδερμα προέρχονται το δέρμα και οι σχηματισμοί του (νύχια, αδένες, μαστός), το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα και ορισμένοι αδένες (υπόφυση, μυελός επινεφριδίων). Από το μεσόδερμα ή μεσέγχυμα προέρχονται όλα τα υπόλοιπα, δηλαδή το ερειστικό σύστημα, ο συνδετικός ιστός, το κυκλοφορικό, το αίμα, οι ορογόνοι, οι μύες των σπλάγχων.

Βλαστικά κύτταρα ανευρίσκονται και στους ενήλικους και είναι αδιαφοροποίητα κύτταρα, που βρίσκονται, όμως, σε διαφοροποιημένους ιστούς (4). Έτσι μπορούν να αναπαράγονται και να διαφοροποιούνται σε κύτταρα από τον ιστό που προέρχονται. Τα βλαστικά αυτά κύτταρα ανιχνεύονται σπάνια και ο πρωταρχικός τους ρόλος είναι η ομοιοστάση του οργανισμού, δηλαδή η αντικατάσταση κυττάρων που καταστρέφονται ή αποπίπτουν. Για παράδειγμα στο μυελό των οστών ανευρίσκεται ένα αιμοποιητικό βλαστικό κύτταρο σε 10.000 κύτταρα (5). Εκτός από το μυελό των οστών βλαστικά κύτταρα έχουν βρεθεί στον κερατοειδή και τον αμφιβληστροειδή του οφθαλμού, στο ήπαρ (6), το δέρμα (7), στο γαστρεντερικό σωλήνα (8) και το πάγκρεας (9). Τα κύτταρα αυτά δεν είναι πολυδύναμα, δηλαδή δεν μπορούν να δημιουργήσουν κύτταρα ιστών διαφορετικών της προέλευσής τους.

Μόλις το 1981 ανακοινώθηκε η επιτυχημένη προσπάθεια καλλιέργειας στο εργαστήριο εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων από ποντίκια (11). Πέρασαν σχεδόν 20 χρόνια και το 1998 ο James Thomson στο Πανεπιστήμιο του Wisconsin κατάφερε την απομόνωση κυττάρων από ανθρώπινη βλαστοκύστη δημιουργώντας της πρώτες ανθρώπινες εμβρυϊκές κυτταρικές σειρές στο εργαστήριο (12).

ΠΗΓΕΣ ΑΝΕΥΡΕΣΕΩΣ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Κυριότερη πηγή βλαστικών κυττάρων αποτελεί η εμβρυϊκή βλαστοκύστη. Αυτή μπορεί να προέρχεται

από έμβρυα που αναπτύχθηκαν με την τεχνική της εξωσωματικής γονιμοποίησης από έμβρυα προερχόμενα από αποβολές. Ένας άλλος τρόπος είναι η χρησιμοποίηση των αποβληθέντων εμβρύων και τέλος η δημιουργία βλαστοκύστεων με τη μέθοδο της κλωνοποίησης.

Οι δύο πρώτοι τρόποι είναι εκείνοι που εγείρουν και τα περισσότερα ηθικά διλήμματα και προβληματισμούς που αναφέρονται στο δεύτερο μέρος της εισηγήσεως.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα βλαστικά κύτταρα έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και μεγάλος αριθμός ασθενών έχει εναποθέσει τις ελπίδες του στις κλινικές εφαρμογές τους για την αντιμετώπιση και θεραπεία χρόνιων νοσημάτων. Σήμερα τα βλαστικά κύτταρα πιστεύεται ότι μπορούν να βρουν επιτυχημένες εφαρμογές στους παρακάτω τομείς - κλάδους της ιατρικής και της βιολογίας.

- 1. Αναπτυξιακή βιολογία.** Με την καλλιέργεια εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων πιστεύεται ότι θα κατανοηθούν τα αίτια των πρόωρων αποβολών, της υπογονιμότητας, των διαφόρων συγγενών ανωμαλιών. Συνιστά επίσης ένα τρόπο μελέτης, τόσο της φυσιολογικής όσο και της μη φυσιολογικής ανάπτυξης του ανθρώπου.
- 2. Μελέτη ανθρωπίνων ασθενειών σε πειραματόζωα.** Τα βλαστικά κύτταρα από ποντίκια είναι δυνατόν να υποστούν γενετικούς χειρισμούς και να ενσωματώσουν στο γονιδίωμά τους ανθρώπινα γονίδια που ευθύνονται για συγκεκριμένα νοσήματα δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό ένα είδος διαγονιδιακών ποντικών. Η εκδήλωση της παθολογικής εικόνας της ανθρώπινης ασθένειας, καθώς τα ποντίκια αναπτύσσονται, μπορεί να θεωρηθεί ως η επιβεβαίωση ότι ο γονιδιακός μηχανισμός σχετίζεται άμεσα με την αιτιολογία της νόσου. Επίσης, με τον τρόπο αυτό μπορεί να μελετηθεί η εξελικτική πορεία της νόσου και να προβλεφθούν οι συνέπειες αυτής για τον άνθρωπο που θα νοσήσει. Χαρακτηριστικό παράδειγμα που έχει εφαρμογή αυτή η προσπάθεια αποτελεί η νόσος Alzheimer.
- 3. Φαρμακολογία και τοξικολογία.** Τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη της τοξικότητας, των φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων διαφόρων φαρμάκων επιταχύνοντας έτσι τα στάδια των πειραματικών μελετών και κρίνοντας την καταλληλότητά τους για τον άνθρωπο.
- 4. Γονιδιακή θεραπεία.** Θεωρείται ότι τα βλαστικά

κύτταρα που θα φέρουν υγιή γονίδια κατόπιν της εφαρμογής της γονιδιακής θεραπείας θα είναι κατάλληλος και επιτυχής φορέας (vector) για την είσοδο των γονιδίων αυτών στον ανθρώπινο οργανισμό. Η σκέψη αυτή εφαρμόζεται σε κλινικές δοκιμές με τη χρησιμοποίηση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων γενετικά τροποποιημένων, ώστε να αντιστέκονται και να μην προσβάλλονται από τον ιό HIV.

- 5. Μεταμόσχευση ιστών.** Αποτελεί την πιο ελπιδοφόρα εφαρμογή των βλαστοκυττάρων. Στόχο αποτελεί η αντιμετώπιση ασθενειών όπως νοσήματα του αίματος και αυτοάνοσα νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης (τύπου Ι), η νόσος του Parkinson, η αποκατάσταση του μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα. Αναλυτικότερα η κλινική εφαρμογή των βλαστικών κυττάρων για ορισμένα χαρακτηριστικά νοσήματα έχει ως εξής:

Αιμοποιητικό σύστημα

Περισσότερο από μία πεντηκονταετία μελετούνται τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα. Τα πρώτα στοιχεία για την ύπαρξη βλαστικών κυττάρων στο αίμα προέρχονται από τις εξετάσεις ανθρώπων που εκτέθηκαν σε θανατηφόρες δόσεις ακτινοβολίας το 1945. Όμως μόλις στις αρχές της δεκαετίας του 1960 τα πειράματα των Till και McCulloch απέδειξαν την ύπαρξη κυττάρων ικανών να ξαναδημιουργήσουν αιμοποιητικά κύτταρα (13). Στόχο όλων αυτών των μελετών αποτελεί η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο ή με νοσήματα του αίματος ή του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι δυνατότητες όμως των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων ίσως να μην περιορίζονται μόνο στην εφαρμογή της μεταμόσχευσης. Παρατηρήθηκε σε μελέτες με πειραματόζωα ότι τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να δημιουργήσουν και άλλα είδη κυττάρων όπως μυς, αγγεία (14) και νεύρα (15). Αν διαπιστωθεί ότι αυτά τα ευρήματα είναι εφικτό να εφαρμοστούν και με ανθρώπινα κύτταρα τότε δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για διεύρυνση των εφαρμογών των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων για την αντικατάσταση μιας μεγάλης ποικιλίας κυττάρων και ιστών και τη θεραπεία βεβαίως πλήθους νοσημάτων.

Κυριότερες πηγές ανευρέσεως αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων είναι:

- Μυελός των οστών. Η κλασική πηγή αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων είναι ο μυελός των οστών. Για περισσότερα από 40 χρόνια πραγματοποιούνται μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών

με επιτυχία.

- β) Περιφερικό αίμα. Σήμερα για την κλινική μεταμόσχευση σε ανθρώπους προτιμάται η καλλιέργεια κυττάρων από το περιφερικό αίμα των δοτών. Αν και ο αριθμός των βλαστικών κυττάρων που κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα είναι πολύ μικρός έχει επιτευχθεί η κινητοποίηση και η μετανάστευση κυττάρων από το μυελό στο αίμα με τη χορήγηση μιας κυτοκίνης, όπως του granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) λίγες μέρες πριν τη λήψη των κυττάρων από την αιματική κυκλοφορία του δότη.
- γ) Αίμα από τον ομφάλιο λώρο. Στα τέλη της δεκαετίας του '80 και τις αρχές της δεκαετίας του 90 παρατηρήθηκε ότι το αίμα του ανθρώπινου ομφάλιου λώρου και του πλακούντα αποτελούν μία πλούσια πηγή αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων. Η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση από αίμα ομφάλιου λώρου έγινε σε παιδιά με αναιμία Fanconi (16). Το Placental Blood Program είναι ένα πρόγραμμα του Blood Center της Νέας Υόρκης και το μεγαλύτερο των Η.Π.Α. το οποίο έχει δημιουργήσει μία τράπεζα αίματος από ομφάλιο λώρο από 13.000 δότες που είναι διαθέσιμη για τη μεταμόσχευση σε παιδιά που έχουν ανάγκη αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (17).
- δ) Εμβρυϊκό αιμοποιητικό σύστημα. Η ανάπτυξη ιστών από τους οποίους προέρχονται τα έμμορφα στοιχεία του αίματος εμβρύων πειραματόζων θεωρείται μία σημαντική εξέλιξη που βρίσκεται ακόμα στο στάδιο της έρευνας και δεν έχει κλινικές εφαρμογές (18).

Κλινικές εφαρμογές των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων

1. Λευχαιμία και Λέμφωμα. Λόγω της θεραπευτικής χορήγησης ακτινοβολίας ή χημειοθεραπείας, όπως η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, η οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία, η χρόνια μυελογενής λευχαιμία, η νόσος του Hodgkin, το πολλαπλό μυέλωμα και τα non-Hodgkin λεμφώματα καταστρέφονται τα αιμοποιητικά κύτταρα του ασθενούς και μπορεί να χορηγηθούν αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα από συμβατό δότη (μητέρα, αδελφό).
2. Κληρονομικές διαταραχές του αίματος. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει άλλη μια εφαρμογή στη θεραπεία κληρονομικών διαταραχών του αίματος όπως είναι διάφοροι τύποι αναιμίας καθώς και διαταραχές του μεταβολισμού. Οι διαταραχές του αίματος που αφορούν την ανεπαρκή παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η απλαστική αναιμία (19), η β-θαλασσαιμία (20), το σύνδρομο Blackfan-Diamond (21), η δρεπανοκυτταρική αναιμία (22), η συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (23). Όσον αφορά τις διαταραχές του μεταβολισμού (24) πρόκειται για γενετικές διαταραχές χαρακτηριζόμενες από ανεπάρκεια ενζύμων απαραίτητων για την παραγωγή των βιολογικών μακρομορίων και είναι τα σύνδρομα Hunter, Hurler, Lesch-Nyhan και η οστεοπέτρωση. Η μεταμόσχευση μυελού σε αυτές τις ασθένειες έχει υψηλό δείκτη θνησιμότητας γι'αυτό και αποτελεί την τελευταία επιλογή για τα νοσήματα αυτά που θα καταλήξουν σε θάνατο του ασθενούς.
3. Μεταμόσχευση μυελού σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία για τη θεραπεία καρκίνου. Όπως είναι ήδη γνωστό η χημειοθεραπεία στοχεύει τα ταχέως διαιρούμενα καρκινικά κύτταρα, όμως αναπόφευκτα επιδρά και στα αιμοποιητικά κύτταρα που επίσης πολλαπλασιάζονται και ανανεώνονται γρήγορα. Γι' αυτό σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία γίνεται και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών για να αντικατασταθούν τα κύτταρα που καταστράφηκαν με τη χημειοθεραπεία. Το μόνο πρόβλημα είναι αν κατά τη λήψη του μοσχεύματος από το μυελό των οστών πριν τη χημειοθεραπεία ληφθούν και καρκινικά κύτταρα, τα οποία θα ενεθούν πάλι στον οργανισμό κατά τη μεταμόσχευση. Γι'αυτό γίνονται προσπάθειες να απομονώνονται και να μεταμοσχεύονται μόνο τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (25).
4. Αυτοάνοσα νοσήματα, όπως σακχαρώδης διαβήτης, ρευματοειδής αρθρίτιδα (26), συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Τα ανοσοποιητικά και τα αιμοποιητικά κύτταρα προέρχονται από τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα στο μυελό των οστών. Στόχος της θεραπείας με αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα είναι αφενός η καταστροφή των ώριμων κυττάρων του ανοσοποιητικού που παράγουν αυτοαντισώματα και αφετέρου η δημιουργία νέων ανοσοποιητικών κυττάρων που θα λειτουργούν φυσιολογικά. Η δυνατότητα χρησιμοποίησης βλαστικών κυττάρων που προέρχονται από ανθρώπινες βλαστοκύστες έχει τα εξής πλεονεκτήματα: αφενός τα κύτταρα αυτά δε θα έχουν στο γενετικό τους υλικό τις γονιδιακές διαταραχές που έχουν τα κύτταρα των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα, αφετέρου τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα πιστεύεται ότι είναι πιο εύκολο να υποστούν γενετικούς χειρισμούς και να δοκιμασθεί η αποτελεσματικότητά τους.

Σακχαρώδης διαβήτης

Κάθε χρόνο ο σακχαρώδης διαβήτης πλήττει περισσότερους ανθρώπους και προκαλεί περισσότερους θανάτους από ότι ο καρκίνος του μαστού και το AIDS μαζί. Στις Η.Π.Α. αποτελεί την έβδομη αιτία θανάτου, ενώ η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία υπολογίζει ότι 16 εκατομμύρια άνθρωποι ή το 5,9% του πληθυσμού των Η.Π.Α. πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη. Τα στατιστικά στοιχεία είναι ανησυχητικά. Εντούτοις παρά τις συνεχείς προσπάθειες και την πρόοδο για την κατανόηση των μηχανισμών που ευθύνονται για την παθογένεια του διαβήτη δεν έχει βρεθεί μέχρι σήμερα αποτελεσματική θεραπεία.

Το ενδιαφέρον έχει στραφεί στη μεταμόσχευση παγκρέατος ή τη μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος (28). Όμως τα μόσχευματα δεν επαρκούν και πάντα υπάρχει το τίμημα της ανοσοκαταστολής που οι μεταμοσχευμένοι λαμβάνουν εφ'όρου ζωής. Έτσι οι ελπίδες έχουν εναποτεθεί στα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα που βρίσκονται στους ενήλικους ή που προέρχονται από εμβρυϊκούς ιστούς.

Πηγές νησιδίων παγκρέατος θεωρούνται:

- α) ο εμβρυϊκός παγκρεατικός ιστός. Σε πειραματόζωα μελετήθηκαν πρόδρομα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος που προέρχονταν από εμβρυϊκούς ιστούς. Αν και τα πρόδρομα αυτά κύτταρα μπορούσαν να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται στην καλλιέργεια, όταν μεταμοσχεύονταν έχαναν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται μέσα στον οργανισμό του λήπτη (29).
- β) τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα. Η πολύ πρόσφατη ανακάλυψη (μόλις το 1998) μεθόδων για την απομόνωση και την ανάπτυξη βλαστικών κυττάρων έδωσε τη δυνατότητα να καλλιεργηθούν και να επωασθούν νησιδία παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη, αρχικά σε πειραματόζωα (ποντίκια) (30) και στη συνέχεια σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων *in vitro* (31).

Νευρικό σύστημα

Μέχρι πριν από 10 χρόνια επιστεύετο ότι οι νευρώνες στον ανθρώπινο εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό δεν αναγεννώνται γεγονός που σήμαινε πως αν καταστραφεί νευρικός ιστός δεν ξαναδημιουργείται. Σήμερα οι απόψεις αυτές έχουν αναθεωρηθεί. Το αποτέλεσμα ερευνών σχετικά με τους μηχανισμούς αναγέννησης του κεντρικού νευρικού συστήματος καθώς και η ανακάλυψη βλαστικών κυττάρων στον εγκέφαλο από τα οποία δημιουργούνται νέοι νευρώνες ανοίγουν νέες προοπτικές για την αποκατάσταση των βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Σήμερα πιστεύεται ότι η χρησιμοποίηση των βλαστικών κυττάρων μπορεί να διορθώσει βλάβες από τη νόσο του Parkinson, τις βλάβες του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού που προέρχονται από εγκεφαλικό επεισόδιο ή από τραυματισμούς.

Για τη θεραπεία της νόσου Parkinson, η ιδέα να καλλιεργηθούν στο εργαστήριο κύτταρα που θα εκκρίνουν ντοπαμίνη, τα οποία θα μεταμοσχευθούν στους παρκινσονικούς αρρώστους για να αντικαταστήσουν τους νευρώνες που εκκρίνουν ντοπαμίνη και έχουν χαθεί, είναι μία πρόκληση. Η επίτευξη αυτού του στόχου συναντά δυσκολίες γιατί στη μεταμόσχευση πλήρως ανεπτυγμένων και διαφοροποιημένων ντοπαμινεργικών νευρώνων από πτωματικούς δότες δεν επιβιώνει το μόσχευμα.

Σε πειραματόζωα επιχειρήθηκε η μεταμόσχευση ντοπαμινεργικών νευρώνων από εμβρυϊκούς εγκεφαλικούς ιστούς με επιτυχία. Προσπάθεια εφαρμογής της μεθόδου σε ανθρώπους με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (32). Σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης εμβρυϊκού εγκεφαλικού ιστού σε παρκινσονικούς ασθενείς τα συμπτώματα υποχώρησαν μόνο σε μερικούς από αυτούς. Το ενθαρρυντικό σημείο που δίνει ελπίδες για εξέλιξη της μεθόδου είναι αρχικά ότι το μόσχευμα είναι λειτουργικό, δηλαδή εκκρίνουν τα μεταμοσχευμένα κύτταρα ντοπαμίνη, όπως ελέγχθηκε με τομογραφία δι' εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography) (PET) και κατά δεύτερο λόγο, όπως διαπιστώθηκε σε νεκροψία μεταμοσχευμένων ασθενών που πέθαναν από άλλη αιτία θανάτου, οι μεταμοσχευμένοι νευρώνες είχαν ενσωματωθεί στο ραβδωτό σώμα στις φυσιολογικές θέσεις ύπαρξης και λειτουργίας των αντίστοιχων ντοπαμινεργικών νευρώνων. Είναι εμφανές ότι για την πρόοδο των ερευνών θεωρείται απαραίτητη η εύρεση πηγής εμβρυϊκών κυττάρων. Γι' αυτό η δυνατότητα καλλιέργειας ανθρώπινων βλαστικών κυττάρων θα αποτελεί μία δεξαμενή για τη χρησιμοποίηση των κυττάρων αυτών σε ασθενείς όπως η νόσος του Parkinson (33).

Εκτός όμως από τη μεταμόσχευση ντοπαμινεργικών νευρώνων γίνονται προσπάθειες να βρεθούν τρόποι ώστε να ενεργοποιηθούν τα βλαστικά κύτταρα που ήδη υπάρχουν στον ανθρώπινο εγκέφαλο να διορθώσουν μία προκληθείσα βλάβη, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Επίσης στόχο των ερευνητών αποτελεί η αποκατάσταση της συνέχειας και της λειτουργικότητας του νωτιαίου μυελού μετά από τραυματισμούς της σπονδυλικής στήλης (34).

Καρδιαγγειακό σύστημα

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η συμφορητική

καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν δύο από τις κύριες αιτίες θανάτου, που παρά τις προόδους της παρεμβατικής καρδιολογίας εξακολουθούν να πλήττουν εκατομμύρια ανθρώπων. Οι ελπίδες έχουν πλέον εναποτεθεί στα βλαστικά κύτταρα, τα οποία θα μπορούν να αντικαταστήσουν το κατεστραμμένο μυοκάρδιο αποκαθιστώντας τη λειτουργία του.

Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος θα πρέπει να αναπτυχθούν τρεις διαφορετικοί τύποι κυττάρων που είναι απαραίτητα για τη συντονισμένη λειτουργία της καρδιάς. Κατ'αρχήν θα πρέπει να δημιουργηθούν καρδιακά μυϊκά κύτταρα, κατά δεύτερο λόγο κύτταρα του ενδοθήλιου των αγγείων καθώς επίσης λείες μυϊκές ίνες που αποτελούν το τοίχωμα των αγγείων (35).

Τα πειράματα που έγιναν αρχικά σε ποντίκια και αρουραίους είναι αρκετά ελπιδοφόρα. Πειραματικές εργασίες σε ποντίκια με αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα έδειξαν ότι είναι δυνατή η δημιουργία καρδιακών ιστών (36). Έτσι σε ποντίκια που είχε προκληθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου ενέθηκαν αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα στο τοίχωμα του αγγείου που είχε προκαλέσει τη βλάβη και παρατηρήθηκε ότι δημιουργήθηκαν καρδιακά κύτταρα, αγγειακό ενδοθήλιο και λείες μυϊκές ίνες, δηλαδή de novo δημιουργία μυοκαρδίου. Επίσης, επιχειρήθηκε σε ποντίκια με έμφραγμα του μυοκαρδίου η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων στο μυελό των οστών και παρατηρήθηκε ότι τα βλαστικά κύτταρα κινητοποιήθηκαν και μετανάστευσαν στην περιοχή της βλάβης, όπου και διαφοροποιήθηκαν σε διάφορους τύπους κυττάρων απαραίτητων για την επιδιόρθωση της καρδιακής βλάβης.

Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα έδωσαν ώθηση για εφαρμογές με ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα. Η δυνατότητα απομόνωσης και καλλιέργειας εμβρυϊκών κυττάρων θα επιτρέψει την καλύτερη μελέτη των εφαρμογών τους για την αποκατάσταση καρδιαγγειακών βλαβών (37). Σήμερα έχει επιτευχθεί στο εργαστήριο η δημιουργία καρδιακών μυϊκών κυττάρων από εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα.

ΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Από την ανωτέρω ανάλυση γίνεται εμφανές ότι οι δυνατότητες των βλαστικών κυττάρων είναι πολλές και πολλά υποσχόμενες. Εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο που πάσχουν από ανίατες ασθένειες ή από χρόνια νοσήματα με πολλές επιπλοκές ελπίζουν στη θεραπεία και τη βελτίωση της ζωής τους με την κλινική εφαρμογή των βλαστικών κυττάρων. Συγκεκριμένα στις Η.Π.Α. πάνω από 128

εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από νοσήματα που δυνητικά θα μπορούσαν να θεραπευθούν με τα βλαστικά κύτταρα και πιο συγκεκριμένα 58 εκατομμύρια πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, 30 εκατομμύρια από αυτοάνοσα νοσήματα, 10 εκατομμύρια από οστεοπόρωση, 4 εκατομμύρια από τη νόσο Alzheimer κ.λπ. (38). Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν ένα μέσο πίεσης στις κυβερνήσεις όλων των κρατών να λάβουν θέση και να χρηματοδοτήσουν τα ερευνητικά προγράμματα που θα φέρουν τα βλαστικά κύτταρα από το εργαστήριο στην κλινική πράξη.

Τα ηθικά διλήμματα, όμως, που εγείρονται παρεμβάλλονται στην πρόοδο των ερευνών. Ο κύριος προβληματισμός σχετικά με τη χρησιμοποίηση βλαστικών κυττάρων αφορά τον τρόπο ανεύρεσης αυτών των κυττάρων σε ανθρώπινα έμβρυα αφού από τα έμβρυα αυτά στο στάδιο της βλαστοκύστης θα απομονωθούν τα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα. Σήμερα υπάρχουν τέσσερις τρόποι απομόνωσης εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων, κάθε ένας από τους οποίους εγείρει ιδιαίτερους ηθικούς προβληματισμούς.

Απομόνωση βλαστικών κυττάρων μπορεί να γίνει με τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, με τη δημιουργία εμβρύων με μόνο σκοπό την παραγωγή βλαστικών κυττάρων, με τη λήψη κυττάρων από αποβληθέντα έμβρυα λόγω έκτρωσης και με την κλωνοποίηση. Πιο αναλυτικά θα αναφερθούμε στους δύο πρώτους τρόπους.

Α) Τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης

Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι στις μέρες μας συχνή κλινική πράξη και έχει βοηθήσει εκατομμύρια ζευγάρια σε ολόκληρο τον κόσμο να αποκτήσουν παιδιά. Για την επίτευξη αυτού του στόχου λαμβάνονται περισσότερα από ένα ωάριο από τη γυναίκα και γονιμοποιούνται από σπερματοζώαρια. Από τα γονιμοποιημένα ωάρια συνήθως εμφυτεύονται στη μήτρα της γυναίκας 3-4 και τα υπόλοιπα καταψύχονται.

Παγκοσμίως υπολογίζεται ότι υπάρχουν εκατομμύρια κατεψυγμένα γονιμοποιημένα ωάρια, τα οποία φυλάσσονται και διατηρούνται σε αυτή την κατάσταση για πολλά χρόνια. Το γεγονός αυτό δημιουργεί καθεαυτό το πρόβλημα της διάθεσης ή της καταστροφής τους, λύσεις που η καθεμία δημιουργεί τους δικούς της ευνόητους προβληματισμούς. Η καταστροφή τους δεν είναι θέμα της εργασίας αυτής, ενώ για τη διάθεσή τους διατυπώνονται δύο απόψεις: Να δοθούν στην επιστημονική έρευνα ή να δοθούν δωρεά σε ζευγάρια με προβλήματα υπογονιμότητας.

Οι επιστήμονες που κατάφεραν να δημιουργήσουν εμβρυϊκές πολυδύναμες κυτταρικές σειρές, όπως ο James A. Thomson, χρησιμοποίησαν γονιμοποιημένα ωάρια που δεν εμφυτεύθηκαν σε ανθρώπινη μήτρα. Επομένως οι τράπεζες αυτές μπορούν να αποτελέσουν μία πολύ πλούσια πηγή γονιμοποιημένων ωαρίων, που θα δοθούν στην επιστήμη για περαιτέρω μελέτη και έρευνα επί των ανθρωπίνων εμβρυϊκών ιστών. Είναι όμως ηθικά επιτρεπτό να καταστραφούν γονιμοποιημένα ωάρια που θεωρητικά είναι εν δυνάμει ανθρώπινος οργανισμός και φέρουν ανθρώπινη ζωή;

Η δεύτερη άποψη υποστηρίζει ότι τα γονιμοποιημένα ωάρια θα πρέπει να δοθούν σε ζευγάρια με προβλήματα υπογονιμότητας. Με τον τρόπο αυτό κατά πρώτο λόγο θα ικανοποιηθεί ο σκοπός για τον οποίο δημιουργήθηκαν, αφού θα δώσουν γένεση σε ένα νέο ανθρώπινο οργανισμό και κατά δεύτερο λόγο οι γονείς θα νιώσουν τη χαρά να φέρουν στον κόσμο ένα παιδί.

B) Δημιουργία εμβρύων με μοναδικό σκοπό τη χρησιμοποίησή τους ως πηγή βλαστικών κυττάρων

Στην περίπτωση αυτή τα ωάρια και τα σπερματοζωάρια προέρχονται από δωρητές ωαρίων και σπερματοζωαρίων και η γονιμοποίηση με τη δημιουργία ζυγωτού γίνεται με μοναδικό σκοπό την αναστολή εξέλιξης του εμβρύου στο στάδιο της βλαστοκύστης και τη λήψη των πολυδύναμων εμβρυϊκών κυττάρων. Στο σημείο αυτό έγκειται η μεγάλη αντιδικία μεταξύ επιστημόνων, νομικών, εκκλησίας, ιδιωτικών εταιρειών κ.λπ. σχετικά με το πώς ορίζεται και πότε ξεκινάει η ανθρώπινη ζωή, ερώτημα που παραμένει ακόμη αναπάντητο. Κατά τη χριστιανική άποψη η ζωή αρχίζει με τη γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζωάριο. Σύμφωνα με το νόμο η ζωή ξεκινάει με τη γέννηση του ανθρώπου (39) ενώ κατά την επιστήμη η ανθρώπινη ζωή ξεκινάει μετά τις 14 ημέρες, δηλαδή μετά την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα.

Προσπαθώντας να ορίσουμε την ηθική αξία μιας οντότητας και να προστατεύσουμε την ύπαρξή της συνειδητοποιούμε ότι η βιολογική ανάπτυξη του ανθρώπου είναι μια δυναμική διαδικασία από τη στιγμή της σύλληψης μέχρι το τέλος της ζωής που υφίσταται συνεχώς αλλαγές. Στη σύγχρονη εποχή, παρά το γεγονός ότι η πρόοδος της τεχνολογίας έδωσε τη δυνατότητα να παρατηρήσουμε τα κύτταρα σε μικροσκοπικό και γενετικό επίπεδο να αναλύσουμε τη δομή των βιολογικών στοιχείων, τώρα καλούμαστε

να θέσουμε τα όρια της απαρχής της ανθρώπινης ζωής. Σε όλες τις φάσεις της επιστήμης μέσα στους αιώνες οι άνθρωποι αντιμετώπιζαν με σκεπτικισμό και αρνητισμό τις περισσότερες φορές κάθε τι νέο που ανατρέπει το παλαιό και δοκιμασμένο. Σήμερα η ιδέα της γονιμοποίησης, της σύλληψης και της δημιουργίας ενός νέου οργανισμού που θεωρείτο ως ενιαία πράξη, μία στιγμή, ένα γεγονός, τώρα χωρίζεται σε στάδια σε μία προσπάθεια να οριστεί η βιωσιμότητα του εμβρύου από τη στιγμή της σύλληψης μέχρι τη στιγμή της γέννησης.

Αν λοιπόν θεωρήσουμε ότι από τη στιγμή της σύλληψης το έμβρυο είναι άνθρωπος με δικαιώματα και υπόσταση τότε η καταστροφή αυτού του εμβρύου για οποιοδήποτε λόγο ισοδυναμεί με φόνο. Επομένως οποιοδήποτε επιχείρημα σχετικά με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη θεραπεία ασθενειών δεν έχει έρεισμα, αφού για κανένα λόγο δε θα πρέπει να αφαιρείται η ζωή από ένα άνθρωπο για να παραταθεί η ζωή ή να επιβιώσει κάποιος άλλος (εκτός από περιπτώσεις αυτοάμυνας, πολέμου κ.λπ.) (40).

Στη θέση αυτή αντιτίθενται φιλοσοφικές απόψεις που υποστηρίζουν ότι ο άνθρωπος για να έχει υπόσταση θα πρέπει τουλάχιστον να έχει ανεπτυγμένο νευρικό σύστημα και συνείδηση. Το έμβρυο στο στάδιο της βλαστοκύστης σαφώς δεν παρουσιάζει διαφοροποίηση νευρικών ιστών και μόνο αφού εμφυτευτεί στην ανθρώπινη μήτρα μπορεί να δώσει γένεση σε ένα νέο οργανισμό. Αυτό βεβαίως δεν σημαίνει ότι το έμβρυο στο στάδιο αυτό δεν έχει υπόσταση και ηθική αξία. Γι' αυτό και υποστηρίζεται ότι θα πρέπει να αντιμετωπίζουμε το έμβρυο ως άνθρωπο και να αποδίδουμε σεβασμό, όπως ακριβώς σεβόμαστε και προστατεύουμε την ανθρώπινη ζωή.

Σύμφωνα με τη χριστιανική αντίληψη για την απαρχή της ζωής τη στιγμή της σύλληψης τίθεται το ερώτημα ποιος θα πρέπει να θεωρηθεί υπεύθυνος γι' αυτό το έμβρυο. Είναι γνωστό ότι ένα πολύ υψηλό ποσοστό από τα ωάρια που γονιμοποιούνται τελικά δεν εμφυτεύονται στη μήτρα. Επίσης, σε μελέτες εμβρύων μετά από αυτόματες αποβολές βρέθηκαν γενετικές ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες που δεν μπορούσαν να καταστήσουν τα έμβρυα βιώσιμα. Θα μπορούσε επομένως να θεωρηθεί ως ένα είδος φυσικής επιλογής αυτός ο εμβρυϊκός θάνατος. Το ερώτημα, όμως, παραμένει για την ηθική αξία και την ευθύνη του ανθρώπου για αυτά τα δημιουργηθέντα έμβρυα, τα οποία τελικά δεν επιβίωσαν.

Στην αγγλική ορολογία υπάρχουν οι όροι *embryo* και *fetus*. Ως *embryo* θεωρείται η οντότητα από τη στιγμή της σύλληψης μέχρι την έβδομη εβδομάδα, ενώ *fetus* θεωρείται η οντότητα από την όγδοη εβδο-

μάδα της σύλληψης μέχρι τη γέννηση.

Εκτός, όμως, από τον τρόπο ανεύρεσης ή δημιουργίας των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων εγείρονται ηθικά διλήμματα που σχετίζονται με το χειρισμό αυτών των κυττάρων και την ανθρώπινη παρέμβαση σε αυτά προκειμένου να δημιουργηθούν διαφοροποιημένα κύτταρα ή ιστοί ικανά να μεταμοσχευθούν σε ασθενείς για τη θεραπεία νοσημάτων. Σε κάθε μεταμόσχευση "ξένου" ιστού ή οργάνου υπάρχει το πρόβλημα της απόρριψης του μοσχεύματος από το λήπτη. Προκειμένου να αποφευχθεί αυτό έχει προταθεί η μεταφορά γενετικού υλικού από ένα σωματικό κύτταρο σε ένα ωάριο που θα οδηγήσει στη δημιουργία οργάνων συμβατών με το γονιδίωμα του λήπτη. Όμως αυτή η μέθοδος είναι η αρχή της κλωνοποίησης και δημιουργεί το ερώτημα σχετικά με τα όρια της θεραπευτικής κλωνοποίησης και της αναπαραγωγικής κλωνοποίησης. Εξίσου σημαντικό πρόβλημα συνιστά το γεγονός ότι για να αναπτυχθούν εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα απαιτούνται περισσότερα από ένα ωάρια. Σε πειράματα στα θηλαστικά (όχι στον άνθρωπο) χρειάζονται περισσότερα από 100 ωάρια για να επιτευχθεί η δημιουργία ενός βιώσιμου εμβρύου, από το οποίο θα απομονωθούν τα βλαστικά κύτταρα. Συνεπώς τίθεται το θέμα της εύρεσης ανθρώπινων ωαρίων και παράλληλα για να διεξαχθούν όλες αυτές οι προσπάθειες και τα πειράματα απαιτούνται πολύ μεγάλα χρηματικά ποσά. Επομένως αν αποδειχθεί ότι είναι δυνατό τα βλαστικά κύτταρα να αποτελούν ικανοποιητική θεραπεία νοσημάτων, εγείρεται το πρόβλημα της πρόσβασης σε τέτοια θεραπεία από οικονομική και θεσμική πλευρά.

Προκειμένου να συνεχίσουν οι έρευνες για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι απαραίτητο να υπάρχει νομική προστασία ώστε να διασφαλίζεται η ηθική υπόσταση και τα δικαιώματα των δημιουργηθέντων εμβρύων. Όμως η νομοθεσία από χώρα σε χώρα διαφέρει και λόγω της ταχύτατης προόδου των ερευνών νέα δεδομένα και εξελίξεις προκύπτουν καθημερινά (41).

Στην Ευρώπη σήμερα, Μάρτιος 2002, δεν υπάρχει ενιαία νομική θέση. Η έρευνα σε ανθρώπινα έμβρυα και η λήψη εμβρυϊκών κυττάρων καθορίζεται με νόμο στη Δανία, τη Φιλανδία, την Ουγγαρία, την Ισπανία, τη Σουηδία και τη Μεγάλη Βρετανία. Στη Μεγάλη Βρετανία προς το παρόν επιτρέπεται η χρησιμοποίηση ανθρώπινων εμβρύων για τη μελέτη καταστάσεων υπογονιμότητας και γενετικών ανωμαλιών ενώ γίνονται προσπάθειες να επιτραπεί η έρευνα σε έμβρυα με σκοπό την εύρεση κυτταρικών θεραπειών. Στη Γαλλία, τη Γερμανία, την Αυστρία, την Ιρλανδία και

τη Νορβηγία απαγορεύεται οποιαδήποτε έρευνα σε ανθρώπινα έμβρυα ενώ στο Βέλγιο, την Τσεχία, την Ιταλία, την Πολωνία, τη Σλοβενία, την Ελβετία όπως επίσης και τη χώρα μας δεν υπάρχει ειδική νομοθεσία που να καθορίζει τη νομιμότητα των κλινικών εφαρμογών των βλαστικών κυττάρων. Παρά το γεγονός ότι τα ευρωπαϊκά κράτη έχουν διαφορετικά νομοθετικά πλαίσια σχετικά με το χειρισμό και την έρευνα των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο αποφάσισε να χρηματοδοτήσει τα ερευνητικά προγράμματα για βλαστικά κύτταρα. Υπολογίζεται ότι 2,15 δισεκατομμύρια ευρώ θα δαπανηθούν τα επόμενα τέσσερα χρόνια για θέματα υγείας που σχετίζονται με την έρευνα στο αντικείμενο της Γενετικής, εκ των οποίων 300 εκατομμύρια ευρώ για την έρευνα για αποβληθέντα έμβρυα λόγω εκτρώσεων και έμβρυα που δημιουργήθηκαν για εξωσωματική γονιμοποίηση και δε χρησιμοποιήθηκαν.

Όσον αφορά χώρες εκτός Ευρώπης, στην Αυστραλία απαγορεύεται η έρευνα σε έμβρυα και η λήψη βλαστικών κυττάρων, αλλά επιτρέπεται η έρευνα σε εμβρυϊκές κυτταρικές σειρές που έχουν δημιουργηθεί και έχουν εισαχθεί στην Αυστραλία. Στην Ιαπωνία απαγορεύεται η κλωνοποίηση και η δημιουργία εμβρύων για ερευνητικούς σκοπούς, ενώ στο Ισραήλ επιτρέπεται η λήψη βλαστικών κυττάρων από έμβρυα που δημιουργήθηκαν με τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης και δε χρησιμοποιήθηκαν. Τέλος, στις Η.Π.Α. ορισμένες μόνο πολιτείες έχουν νομοθεσία που απαγορεύει την έρευνα σε ανθρώπινα έμβρυα αλλά οι ιδιωτικές εταιρείες μπορούν να χρηματοδοτήσουν τις μελέτες σε εμβρυϊκά κύτταρα και ιστούς. Σημείο σταθμός στις εξελίξεις και τη νομοθεσία των Η.Π.Α. αποτελεί η απόφαση του προέδρου των Η.Π.Α. που ανακοινώθηκε στις 9/8/2001. Ο George Bush δήλωσε ότι υπάρχουν παγκοσμίως 60 αρχέγονες εμβρυϊκές κυτταρικές σειρές ως αποτέλεσμα ιδιωτικής πρωτοβουλίας και γι'αυτά τα έμβρυα έχει ήδη ληφθεί η απόφαση για το αν θα δώσουν γένεση σε ένα νέο οργανισμό ή θα καταστραφούν. Αφού λοιπόν πρόκειται για ένα γεγονός μη αντιστρεπτό αποφάσισε να χρηματοδοτήσει τα κέντρα που ήδη έχουν βλαστικά κύτταρα δίνοντας έτσι τη δυνατότητα να επιταχυνθούν οι έρευνες ελπίζοντας στην ανεύρεση αποτελεσματικών θεραπειών. Παρ'όλα αυτά αναμένεται η θέσπιση νόμου που θα ορίζει σαφώς τις προϋποθέσεις υπό τις οποίες θα είναι επιτρεπτή έρευνα σε ανθρώπινα έμβρυα σε κρατικό επίπεδο.

Καθίσταται επομένως εμφανές ότι η νομική κάλυψη της υπόστασης και της ηθικής αξίας του εμβρύου είναι αρκετά ασαφής και ποικίλλει στα διάφορα κρά-

τη του κόσμου.

Οι ιδιωτικές εταιρείες που έχουν επενδύσει υπέρογκα χρηματικά ποσά στην έρευνα των βλαστικών κυττάρων είναι λογικό να επιθυμούν τη νομική κατοχύρωση ώστε να συνεχίσουν τις έρευνες και να χρηματοδοτηθούν από τις κυβερνήσεις και παγκόσμιους οργανισμούς σχετικούς με θέματα υγείας. Η υιοθέτηση των κυτταρικών θεραπειών από την ιατρική κοινότητα θα αποφέρει τεράστια έσοδα στις ιδιωτικές εταιρείες που θα τους επιτρέψει να εμπορευματοποιήσουν τα αποτελέσματα των ερευνών τους και αναμφισβήτητα θα αποδείξει κερδοφόρες τις επενδύσεις τους στα ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα.

Φαίνεται επομένως ότι τα βλαστικά κύτταρα αποτελούν πεδίο τριβής και διατύπωσης διαφόρων απόψεων. Η θρησκεία, οι φιλοσοφικές θεωρίες, η ηθική, η νομοθεσία και οι χρηματικές επενδύσεις αλληλοσυγκρούονται για τη συνέχιση και την πρόοδο των ερευνών ή την καθήλωση και το τέλος οποιασδήποτε προσπάθειας.

Ανεξάρτητα από τις πεποιθήσεις κάθε ανθρώπου, τα βλαστικά κύτταρα δεν μπορούν ακόμη να θεωρηθούν πανάκεια αφού δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία και εγκυμονούνται κίνδυνοι από την εφαρμογή τέτοιου είδους θεραπειών σε ανθρώπους.

Η μάχη μεταξύ επιστήμης και νομοθεσίας είναι προς το παρόν άνιση. Η πρώτη προχωρά με αλματώδεις ρυθμούς, τα επιτεύγματά της διαδέχονται το ένα το άλλο, ενώ η δεύτερη προσπαθεί ασθμαίνοντας και εκ των υστέρων να περιφρουρήσει τη νομιμότητα στα νέα δεδομένα. Χρειάζεται, όμως, από όλους τους εμπλεκόμενους φορείς νηφαλιότητα, κοινή γλώσσα επικοινωνίας και κυρίως σεβασμός στην ανθρώπινη ζωή που όλοι ισχυρίζονται πως υπηρετούν.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kaji EH, Leiden JM. Gene and stem cell therapies. *JAMA* 2001, 285(50):545-550
- Kooy D, Weiss S. Why stem cells? *Science* 2000, 287:1439-1441.
- Moore KL, Persaud TVN, Shiota K. Έγχρωμη Κλινική Εμβρυολογία, Εκδ. Π. Χ. Πασχαλίδης, 1997 σελ.1-7.
- Robey PG. Stem cells near the century mark. *J Clin Invest* 2000, 105:1489-1491.
- Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration and units of evolution. *Cell* 2000, 100:157-168.
- Thorgeirsson SS. Hepatic stem cells. *Am J Pathol* 1993, 142:1331-1333.
- Zhu AJ, Haase I, Watt FM. Signaling via beta 1 integrins and mitogen-activated protein kinase determinates human epidermal stem cell fate in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:6728-6733.
- Slack JM. Stem cells in epithelial tissues. *Science* 2000, 287:1431-1433.
- Frisen J, Johansson CB, Lothian C, Lendahl U. Central nervous system stem cells in the embryo and adult. *Cell Mol Life Sci* 1998, 54:935-945.
- Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, Daniel PB, Moritz W, Muller B, Vallejo M, Thomas MK, Habener JF. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine and hepatic phenotypes. *Diabetes* 2001, 50:521-533.
- Evans MJ, Kaufman Mh. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981, 292:154-156.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Wankitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cells derived from human Blastocysts. *Science* 1998, 282:1145-1147.
- Till JE, McCullough EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal bone marrow cells. *Radiat Res* 1961, 14:213-222.
- Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, Radu A, Moseley AB, Deans R, Marshak DR, Flake AW. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nat Med* 2000, 6:1282-1286.
- Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 2000, 61, 364-370.
- Josefson D. Couple select healthy embryo to provide stem cells for sister. *BMJ* 2000, 321:917.
- US department of health and human services. Report to Congress on the status of umbilical cord blood transplantation. 2000.
- Dzierzak E. Embryonic beginnings of definitive hematopoietic stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 1999, 872:256-262.
- Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood* 2001, 98 (10):2900-2908.
- Rund D, Rachmilewitz E. Thalassemia major 1995: old patients, new therapies. *Blood Rev* 1995, 9 (1):25-32.
- Greinix HT, Storb R, Sanders JE, Deeg HJ, Doney KC, Sullivan KM, Witherspoon RP. Long-term survival and cure after marrow transplantation for congenital hypoplastic anaemia (Diamond-Blackfan syndrome). *Br J Haematol* 1993, 84(3):515-520.
- Kelly P, Kurtzberg J, Vichinsky E, Lubin B. Umbilical cord blood stem cells: application for the treatment of the patients with hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1997, 130(5):695-703.
- Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Roberts JL, Markett ML, Peters W, Williams LW, Ward FE. Haploidentical bone marrow stem cell transplantation in severe combined immunodeficiency. *Semin Hematol* 1993, 30 (4 suppl 4):92-101.
- Schaison G, Bordigoni P, Leverger G. Bone marrow

- transplantation for genetic and metabolic disorders. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989, 31(2):119-123.
25. Negrin RS, Atkinson K, Leemhuis T, Hanania E, Juttner C, Tierney K, Hu WW, Johnston LJ, Shizum JA, Stockerl-Goldstein KE, Blume KG, Weissman IL, Bower S, Baynes R, Dansey R, Kranes C, Peters W, Klein J. Transplantation of highly purified CD34+thy-1+ hematopoietic stem cells in patients with metastatic breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000, 6, 262-271.
 26. Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantation in rheumatic diseases other than systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997, Suppl 48:94-97.
 27. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, Cheng D, Stefca J, Mujais S, Baker S, Burt RK. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000, 356:701-707.
 28. Shapiro J, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000, 343:230-238.
 29. Beattie GM, Otonkoski T, Lopez AD, Hayek A. Functional beta-cell mass after transplantation of human pancreatic cells: differentiation or proliferation? *Diabetes* 1997, 46:244-248.
 30. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001, 292:1389-1394.
 31. Assady S, Maor G, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Scorecki KL, Tzukerman M. Insulin Production by human embryonic stem cells. *Diabetes* 2001, 50(8):1691-1697.
 32. Freed CR, Greene PE, Breeze Re, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahh S. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001, 344:710-719.
 33. Dunnett SB, Björklund A, Lindvall O. Cell therapy in Parkinson's disease - stop or go? *Nat Rev Neurosci* 2001, 2:365-369.
 34. McDoland JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, Gottlieb DI, Choi DW. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med* 1999, 5:1410-1412.
 35. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, Segev H, Amit M, Gepstein A, Livne E, Binah O, Itskovitz-Eldor J, Gepstein L. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest* 2001, 108(3):407-414.
 36. Orlic D, Kajstura J, Chimenti s, Jakonluk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001, 410:701-705.
 37. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Tacuma S, Burkhoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001, 7(4):430-436.
 38. Perry D. Patients' voices: The powerful sound in the stem cell debate. *Science* 2000, 287:1423.
 39. Ανδρουλάκης ΝΚ. Ποινικόν Δίκαιον - ειδικό μέρος. Εκδόσεις Α.Ν. Σάκκουλας 1974, σελ.:20-21.
 40. Robertson JA. Human embryonic stem cell research: ethical and legal issues. *Nat Rev Genetics* 2001, 2:74-78.
 41. McLaren A. Ethical and social considerations of stem cell research. *Nature* 2001, 414:129-131.

Σκέψεις για τη ζωή και το θάνατο - III

- Ο ιερός Χρυσόστομος "ως ειδωλόλατρην αφορίζει τον χριστιανόν όπου παίρνει μοιρολογήτρης διά να θρηνεί τους νεκρούς συγγενείς του..."

(Πηδάλιον. Κανών ΠΓ' της 6ης Οικουμενικής Συνόδου).

- "Χριστιανά τα τέλη της ζωής ημών, ανώδυνα, ανεπαίσχυντα, ειρηνικά..."

(Ευχή της εκκλησίας μας).

- "Χρωστάς στο Θεό ένα θάνατο"

(Μετάφρ. Σαίξπηρ, Ερρίκος Δ').

- "... Ο θάνατος είναι κάτι που γίνεται... Κερδίζει κανείς το θάνατό του, το δικό του θάνατο που δεν ανήκει σ' άλλον και τούτο το παιχνίδι είναι η ζωή..."

(Γ. Σεφέρης, "Ημερολόγιο Καταστροφάματος Α.")

A.K.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1η. ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΝ

(Οι σωστές απαντήσεις μπορεί να είναι μία ή περισσότερες)

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Στην κατηγορία 1b των αντιαρρυθμικών φαρμάκων περιλαμβάνονται:

- A. Ατενολόλη
- B. Διφαινύλ-υδαντοΐνη
- Γ. Λιδοκαΐνη
- Δ. Προκαΐναμίδη

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Στα αίτια συμπίεστικής περικαρδίτιδας περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- A. Ακτινοβολία
- B. Νεοπλάσματα
- Γ. Τραυματισμός του περικαρδίου
- Δ. Φυματίωση

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Τα κύτταρα Kupffer:

- A. Ανήκουν στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα
- B. Βρίσκονται στο ήπαρ
- Γ. Συμμετέχουν στην αμυντική λειτουργία του οργανισμού
- Δ. Συνθέτουν λευκωματίνες και παράγοντες πήξεως

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Η ντοπαμίνη αναστέλλει την έκκριση των ακόλουθων ορμονών:

- A. Θυρεοειδοτρόπου
- B. Ινσουλίνης
- Γ. Προλακτίνης
- Δ. Φλοιοτρόπου

ΕΡΩΤΗΣΗ 5η: Η πορφύρα Henoch-Schoenlein:

- A. Είναι η συχνότερη αγγειίτιδα της παιδικής ηλικίας
- B. Έχει βαρύτερη διαδρομή στα παιδιά
- Γ. Προσβάλλει κυρίως θήλεα άτομα
- Δ. Υποτροπιάζει συχνά

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2η. ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΜΙΑΣ ΜΟΝΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΣ

(Η σωστή απάντηση είναι μόνο μία)

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Ασθενείς που ιώνται μετά από νόσηση από τέτανο:

- A. Δεν έχουν ανοσία κατά της νόσου
- B. Έχουν ανοσία που διαρκεί 1-2 χρόνια
- Γ. Έχουν ισόβια ανοσία

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Η νόσος του Vaquez ανήκει:

- A. Στις ανοσοανεπάρκειες
- B. Στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- Γ. Στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- Δ. Στις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Το σημείο Romberg βοηθά κατά τη διερεύνηση:

- A. Διαταραχών της αίσθησης στάσης του σώματος
- B. Εκχυμώσεων
- Γ. Οξέος κοιλιακού άλγους
- Δ. Υπασβεστιαμίας

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Παλίνδρομη κύηση χαρακτηρίζεται η κατάσταση όπου το έμβρυο:

- A. Είναι νεκρό
- B. Είναι νεκρό αλλά έχει διατηρηθεί στη μήτρα για ορισμένο χρονικό διάστημα
- Γ. Εμφανίζει επικίνδυνη εγκεφαλική ισχαιμία
- Δ. Εμφανίζει ισχιακή προβολή

ΕΡΩΤΗΣΗ 5η: Η εμφάνιση ραβδομύλωσης σε άτομα που λαμβάνουν στατίνες είναι συχνότερη:

- A. Εάν πάσχουν και από κατάθλιψη
- B. Εάν λαμβάνουν συγχρόνως και φιβράτες
- Γ. Όταν συνυπάρχει και αύξηση των τριγλυκεριδίων
- Δ. Στα παιδιά

Μήπως τα μπλέξαμε;

...στους τρόπους “υποβοηθούμενης” (ή “παρεμβατικής”) γονιμοποίησης (ή αναπαραγωγής)! Για να δούμε...

Σπέρμα του -wάριο της- συζύγου στη σύζυγο (απόφραξη σαλπίνγων). Σπέρμα δότη -wάριο συζύγου στη σύζυγο, η παλιά “τεχνητή γονιμοποίηση”. Σπέρμα συζύγου -wάριο δότριας στη σύζυγο ή σε φέρουσα μητέρα. Σπέρμα δότη -wάριο συζύγου σε φέρουσα μητέρα. Σπέρμα δότη -wάριο δότριας στη σύζυγο ή σε φέρουσα μητέρα. Τρόποι επτά.

Όχι σπέρμα αλλά ήδη γονιμοποιημένο εξωσωματικά wάριο σε ανάλογους συνδυασμούς.

Ήδη, όχι μόνο αυτό αλλά “έμβρυο” (μέχρι τώρα καλούμενο “προ-έμβρυο”), δηλαδή όχι απλά γονιμοποιημένο wάριο αλλά σε ψηλότερο στάδιο κυτταρικής διαίρεσης, πάλι σε ανάλογους συνδυασμούς. Τρόποι περίπου είκοσι. Ίσως ξεχάστηκαν και μερικοί...

A.K.

ΛΥΣΕΙΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΣΕΛΙΔΩΝ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1η

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Β, Γ: σωστό, Α, Δ: λάθος

Απάντηση: (Στην κατηγορία 1 των αντιαρρυθμικών φαρμάκων περιλαμβάνονται αναστολείς των διαύλων νατρίου. Τα φάρμακα της υποκατηγορίας 1b χαρακτηρίζονται από ταχεία έναρξη και ταχεία αποδρομή της δράσης τους και σε αυτά περιλαμβάνονται η διφαινύλ-υδαντοΐνη και η λιδοκαΐνη).

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Α, Β, Γ, Δ: σωστό

Απάντηση: (Όλες οι αναφερθείσες καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν συμπίεστική περικαρδίτιδα).

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Α, Β, Γ: σωστό, Δ: λάθος

Απάντηση: (Τα κύτταρα Kupffer ανήκουν στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και βρίσκονται στο ήπαρ αλλά δεν συμμετέχουν στις λειτουργίες των ηπατοκυττάρων).

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Α, Γ: σωστό, Β, Δ: λάθος

Απάντηση: (Η ντοπαμίνη αναστέλλει την έκκριση ορισμένων ορμονών της υποφύσεως όπως η θυρεοειδοτρόπος και η προλακτίνη).

ΕΡΩΤΗΣΗ 5η: Α, Δ: σωστό, Β, Γ: λάθος

Απάντηση: (Η πορφύρα Henoch-Schoenlein είναι η συχνότερη αγγειίτιδα της παιδικής ηλικίας και εμφανίζει υψηλό ποσοστό υποτροπής - περί το 30%).

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2η

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Α

Απάντηση: (Η νόσηση από τέτανο δεν καταλείπει ανοσία και γι' αυτό οι ασθενείς που ιώνται πρέπει να εμβολιάζονται για την πρόληψη μελλοντικής νέας νοσήσεως).

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Γ

Απάντηση: (Η νόσος του Vaquez ή ιδιοπαθής ερυθραιμία ανήκει στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα)

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Α

Απάντηση: (Το σημείο Romberg, δηλαδή η αδυναμία να σταθεί ο ασθενής όρθιος με τους άκρους πόδες ενωμένους και τα μάτια κλειστά είναι θετικό σε διαταραχές της αίσθησης στάσης του σώματος).

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Β

Απάντηση: (Ως παλίνδρομη κύηση χαρακτηρίζεται η κατάσταση όπου το έμβρυο είναι νεκρό αλλά διατηρείται στη μήτρα για τέσσερις τουλάχιστον εβδομάδες).

ΕΡΩΤΗΣΗ 5η: Β

Απάντηση: (Η σύγχρονη λήψη στατίνης και φιβράτης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ραβδομύωσης).

The Lancet

Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials

Ellen C Keeley, Judith A Boura, Cindy L Grines

Background Many trials have been done to compare primary percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with thrombolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction (AMI). Our aim was to look at the combined results of these trials and to ascertain which reperfusion therapy is most effective.

Methods We did a search of published work and identified 23 trials, which together randomly assigned 7739 thrombolytic-eligible patients with ST-segment elevation AMI to primary PTCA (n=3872) or thrombolytic therapy (n=3867). Streptokinase was used in eight trials (n=1837), and fibrin-specific agents in 15 (n=5902). Most patients who received thrombolytic therapy (76%, n=2939) received a fibrin-specific agent. Stents were used in 12 trials, and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were used in eight. We identified short-term and long-term clinical outcomes of death, non-fatal reinfarction, and stroke, and did subgroup analyses to assess the effect of type of thrombolytic agent used and the strategy of emergent hospital transfer for primary PTCA. All analyses were done with and without inclusion of the SHOCK trial data.

Findings Primary PTCA was better than thrombolytic therapy at reducing overall short-term death (7% [n=270] vs 9% [360]; p=0.0002), death excluding the SHOCK trial data (5% [199] vs 7% [276]; p=0.0003), non-fatal reinfarction (3% [80] vs 7% [222]; p<0.0001), stroke (1% [30] vs 2% [64]; p=0.0004), and the combined endpoint of death, non-fatal reinfarction, and stroke (8% [253] vs 14% [442]; p<0.0001). The results seen with primary PTCA remained better than those seen with thrombolytic therapy during long-term follow-up, and were independent of both the type of thrombolytic agent used, and whether or not the patient was transferred for primary PTCA.

Interpretation Primary PTCA is more effective than

thrombolytic therapy for the treatment of ST-segment elevation AMI.

Lancet 2003; 361: 13-20

Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis

P M Rothwell, M Eliasziw, S A Gutnikov, A J Fox, D W Taylor, M R Mayberg, C P Warlow, H J M Barnett, for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration

Background Endarterectomy reduces risk of stroke in certain patients with recently symptomatic internal carotid stenosis. However, investigators have made different recommendations about the degree of stenosis above which surgery is effective, partly because of differences between trials in the methods of measurement of stenosis. To accurately assess the overall effect of surgery, and to increase power for secondary analyses, we pooled trial data and reassessed carotid angiograms.

Methods We pooled data from the European Carotid Surgery Trial (ECST), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, and Veterans Affairs trial 309 from the original electronic data files. Outcome events were re-defined, if necessary, to achieve comparability. Pre-randomisation carotid angiograms from ECST were re-measured by the method used in the other two trials.

Results Risks of main outcomes in both treatment groups and effects of surgery did not differ between trials. Data for 6092 patients, with 35 000 patient-years of follow-up, were therefore pooled. Surgery increased the 5-year risk of ipsilateral ischaemic stroke in patients with less than 30% stenosis (n=1746, absolute risk reduction -2.2%, p=0.05), had no effect in patients with 30-49% stenosis (1429, 3.2%, p=0.6), was of marginal benefit in those with 50-69% stenosis (1549, 4.6%, p=0.04), and was highly beneficial in those with 70% stenosis or greater without near-occlusion (1095, 16.0%, p<0.001). There was a trend towards benefit from surgery in patients with near-

occlusion at 2 years' follow-up (262, 5.6%, $p=0.19$), but no benefit at 5 years (-1.7%, $p=0.9$).

Interpretation Re-analysis of the trials with the same measurements and definitions yielded highly consistent results. Surgery is of some benefit for patients with 50-69% symptomatic stenosis, and highly beneficial for those with 70% symptomatic stenosis or greater but without near-occlusion. Benefit in patients with carotid near-occlusion is marginal in the short-term and uncertain in the long-term.

Lancet 2003; 361: 107-16

Radiofrequency lesioning of dorsal root ganglia for chronic lumbosacral radicular pain: a randomised, double-blind, controlled trial

Jos W M Geurts, Roelof MAW van Wijk, Herman J Wynne, Edwin Hammink, Erik Buskens, Richel Lousberg, Johannes T A Knappe, Gerbrand J Groen

Background Results of observational studies have shown pain reduction with percutaneous radiofrequency lesioning of dorsal root ganglia for lumbosacral radicular pain, but there are few randomised controlled trials. We aimed to assess the efficacy of radiofrequency lesioning of dorsal root ganglia for lumbosacral radicular pain.

Methods We screened 1001 patients, who were mostly referred by their family doctor, in four hospitals for a double-blind randomised trial. 83 patients met inclusion criteria and thus were randomly assigned to receive a radiofrequency lesion or control treatment of the involved dorsal root ganglion. Control treatment was done in the same way as radiofrequency lesioning, but without radiofrequency current. Preoperatively and during 3-month follow-up, patients reported visual analogue leg-pain and back-pain scores, physical impairment, and use of analgesics in a diary. Primary outcome was success or failure of treatment, defined by a multidimensional decision rule, which included median outcome variables from the diary. Post-hoc analysis for possible covariate interference with outcome variables was done. Primary outcome data were analysed on an intention-to-treat basis.

Findings 45 patients were assigned radiofrequency lesioning and 38 control treatment. Three patients dropped out before 3 months. After 3 months, seven (16%) of 44 patients treated with radiofrequency lesioning and nine (25%) of 36 in the control group

had successful treatment (difference -9.1% [95% CI -33.0 to 12.0], $p=0.43$). No differences between groups in side-effects were seen.

Interpretation Lumbosacral radiofrequency lesioning of dorsal root ganglia failed to show advantage over control treatment with local anaesthetics. Thus, its use as routine treatment in lumbosacral radicular pain should not be advocated.

Lancet 2003; 361: 21-26

Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis

The UK ECT Review Group*

Background We aimed to review published work for the efficacy and safety of electroconvulsive therapy (ECT) with simulated ECT, ECT versus pharmacotherapy, and different forms of ECT for patients with depressive illness.

Methods We designed a systematic overview and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. We obtained data from the Cochrane Collaboration Depressive Anxiety and Neurosis and Schizophrenia Group Controlled trial registers, Cochrane Controlled Trials register, Biological Abstracts, CINAHL, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PsycINFO, and SIGLE, reference lists, and specialist textbooks. Our main outcome measures were depressive symptoms, measures of cognitive function, and mortality.

Findings Meta-analysis of data of short-term efficacy from randomised controlled trials was possible. Real ECT was significantly more effective than simulated ECT (six trials, 256 patients, standardised effect size [SES] -0.91, 95% CI -1.27 to -0.54). Treatment with ECT was significantly more effective than pharmacotherapy (18 trials, 1144 participants, SES -0.80, 95% CI -1.29 to -0.29). Bilateral ECT was more effective than unipolar ECT (22 trials, 1408 participants, SES -0.32, 95% CI -0.46 to -0.19).

Interpretation ECT is an effective short-term treatment for depression, and is probably more effective than drug therapy. Bilateral ECT is moderately more effective than unilateral ECT, and high dose ECT is more effective than low dose.

Lancet 2003; 361: 799-808

Understanding the experience of pain in terminally ill patients

Stefan C Weiss, Linda L Emanuel, Diane L Fairclough, Ezekiel J Emanuel

Background Terminally ill patients commonly experience substantial pain. Unresolved pain has been cited as evidence that end-of-life care is of poor quality. However, the data on which that conclusion is based are limited. We aimed to provide additional data on the experience of pain in such patients.

Methods We interviewed 988 terminally ill patients from six randomly selected US sites. We asked them who had treated their pain in the previous 4 weeks (primary-care physician, pain specialist, or both), and whether they wanted more pain medication than they were receiving, or why they did not want more.

Findings 496 (50%) terminally ill patients reported moderate or severe pain. 514 (52%) individuals had seen a primary-care physician for treatment of pain in the previous 4 weeks and 198 (20%) saw a pain specialist. Of those who had been treated by their primary-care physician, 287 (29%) wanted more therapy, 613 (62%) wanted their pain therapy to remain the same, and 89 (9%) wanted to reduce or stop their pain therapy. Several reasons for not wanting additional therapy were offered—fear of addiction, dislike of mental or physical side-effects, and not wanting to take more pills or injections. We saw no association between disease and amount of pain between disease and the desire for more treatment. Black patients were more likely to seek additional pain therapy, see a pain specialist, and refuse additional medication because of fear of addiction than other populations.

Interpretation Although half of terminally ill patients experienced moderate to severe pain, only 30% of them wanted additional pain treatment from their primary-care physician. The number of patients experiencing pain remains too high. However, the number is not as large as perceived. Additionally, most are willing to tolerate pain. Furthermore, the experience of pain is constant across major terminal diseases.

Lancet 2001; 357:1311-15

Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial

John H Scurr, Samuel J Machin, Sarah Bailey-King, Ian J Mackie, Sally McDonald, Philip D Coleridge Smith

Background The true frequency of deep-vein thrombosis (DVT) during long-haul air travel is unknown. We sought to determine the frequency of DVT in the lower limb during long-haul economy-class air travel and the efficacy of graduated elastic compression stockings in its prevention.

Methods We recruited 89 male and 142 female passengers over 50 years of age with no history of thromboembolic problems. Passengers were randomly allocated to one of two groups: one group wore class-1 below-knee graduated elastic compression stockings, the other group did not. All the passengers made journeys lasting more than 8 h per flight (median total duration 24 h), returning to the UK within 6 weeks. Duplex ultrasonography was used to assess the deep veins before and after travel. Blood samples were analysed for two specific common gene mutations, factor V Leiden (FVL) and prothrombin G20210A (PGM), which predispose to venous thromboembolism. A sensitive D-dimer assay was used to screen for the development of recent thrombosis.

Findings 12/116 passengers (10%; 95% CI 4.8-16.0%) developed symptomless DVT in the calf (five men, seven women). None of these passengers wore elastic compression stockings, and two were heterozygous for FVL. Four further patients who wore elastic compression stockings, had varicose veins and developed superficial thrombophlebitis. One of these passengers was heterozygous for both FVL and PGM. None of the passengers who wore class-1 compression stockings developed DVT (95% CI 0-3.2%).

Interpretation We conclude that symptomless DVT might occur in up to 10% of long-haul airline travellers. Wearing of elastic compression stockings during long-haul air travel is associated with a reduction in symptomless DVT.

Lancet 2001; 357:1485-89