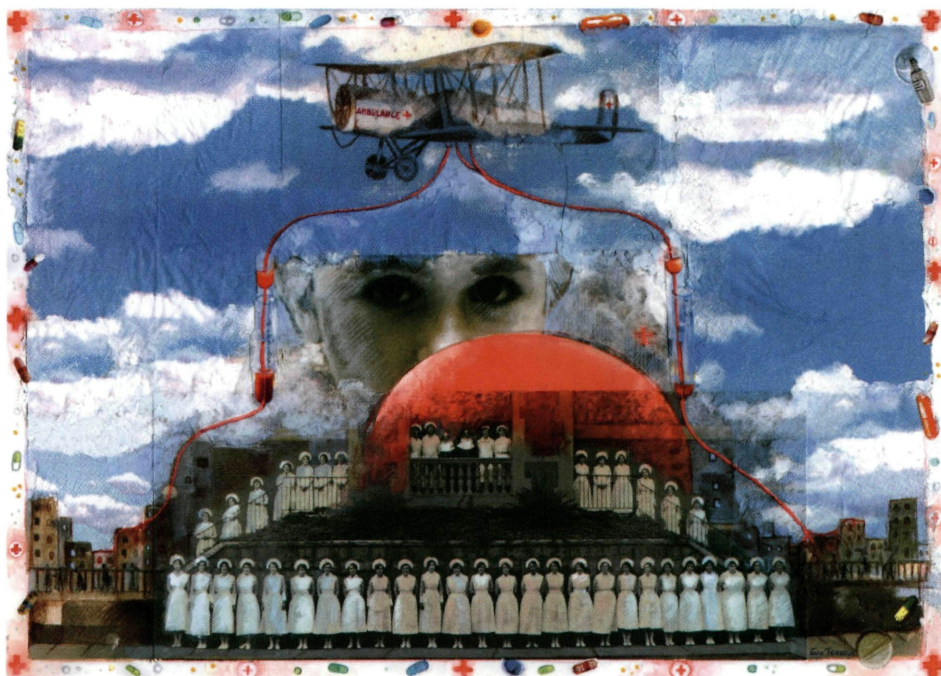




ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Κοινωνία & υγεία VI



Χ Ο Ρ Η Γ Ο Σ



NOVARTIS

caring and curing

Στο πλαίσιο του προγράμματος των Ειδικών Μορφωτικών Εκδηλώσεων «ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ» το ΕΙΕ πραγματοποιεί κύκλους ομιλιών, δρώμενα και εκδόσεις, με στόχο την παρουσίαση των σύγχρονων επιτευγμάτων στον χώρο τόσο των θετικών όσο και των ανθρωπιστικών επιστημών, καθώς και την προβολή του κοινωνικού χαρακτήρα της επιστημονικής έρευνας.

ΚΟΙΝΩΝΙΑ & ΥΓΕΙΑ VI

ISBN: 978-960-7998-40-8

© 2007, ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ (ΕΙΕ)

Σειρά: «ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ»

Επιμέλεια έκδοσης: Ελένη Γραμματικοπούλου

Τηλ.: 210 72 73 501, Fax: 210 72 46 618, e-mail: gramma@eie.gr

Διόρθωση κειμένων: Ειρήνη Παπακυριακού

Σχεδίαση, παραγωγή:

S & P ADVERTISING

Ασκληπιού 154, 114 71 Αθήνα

Τηλ.: 210 64 62 716, Fax: 210 64 52 570

e-mail: central@spad.gr, www.spad.gr

ΚΟΙΝΩΝΙΑ & ΥΓΕΙΑ VI



ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ



Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, συνεχίζοντας την παράδοση της προσφοράς και της συμβολής στην ανάπτυξη της πνευματικής ζωής του τόπου μας, οργάνωσε τις καθιερωμένες πλέον Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις «Επιστήμης Κοινωνία» κατά την περίοδο 2006-2007.

Η παρουσίαση των σύγχρονων επιστημονικών επιτευγμάτων στον χώρο τόσο των θετικών, όσο και των ανθρωπιστικών επιστημών, καθώς και η προβολή του κοινωνικού χαρακτήρα της επιστημονικής έρευνας εξακολουθούν να αποτελούν, κατά μέζονα λόγο, τα καθοδηγητικά κριτήρια και τον στόχο των διαλέξεων, που εντάσσονται στο Μορφωτικό Πρόγραμμα του ΕΙΕ.

Στον καθιερωμένο πλέον κύκλο ομιλιών **Κοινωνία και Υγεία** –έναν κύκλο που πραγματοποιείται επί σειρά ετών χάρη στη μόνιμη χορηγία της φαρμακευτικής εταιρείας Novartis και στοχεύει στην έγκυρη ενημέρωση του κοινού σε επίκαιρα θέματα υγείας– τέσσερις κυρίως θεματικές ενότητες αποτέλεσαν το αντικείμενο του προγράμματος του 2006: Ο καρκίνος του μαστού και του τραχήλου της μήτρας, οι μυκητιάσεις και οι φλεγμονές του δέρματος, οι παθήσεις της καρδιάς και των αγγείων και οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου. Παθήσεις που ταλαιπωρούν μεγάλη μερίδα των συνανθρώπων μας και δυστυχώς θα εμφανίζονται στο μέλλον με μεγαλύτερη συχνότητα, εξαιτίας του τρόπου ζωής που έχουμε υιοθετήσει. Τέλος, καλύπτοντας και τον κοινωνικό χαρακτήρα του προγράμματος αυτού, πραγματοποιήθηκε συζήτηση στρογγυλής τραπέζης με θέμα **Κρατίστε τα παιδιά μακριά από την εγκληματικότητα** και

αντικείμενο την προστασία του παιδιού από τους κινδύνους που το απειλούν στη σύγχρονη κοινωνία.

Στον παρόντα τόμο περιλαμβάνονται τα κείμενα των είκοσι διαλέξεων του κύκλου, οι οποίες έγιναν στο Αμφιθέατρο «Λεωνίδα Ζέρβας» του ΕΙΕ, κατά το διάστημα από 31 Οκτωβρίου έως 19 Δεκεμβρίου 2006, στο τέλος των οποίων ακολουθούσε διαλογική συζήτηση μεταξύ ομιλητών και κοινού.

Επιθυμούμε, να ευχαριστήσουμε τους ομιλητές για την άμεση ανταπόκρισή τους στην πρόσκληση του ΕΙΕ να συμμετάσχουν στον κύκλο αυτό. Ειδικότερα τον ομότιμο διευθυντή ερευνών του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος, καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Σέκερη για τη συμμετοχή του και την πολύτιμη συμβολή του στον σχεδιασμό της σειράς αυτής.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλουμε να απευθύνουμε στη χορηγό φαρμακευτική εταιρεία Novartis (Hellas), και ειδικότερα στον πρόεδρο κύριο André Wyss και στη διευθύντρια επικοινωνίας κυρία Πέλη Γιαχνή, για την άμεση υποστήριξή τους και την άψογη συνεργασία μας, αλλά κυρίως για την ευαισθησία που επιδεικνύουν σπρίζοντας το συγκεκριμένο πρόγραμμα.

Ελένη Γραμματικοπούλου
Υπεύθυνη του Προγράμματος
των Μορφωτικών Εκδηλώσεων του ΕΙΕ
«Επιστήμης Κοινωνία»

Περιεχόμενα

31 Οκτωβρίου 2006

Σύντομες εισηγήσεις από τον κύριο Κωνσταντίνο Σέκερη, ομότιμο καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών και διευθυντή ερευνών IBEB/EIE, και την κυρία Πέλη Γιαχνή, διευθύντρια επικοινωνίας της φαρμακευτικής εταιρείας Novartis 11

Γυναικολογικός καρκίνος. Πρόληψη και νέες θεραπείες, αρωγοί στην προστασία της σύγχρονης γυναίκας

Θεόδωρος Αγοραστός

HPV-Εμβόλιο: Νέα εποχή στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου 19

Δημήτρης Μπαφαλούκος

Νεότερα δεδομένα για την ορμονοθεραπεία στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού 25

7 Νοεμβρίου 2006

Η σύγχρονη τεχνολογία μάς αποκαλύπτει τα μυστικά του ανθρώπινου εγκεφάλου

Γεώργιος Π. Χρούσος

Στρες, εγκεφαλος και υγεία 31

Michael Black

Χτίζοντας το Βιονικό Σώμα: Αποκατάσταση κίνησης σε ανάπηρους μέσω διασύνδεσης εγκεφάλου-μηχανής 35

14 Νοεμβρίου 2006

Νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση εκφυλιστικών παθήσεων του εγκεφάλου

Μαγδαληνή Τσολάκη

Alzheimer: Νέες διαστάσεις στην προσέγγιση της νόσου 55

	Ιωάννης Βέργαδος	
	<i>Εκφυλιστικές παθήσεις αμφιβληστροειδούς</i>	67
	Δαμιανός Σακκάς	
	<i>Ο ρόλος της λειτουργικής νευροπροσθετικής στη θεραπεία χρόνιων νευρολογικών παθήσεων</i>	75
21 Νοεμβρίου 2006	Τα φάρμακα και η σύγχρονη κοινωνία: Προοπτικές και προβληματισμοί	
	Αστέριος Σ. Τσιφτσόγλου	
	<i>Βιοτεχνολογικά φάρμακα, θεραπευτική κλωνοποίηση και κυτταρικές θεραπείες</i>	89
	Ιωάννης Βιζιριανάκης	
	<i>Φαρμακογονιδιωματική και εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής</i>	99
	Αστέριος Σ. Τσιφτσόγλου	
	<i>Φάρμακα και κοινωνία: Προοπτικές και προβληματισμοί</i>	113
28 Νοεμβρίου 2006	Δέρμα: Το μεγαλύτερο όργανό μας. Ασπίδα προστασίας της υγείας μας	
	Νικόλαος Σταυριανέας	
	<i>Μυκητιάσεις</i>	119
	Δημήτριος Ιωαννίδης	
	<i>Ψωρίαση</i>	123
	Γεώργιος Χαϊδεμένος	
	<i>Έκζεμα - Δερματίτιδες</i>	133
5 Δεκεμβρίου 2006	Βιοπληροφορική: Ο ρόλος της στην ανάπτυξη της βασικής βιολογικής έρευνας	
	Φραγκίσκος Κολίσης	
	<i>Βιοπληροφορική, συστημική βιολογία και εξατομικευμένη θεραπεία</i>	147

Γεώργιος Γκούτος

Γενετική, βιοπληροφορική και οντολογία:

Από τον γονότυπο στον φαινότυπο 153

12 Δεκεμβρίου 2006

Στρογγυλή τράπεζα:

Κρατήστε τα παιδιά μακριά από την εγκληματικότητα

Συμμετέχουν:

Άννα Ψαρούδα-Μπενάκη

Σύντομη εισαγωγή 173

Γιάννης Υφαντόπουλος

Η παιδική βία στην κοινωνία και την υγεία 175

Νίκος Γκιωνάκης

Το παιδί ως αντικείμενο προστασίας

ή υποκείμενο δικαιωμάτων 183

Χρήστος Γέτονας

Απίες που οδηγούν στην παιδική εγκληματικότητα.

Τρόποι πρόληψης. Ο ρόλος του εκπαιδευτικού 195

19 Δεκεμβρίου 2006

Πώς να προστατεύσουμε την καρδιά μας

από την απειλή που λέγεται σύγχρονος τρόπος ζωής

Δημήτρης Αβραμόπουλος

Σύντομη Εισαγωγή 203

Αθανάσιος Μανώλης

Στεφανιαία νόσος: Σύγχρονη διάγνωση -

θεραπευτική αντιμετώπιση 207

Γεώργιος Στεργίου

Υπέρταση: Μύθοι και αλήθειες 217

Ο κύκλος των ομιλιών Κοινωνία και Υγεία συνεχίστηκε για έκτη χρονιά στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Σκοπός των ομιλιών, στις οποίες συμμετέχουν ερευνητές των ινστιτούτων θετικών επιστημών του ΕΙΕ και άλλων ερευνητικών ιδρυμάτων, ακαδημαϊκοί δάσκαλοι και γιατροί νοσηλευτικών ιδρυμάτων, είναι η ενημέρωση του κοινού σε ιατρικά και βιοϊατρικά θέματα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και επικαιρότητας. Η συμμετοχή στις διαλέξεις επιστημόνων βασικής βιοϊατρικής κατεύθυνσης υπογραμμίζει τη σημασία της βασικής έρευνας στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας των νόσων, της συμπτωματολογίας και της θεραπείας τους.

Επιθυμούμε να καταστήσουμε το ακροατήριο κοινωνούς σε αυτή την προσπάθεια και αρωγούς στην κατανόηση της σημασίας της έρευνας και του αγώνα που δίνουν οι επιστήμονες ώστε αυτή να είναι ορθή και αποτελεσματική.

Η θεματολογία του VI κύκλου ήταν πλούσια και περιλάμβανε είκοσι διαλέξεις έγκριτων επιστημόνων. Θέματα που παρουσιάστηκαν ήταν: ο γυναικολογικός καρκίνος, κυρίως του τραχήλου της μήτρας, με επίκεντρο την πρόληψη και τη θεραπεία του, οι παθήσεις του δέρματος (μυκητιάσεις, ψωρίαση και δερματίτιδες), οι παθήσεις της καρδιάς και των αγγείων, οι εξελίξεις στη νευροφυσιολογία και στις εκφυλιστικές παθήσεις του νευρικού συστήματος (νόσος Alzheimer, εκφύλιση της ωχράς κηλίδας) και στη χειρουργική αντιμετώπιση νευρολογικών παθήσεων. Επιπλέον, έγινε ενημέρωση για τις προόδους της βιοπληροφορικής και του αναδυόμενου κλάδου της συστημικής βιολογίας, καθώς και για τις εξελίξεις στον χώρο της φαρμακευτικής βιοτεχνολογίας και της εξατομικευμένης θεραπείας.

Τέλος, με έναυσμα την επισφαλή θέση του παιδιού στη σύγχρονη απρόσωπη κοινωνία εντάχθηκε στρογγυλό τραπέζι (ειδικό αφιέρωμα) στο παιδί, την προστασία του, την παιδική εγκληματικότητα, και τους τρόπους πρόληψής της.

Η πραγματοποίηση αυτής της διοργάνωσης, για έκτη χρονιά, είναι εφικτή χάρη στην ουσιαστική συνδρομή της φαρμακευτικής εταιρείας Novartis. Η συνεργασία μας αυτή συνιστά μια ιδιαίτερα θετική αλληλεπίδραση με αυτό τον φαρμακευτικό κολοσσό, ο οποίος με τεράστιες επενδύσεις στην έρευνα παράγει σωτήρια φάρμακα και με χορηγίες εκφράζει την κοινωνική του ευαισθησία.

Από τη θέση αυτή θέλουμε να ευχαριστήσουμε τον κύριο André Wyss, πρόεδρο και διευθύνοντα σύμβουλο της φαρμακευτικής εταιρείας, Novartis (Hellas), καθώς και τη διευθύντρια επικοινωνίας κυρία Πέλη Γιακινή.

Θερμές ευχαριστίες απευθύνουμε και στους έγκριτους ομιλητές, οι οποίοι με προθυμία και αφιλοκερδώς προσφέρουν τις γνώσεις και την εμπειρία τους στις εκδηλώσεις αυτές.

Κωνσταντίνος Σέκερης

ομ. Καθ. Παν/μίου Αθηνών

ομ. Διευθυντής Ερευνών Ινστιτούτου

Βιολογικών Ερευνών & Βιοτεχνολογίας, ΕΙΕ

Επιστημονικός Υπεύθυνος του Κύκλου

Πιστεύοντας σε αυτό που είπε ο Sir Francis Bacon, ότι «η γνώση είναι δύναμη», είναι ιδιαίτερη τιμή για μένα να χαιρετίσω την πολυετή συνεργασία της Novartis με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών στο πλαίσιο του κύκλου ομιλιών Κοινωνία και Υγεία. Η συνεργασία αυτή αποτελεί επιβεβαίωση της από κοινού προσφοράς μας στην ενημέρωση του κοινού σε θέματα υγείας και πρόληψης.

Φέτος, η Novartis εορτάζει τα 10 χρόνια προσφοράς της στην Υγεία και στον άνθρωπο. Η 10η αυτή επέτειος σηματοδοτεί τη μεγαλύτερη συνένωση στην ιστορία των εταιρειών της εποχής εκείνης και τη δημιουργία μιας από τις κορυφαίες φαρμακευτικές εταιρείες του κόσμου.

Πράγματι, στις 7 Μαρτίου 1996 συνενώνονται οι δύο γίγαντες της ελβετικής φαρμακοβιομηχανίας, Sandoz και Ciba, σε μια εταιρεία. Μια ιστορική πορεία 238 ετών με λαμπρά ορόσημα στη χημική και τη φαρμακευτική έρευνα συνεχίζεται σήμερα με τη Novartis.

Σκοπός μας είναι να ανακαλύπτουμε, να αναπτύσσουμε και να διαθέτουμε καινοτόμα σκευάσματα που θεραπεύουν ασθενείς, απαλύνουν τον πόνο και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής.

Η Novartis έχει ιδρύσει 11 Ερευνητικά Κέντρα και Ινστιτούτα σε όλο τον κόσμο με πεδία έρευνας τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον διαβήτη, την ογκολογία, τις μεταμοσχεύσεις, την ανοσολογία, τις λοιμώξεις, την οφθαλμολογία, τα μεταβολικά νοσήματα των οστών, τις παθήσεις του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού, του κεντρικού νευρικού συστήματος, τις τροπικές νόσους και την αντιμετώπιση του πόνου. Οι 3.200 ερευνητές μας είναι προσηλωμένοι στην ανακάλυψη πρωτότυπων φαρμακευτικών ουσιών που καλύπτουν ένα μεγάλο φάσμα ανεκπλήρωτων μέχρι σήμερα θεραπευτικών αναγκών.

Η Novartis επενδύει ετησίως 5,4 δις δολάρια στην έρευνα και την ανάπτυξη νέων θεραπειών. Συνεργάζεται με 120 άκρως εξειδικευμένες εταιρείες βιοτεχνολογίας και με 280 διεθνώς αναγνωρισμένα ακαδημαϊκά ιδρύματα, αναπτύσσοντας καινοτόμα σκευάσματα με υπερσύγχρονες τεχνολογίες και προσεγγίζοντας νέα θεραπευτικά πεδία.

Τα ερευνητικά προγράμματα της Novartis αξιολογούνται από έγκυρους αναλυτές μεταξύ των πλέον δυναμικών της φαρμακευτικής βιομηχανίας, εστιαζόμενα σε στρατηγικώς επιλεγμένους θεραπευτικούς τομείς και σε ένα μεγάλο φάσμα ανεκπλήρωτων μέχρι σήμερα φαρμακευτικών αναγκών. Σήμερα, η Novartis έχει 138 προγράμματα σε στάδια κλινικής ανάπτυξης. Από αυτά, τα 94 βρίσκονται σε τελικές μελέτες φάσης IIb και III ή σε στάδιο έγκρισης από τις Αρχές. Είναι αξιοσημείωτο ότι 52 ουσίες είναι πρωτότυπα χημικά μόρια και αποτελούν για τη Novartis τις πρώτες ύλες στην κατασκευή νέων σκευασμάτων για τα σημαντικότερα πεδία της έρευνας.

Όλοι εμείς στη Novartis είμαστε εξίσου υπερήφανοι τόσο με το ερευνητικό μας έργο όσο και με το κοινωνικό. Ανταποκρινόμενοι στα ακανθώδη προβλήματα υγείας και περίθαλψης που αντιμετωπίζουν οι συνάνθρωποι μας, έχουμε θέσει ως μια από τις κύριες προτεραιότητες μας την εταιρική κοινωνική ευθύνη, καθιερώνοντας εκτεταμένα προγράμματα κοινωνικής προσφοράς, που απευθύνονται σε εκατομμύρια ανθρώπους σε όλη την υφήλιο.

Είμαστε από τις πρώτες εταιρείες που έχουμε συνυπογράψει την Οικουμενική Σύμβαση του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών (UN Global Compact) για τη στήριξη και τον σεβασμό των ανθρωπίνων δικαιωμάτων, των εργασιακών σχέσεων καθώς και της προστασίας του περιβάλλοντος.

Σε συνεργασία με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), η Novartis συμβάλλει στην εξάλειψη της λέπρας προσφέροντας δωρεάν φάρμακα σε 4 εκατομμύρια πάσχοντες από τη νόσο. Επιπλέον, έχουμε προμηθεύσει τις χώρες που μαστίζονται από την ελονοσία με περισσότερες από 76 εκατομμύρια φαρμακευτικές θεραπείες σε τιμή κόστους, για να διανεμηθεί σε πάσχοντες συνανθρώπους μας. Για την αντιμετώπιση, εξάλλου, της φυματίωσης,

πάντοτε σε συνεργασία με τον Π.Ο.Υ., προσφέρουμε δωρεάν σταθερό συνδυασμό αντιφυματικών φαρμάκων για τη θεραπεία 500.000 ασθενών.

Το Ίδρυμα της Novartis για την Αειφόρο Ανάπτυξη (Novartis Foundation for Sustainable Development), με πολύπλευρο εντυπωσιακό έργο εδώ και 25 χρόνια, και το Ινστιτούτο Τροπικών Νόσων (Novartis Institute for Tropical Diseases) υπογραμμίζουν τη δέσμευσή μας να εξασφαλίσουμε φαρμακευτική περίθαλψη και να βελτιώσουμε το επίπεδο ζωής των συνανθρώπων μας –ειδικότερα στις αναπτυσσόμενες χώρες– με ταυτόχρονη διασφάλιση του δικαιώματος των μελλοντικών γενεών για μια ζωή απαλλαγμένη από τη φτώχεια και τις ασθένειες.

Πέλη Γιαχνή
Διευθύντρια Επικοινωνίας
της Novartis (Hellas)

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.
ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ,
ΑΡΩΓΟΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ
ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

*Θεόδωρος Αγορασιός
Δημήτρης Μπαφαλούκος*

HPV-Εμβόλιο: Νέα εποχή στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου

Θεόδωρος Αγοραστός

*Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Α.Π.Θ.,
Α΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Γ.Π.Ν. Παπαγεωργίου*

Mισό αιώνα μετά τη διαγνωστική πρόταση του Γεώργιου Παπανικολάου, η οποία αποκαλείται διεθνώς με το όνομά του, δηλαδή «τεστ Παπανικολάου», η συγκεκριμένη εξέταση αποτελεί τον πιο έγκυρο μαζικό πληθυσμικό έλεγχο για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Έκτοτε, η άποψη ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μια κακοήθης πάθηση, η οποία ωστόσο μπορεί με την εν λόγω εξέταση να προληφθεί, επικρατεί στον δυτικό κόσμο. Δεν είναι, όμως, σαφές ότι σήμερα, παρ' όλες τις αρχικά αισιόδοξες προοπτικές, ο καρκίνος του τραχήλου αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη κακοήγη νόσο των γυναικών παγκοσμίως – μετά τον καρκίνο του μαστού. Σε λιγότερο αναπτυγμένες περιοχές, όπως η Αφρική και η νοτιοανατολική Ασία, αποτελεί μάλιστα την πρώτη αιτία θανάτου γυναικών από καρκίνο. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι, ακόμα και στην προηγμένη Ευρώπη, περίπου 50.000 γυναίκες εμφανίζουν κάθε χρόνο καρκίνο του τραχήλου εκ των οποίων οι μισές περίπου πεθαίνουν· κάπου 45 γυναίκες κάθε μέρα! Η κυριότερη αιτία γι' αυτή την κατάσταση είναι το γεγονός ότι ένα σχετικά μικρό ποσοστό γυναικών κάνει τακτικά τεστ Παπανικολά-

ου: 80-90% στις Σκανδιναβικές χώρες, στην Ολλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο, αλλά ~50% στη Γαλλία, στη Γερμανία και στις ΗΠΑ, ~30% στην Ισπανία και <20% στην Ελλάδα. Αποδείχθηκε ότι μόνο μέσω οργανωμένων προγραμμάτων μαζικού προληπτικού πληθυσμικού ελέγχου σε εθνικό επίπεδο, όπως συμβαίνει στις Σκανδιναβικές χώρες, την Ολλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο, μπορεί να προληφθεί ο καρκίνος του τραχήλου. Τέτοια προγράμματα, όμως, δεν ισχύουν στις περισσότερες χώρες του κόσμου, ακόμα και της Ευρώπης.

Η ευχάριστη διαπίστωση ότι αυτή η κατάσταση είναι δυνατόν να αντιστραφεί στο εγγύς μέλλον οφείλεται στο ότι, σήμερα, μετά από παρατηρήσεις και έρευνες 20 περίπου ετών, γνωρίζουμε με βεβαιότητα την αιτία που προκαλεί τον καρκίνο του τραχήλου. Η αιτία είναι ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων, γνωστός και ως HPV (Human Papilloma Virus). Δεδομένου ότι ένας μεγάλος αριθμός γυναικών (50-70%) μολύνεται κάποια στιγμή, στη διάρκεια της ζωής του, από τον HPV (κατά κανόνα μέσω σεξουαλικών επαφών), είναι προφανές ότι για την εμφάνιση, τελικά, καρκίνου στον τράχηλο απαιτείται η ύπαρξη και η δράση διάφορων άλλων ενδογενών (πιθανώς γονιδιακών) και εξωγενών (καπνίσματος, ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, περιβάλλοντος) παραγόντων. Παρ' όλ' αυτά, χωρίς προηγούμενη μόλυνση από τον ιό, δεν υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στον τράχηλο, αν και μόλυνση από τον ιό δεν σημαίνει υποχρεωτικά ανάπτυξη καρκίνου στον τράχηλο. Με βάση τα παραπάνω μοριακά δεδομένα της καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας, γίνεται διεθνώς προσπάθεια, τα τελευταία χρόνια, αποτελεσματικής προληπτικής ιατρικής.

Η μέθοδος ανίχνευσης σε κυτταρικό υλικό του τραχήλου της μήτρας και τυποποίησης του DNA του HPV, γνωστή και ως «HPV DNA test», άρχισε να εφαρμόζεται, σε πολλές δυτικές χώρες, και σε συνδυασμό με το τεστ Παπανικολάου, ως μέθοδος μαζικού πληθυσμικού ελέγχου (screening test). Ωστόσο, η πιο καθοριστική δυνατότητα εφαρμογής της σχετικής γνώσης, που αφορά την πρωτογενή πρόληψη του «ιογενούς αιτιολογίας» καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, είναι το Εμβόλιο κατά του HPV. Αυτό το εμβόλιο, έπειτα από προσπάθειες 15 περίπου ετών, σήμερα υπάρχει, και τα πρώτα αποτελέσματα εφαρ-

μογής του είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Πρόκειται για *προφυλακτικό* εμβόλιο κατά της μόλυνσης από τον ιό, ενώ σε εξέλιξη βρίσκονται και οι μελέτες που αφορούν την αξιολόγηση ενός *θεραπευτικού* εμβολίου, εναντίον ήδη υπαρχουσών κυτταρικών αλλοιώσεων οφειλόμενων στη δράση του ιού.

Η δράση του *προφυλακτικού* εμβολίου βασίζεται στην αντιγονική δράση των επονομαζόμενων «ιόμορφων σωματιδίων» (Virus Like Particles-VLPs), τα οποία συντίθενται από 20 καψομερίδια της ιικής καψιδιακής πρωτεΐνης L1 ως 20εδρικά καψίδια/ισωμάτια, παρόμοια με αυτά του ιού, χωρίς όμως να εμπεριέχουν ιικό DNA. Ο εμβολιασμός του ατόμου με αυτά τα μη επικίνδυνα VLPs (εξαπατίας της απουσίας ιικού DNA) έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ειδικών αδρανοποιητικών IgG αντισωμάτων εναντίον της καψιδιακής πρωτεΐνης L1 του ιού. Κατ' αυτό τον τρόπο, γίνεται αδύνατη η μόλυνση των κυτάρων του εμβολιασμένου ατόμου από τον ιό, δηλαδή η είσοδος του ισωματίου του HPV στα βασικά κύτταρα του επιθηλίου.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα *μέχρι στιγμής υπάρχοντα εμβόλια εναντίον του HPV δεν προφυλάσσουν απ' όλους τους υποτύπους του ιού*, αλλά μόνον από τους πλέον νοσογόνους και επικίνδυνους, δηλαδή τους υποτύπους 16 και 18 (οι οποίοι όμως είναι υπεύθυνοι για το ~70% των περιπτώσεων τραχηλικού καρκίνου παγκοσμίως). Το εμβόλιο, βέβαια, το οποίο έλαβε την άδεια κυκλοφορίας από τον υπεύθυνο φορέα (FDA) των ΗΠΑ στις 8 Ιουνίου 2006 και της Ευρώπης (EMA) στις 20 Σεπτεμβρίου 2006, είναι τετραδύναμο, δηλαδή δρα κατά των ογκογόνων υποτύπων 16 και 18, αλλά ταυτόχρονα και κατά των μη ογκογόνων υποτύπων 6 και 11, υπεύθυνων για την εμφάνιση περίπου του 90% των κονδυλωματωδών αλλοιώσεων, κυρίως της πρωκτογεννητικής περιοχής, οι οποίες αποτελούν μια από τις πλέον συχνές σεξουαλικά μεταδιδόμενες παθήσεις. Ως εκ τούτου, το εμβόλιο, όπως απέδειξαν οι σχετικές μελέτες σε μεγάλο αριθμό γυναικών και χρόνο παρακολούθησης περίπου 4-5 έτη, *προφυλάσσει με αποτελεσματικότητα 98-100% από τις προκαρκινικές και καρκινικές αλλοιώσεις, κυρίως του τραχήλου, αλλά και του κόλπου, αιδοίου, πέους και πρωκτού, παράλληλα δε και από τα κονδυλώματα τόσο της γεννητικής περιοχής όσο και της μη γεννητικής περιοχής, όπου αυτά εκδηλώνονται (π.χ. στοματοφαρυγγική κοιλότητα).*

Σύμφωνα και με τις ενδείξεις που τονίστηκαν από τους υπεύθυνους φορείς, οι οποίοι έδωσαν άδεια για την κυκλοφορία του τετραδύναμου εμβολίου, η ηλικία κατά την οποία θα πρέπει να χορηγείται το εμβόλιο είναι αυτή των νέων κοριτσιών (και αγοριών) πριν από την έναρξη της σεξουαλικής τους δραστηριότητας. Κατά συνθήκη, αυτή ορίστηκε ως η ηλικία από 9 έως 13 (15) ετών. Βέβαια, η ένδειξη χορήγησης του εμβολίου υπάρχει και για κάθε γυναίκα μεγαλύτερης ηλικίας που δεν έχει σεξουαλικές επαφές. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αντίστοιχων μελετών και τις υπάρχουσες οδηγίες, αυτό το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί και σε όλες τις νέες γυναίκες μέχρι 26 ετών –σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα–, ανεξάρτητα αν αυτές έχουν ήδη σεξουαλικές επαφές, δηλαδή ανεξάρτητα αν αυτές οι γυναίκες είναι ή όχι φορείς του ιού, αρκεί βέβαια να μην εμφανίζουν ήδη νεοπλασματικές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας. Αυτό δικαιολογείται για τους εξής λόγους: (α) αν δεν είναι φορείς των 4 HPV-τύπων, από τους οποίους καλύπτει το υπάρχον εμβόλιο, αυτό θα τις προστατεύσει από τη μόλυνση από αυτούς τους συγκεκριμένους τύπους, (β) αν πρόσφατα έχουν γίνει φορείς ενός από τους 4 HPV-τύπους το εμβόλιο θα ενισχύσει την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού τους σε αυτούς, και (γ) η πιθανότητα να είναι φορείς και των 4 HPV-τύπων που καλύπτει το υπάρχον εμβόλιο είναι πολύ μικρή, άρα ο εμβολιασμός θα έχει θετικό αποτέλεσμα. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι, αν μια γυναίκα με υπάρχουσα σεξουαλική δραστηριότητα είναι ήδη φορέας ενός (ή περισσότερων) από τους HPV-τύπους 6, 11, 16 και 18, που εμπεριέχονται στο υπάρχον εμβόλιο, το να εμβολιαστεί με αυτό δεν την προστατεύει από μια πιθανόν εν εξελίξει ευρισκόμενη αλλοίωση στον τράχηλο, οφειλόμενη στον ή στους τύπους αυτούς.

Στα επόμενα χρόνια υπολογίζεται να απαντηθούν, κατά το μεγαλύτερο μέρος τους, τα υπάρχοντα προβλήματα και οι αναπάντητες ερωτήσεις, όσον αφορά τη διάρκεια της ανοσοπροστασίας, την πιθανή υπάρχουσα διασταυρούμενη προστασία και από άλλους υποτύπους του ιού, την αποδοχή του εμβολιασμού από το κοινό, την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού σεξουαλικά ενεργών γυναικών, την αναγκαιότητα εμβολιασμού των νεαρών αγοριών ή

αντρών, τον φορέα που θα αναλάβει τον εμβολιασμό, το αναγκαίο κόστος, κ.ά. Σύμφωνα με τις ενδείξεις, σύντομα, η δυνατότητα πρωτογενούς πρόληψης κατά το μεγαλύτερο ποσοστό του τραχηλικού καρκίνου μέσω προληπτικού εμβολιασμού κατά του HPV θα αποτελεί πλέον γεγονός.

Τέλος, δεν έχει διευκρινιστεί εάν ο προφυλακτικός εμβολιασμός θα επηρεάσει ή θα αλλάξει την υπάρχουσα πρακτική του προγραμματισμένου ή ευκαιριακού πληθυσμικού ελέγχου με το τεστ Παπανικολάου ή/και με το HPV DNA test. Ένα πιθανό σενάριο είναι το εξής: ο εμβολιασμός θα εφαρμόζεται σε κορίτσια 9-12 ετών, συνάμα δε το εμβόλιο θα προτείνεται και στις νέες, σεξουαλικά ενεργές ή μη γυναίκες, ανεξαρτήτως εάν έχουν ήδη μολυνθεί ή όχι από τον ιό. Παράλληλα με τον εμβολιασμό, όλες οι γυναίκες πρέπει να ελέγχονται με τεστ Παπανικολάου (ή με HPV test ή και με τα δύο) σε τακτά χρονικά διαστήματα (ανά 3-5 χρόνια) με συνεπές, αποτελεσματικό, εθνικό σύστημα μαζικού προληπτικού πληθυσμικού ελέγχου. Αντίστοιχα, οι προσβεβλημένες από τον ιό γυναίκες θα ελέγχονται περαιτέρω με κολποσκόπηση, βιοψία κ.λπ. και θα ακολουθούν ανάλογη θεραπεία.

Συμπερασματικά, γίνεται σαφές ότι, στο εγγύς μέλλον, όλες αυτές οι καινούργιες γνώσεις θα επηρεάσουν σημαντικά την εφαρμογή μεγάλου μέρους της προληπτικής ιατρικής στον γυναικείο πληθυσμό κάθε χώρας, τόσο στον προηγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Παράλληλα, όμως, με την ενεργοποίηση των επιστημόνων και των φορέων υγείας, απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή ενός *Νέου Προγράμματος Πρόληψης του Τραχηλικού Καρκίνου* αποτελεί η ευρεία και πλήρης ενημέρωση του γυναικείου και του ανδρικού πληθυσμού σε ό,τι αφορά τη διαδικασία καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας, τη σημασία της μόλυνσης από τον ιό, τις αληθινές διαστάσεις του κινδύνου, τη σημασία της πρόληψης, τις πραγματικές δυνατότητες του εμβολίου κλπ. Έτσι μπορούμε να ελπίζουμε ότι μετά την ευρεία διαθεσιμότητα του εμβολίου κατά του HPV, κάθε γυναίκα θα γνωρίζει πώς και πότε πρέπει να ελέγχεται, με στόχο την πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου και θα προτρέπει προς αυτό από την κεντρική ηγεσία των υπεύθυνων εθνικών φορέων. Παράλληλα, θα εισαχθεί πρόγραμμα *προφυλακτικού εμβολιασμού*

των νέων κοριτσιών είτε στο σχολείο –στο πλαίσιο των ήδη υπαρχόντων προγραμμάτων εμβολιασμού για άλλα ιογενή νοσήματα– είτε μέσω των παιδιάτρων και γυναικολόγων.

Η προσπάθεια όλων για το προσεχές μέλλον θα πρέπει να έχει στόχο να μην νοσήσει και, πολύ περισσότερο, να μην χάσει πλέον τη ζωή της καμία γυναίκα, και ιδιαίτερα νέα γυναίκα, από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, μια προοπτική που με βάση τις υπάρχουσες γνώσεις και δυνατότητες είναι πλήρως και απολύτως εφικτή!

Νεότερα δεδομένα για την ορμονοθεραπεία στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Δημήτρης Ι. Μπαφαλούκος

*Ογκολόγος-Παθολόγος,
Διευθυντής Α΄ Ογκολογικής Κλινικής
Νοσοκομείου Metropolitan*

 καρκίνος του μαστού παραμένει ο πρώτος σε συχνότητα καρκίνος που αφορά τη γυναίκα, αφού 1 στις 9 γυναίκες θα νοσήσει στη διάρκεια της ζωής της. Με την πρόοδο που έχει επιτευχθεί σε όλους τους τομείς (διαγνωστικές μέθοδοι, χειρουργική, ακτινοθεραπεία, νέα φάρμακα) η συγκεκριμένη νόσος θεωρείται πια δυνητικά ιάσιμη, εάν διαγνωστεί σε πρώιμο στάδιο. Όμως, ακόμη και στο μεταστατικό στάδιο μπορεί να μετατραπεί σε χρόνια νόσο, εξασφαλίζοντας στην ασθενή μακροχρόνια και αξιοπρεπή επιβίωση.

Τα οιστρογόνα είναι ο βασικός παράγοντας καρκινογένεσης στον μαστό. Η καταστολή της διεγερτικής τους δράσης στα καρκινικά κύτταρα αποτελεί αναγίγνητα σημαντική θεραπευτική προτεραιότητα και μειώνει σημαντικά την υποτροπή και τον θάνατο.

Από το σύνολο των κακοθών όγκων του μαστού το 75% είναι ορμονοευαίσθητοι, δηλαδή έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Σε αυτές τις περιπτώ-

σεις τα οιστρογόνα ενώνονται με τους ορμονικούς υποδοχείς της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, δίνουν τα κατάλληλα σήματα σε γονίδια-στόχους και προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα οιστρογόνα παράγονται κυρίως στις ωθήκες, ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές, κατά κύριο λόγο, στα επινεφρίδια από τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, μέσω του ενζύμου αρωματάση. Επομένως, στις νεότερες γυναίκες στόχος είναι η καταστολή της λειτουργίας των ωθηκών και στις μεγαλύτερες, μετά τη διακοπή της έμμηνης ρύσης, η αναστολή της αρωματάσης.

Η πρώτη επιτυχής ορμονοθεραπεία έγινε το 1896 με την πρώτη ωθηκτομή. Αργότερα, το 1971, η κλινική εφαρμογή ενός αντιοιστρογόνου, της ταμοξιφαίνης, αποτέλεσε σταθμό και, για δεκαετίες, ήταν η θεραπεία εκλογής στον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού. Τα τελευταία χρόνια έχει συντελεστεί ουσιαστική πρόοδος με την ανακάλυψη, την εξέλιξη και τη χρησιμοποίηση των αναστολέων της αρωματάσης τρίτης γενιάς. Αυτά τα φάρμακα είναι η αναστροζόλη, η λετροζόλη και η εξεμεστάνη και μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε προφυλακτικά, μετά τη χειρουργική επέμβαση, είτε όταν έχουν ήδη αναπτυχθεί μεταστάσεις.

Η ανάγκη για ανανέωση των φαρμάκων είναι επιτακτική, καθότι, ενώ μέχρι σήμερα η προφυλακτική πενταετής χορήγηση ταμοξιφαίνης θεωρούνταν αποτελεσματική επειδή μείωνε τη θνησιμότητα κατά 28% και την εμφάνιση καρκίνου στον άλλο μαστό κατά 50%, ωστόσο παρουσίαζε αξιοσημείωτα προβλήματα τοξικότητας. Η μακροχρόνια χορήγηση της ταμοξιφαίνης συνοδεύεται με αυξημένη εμφάνιση εξάψεων, κολπικής αιμόρροιας, θρομβοεμβολικών επεισοδίων και καρκίνου του ενδομητρίου. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η χορήγηση του φαρμάκου πέραν της πενταετίας δεν ωφελεί, ενώ είναι πολύ πιθανό να χάνει τη δραστηριότητά του μετά 2,5-3 χρόνια χορήγησης, λόγω ανάπτυξης φαρμακευτικής αντίστασης. Είναι, επίσης, βέβαιο ότι γυναίκες με ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού μπορεί να υποτροπιάσουν και πέραν της πενταετίας. Συνεπώς χρειάζεται συνεχής προφύλαξη με νέα αποτελεσματικά φάρμακα.

Η γνώση γύρω από τη φαρμακευτική θεραπεία αυξάνεται σταθερά, μέσα από συνεχείς πολυεθνικές και πολυκεντρικές μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν χιλιάδες ασθενείς. Οι τρεις αναστολείς της αρωματάσης έχουν προκύψει από τέτοιες έρευνες:

Η αναστροζόλη (ARIMIDEX) χορηγούμενη για 5 χρόνια και συγκρινόμενη με την πενταετή χορήγηση ταμοξιφαίνης (ATAC trial), με διάμεση παρακολούθηση 68 μήνες, φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά, κατά 14% τον κίνδυνο για απομακρυσμένες μεταστάσεις και κατά 42% τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου στον άλλο μαστό.

Η λετροζόλη (FEMARA), όταν χορηγείται για 5 χρόνια επιπλέον μετά την πενταετή χορήγηση ταμοξιφαίνης (MA – 17 trial), μειώνει κατά 40% τον κίνδυνο εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων, ενώ σε γυναίκες οι οποίες κατά τη χειρουργική επέμβαση έχουν θετικούς λεμφαδένες, αυξάνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση. Όταν η λετροζόλη συγκρίθηκε απευθείας με την ταμοξιφαίνη (5 χρόνια χορήγησης και των δύο φαρμάκων, BIG 1-98 trial) αποδείχθηκε ότι αυξάνει κατά 19% το ελεύθερο νόσου διάστημα, μειώνοντας κατά 27% τις μεταστάσεις σε άλλα όργανα, ενώ παράλληλα αυξάνει τη συνολική επιβίωση.

Τέλος, ο τρίτος αναστολέας της αρωματάσης, η εξεμεσάνη (AROMASIN) χορηγήθηκε μετά την αρχική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για 2-3 χρόνια και συγκρίθηκε με την πενταετή συνεχή χορήγηση του ίδιου φαρμάκου. Ο κίνδυνος υποτροπών μειώθηκε κατά 32% με τη λήψη αυτού του αναστολέα. Συγχρόνως, ο κίνδυνος εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού μειώθηκε κατά 56%, ενώ παρατηρήθηκε όφελος και στη συνολική επιβίωση.

Ένας άλλος παράγοντας που μελετήθηκε εξονυχιστικά σε αυτές τις μελέτες ήταν οι παρενέργειες των νέων φαρμάκων και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Το προφίλ τοξικότητας των αναστολέων της αρωματάσης είναι διαφορετικό από αυτό της ταμοξιφαίνης. Τα πρώτα προκαλούν σε μεγάλο βαθμό μυοσκελετικά συμβάματα και διαταραχές των λιπιδίων, αλλά σε μικρότερο βαθμό θρομβοεμβολικά και γυναικολογικής φύσεως επεισόδια, όπως ο καρκίνος της

μήτρας, που προκαλεί η δεύτερη. Σε γενικές γραμμές είναι φάρμακα καλύτερα ανεκτά με ήπιες παρενέργειες που μπορεί εύκολα να τις αντιμετωπίσει ένας ειδικός γιατρός.

Συμπερασματικά, σήμερα διαθέτουμε νέα ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα τα οποία μπορούν να αυξήσουν την επιβίωση των ασθενών με ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού και να μειώσουν τον κίνδυνο μεταστάσεων, ενώ παράλληλα προσφέρουν σε αυτές τις γυναίκες εξαιρετική ποιότητα ζωής, παρά τη μακροχρόνια λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Πρέπει πρωτίστως να τονιστεί ότι κάθε θεραπεία οφείλει να είναι προσαρμοσμένη στον ένα και μοναδικό ασθενή και να χορηγείται μόνο από απόλυτα εξειδικευμένους γιατρούς. Είναι βέβαιο ότι με τη συνεχή πρόοδο που συντελείται στη μοριακή βιολογία, στην ογκολογία, στην ακτινοθεραπεία και στη χειρουργική ο καρκίνος του μαστού θα είναι μία ακόμα ιάσιμη νόσος, για το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών.

Η ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ
ΜΑΣ ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΕΙ ΤΑ ΜΥΣΤΙΚΑ
ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Γεώργιος Π. Χρούσος

Michael Black

Στρες, εγκέφαλος και υγεία

Γεώργιος Π. Χρούσος

Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Tο σύστημα του στρες στον εγκέφαλο συντονίζει τις αποκρίσεις προσαρμογής του οργανισμού σε οποιουδήποτε τύπου στρεσογόνα ερεθίσματα. Βασικά, αυτό το σύστημα αποτελείται κεντρικά από τον υποθαλαμικό πυρήνα ο οποίος παράγει την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) και τον υπομέλανα τόπο –πυρήνες νοραδρεναλίνης (LC/NE) του στελέχους του εγκεφάλου, και περιφερικά από τον άξονα υπόφυσης– επινεφριδίων και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η ενεργοποίηση του συστήματος του στρες προκαλεί περιφερικές μεταβολές, όπως την αύξηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και του μεταβολισμού, και αλλαγές στη συμπεριφορά, οι οποίες βελτιώνουν την προσαρμογή της ομοιόστασης και αυξάνουν τις πιθανότητες για επιβίωση. Η CRH και το σύστημα LC/NE διεγείρουν την εγρήγορση και την προσοχή, ερεθίζουν το ντοπαμινεργικό σύστημα της αμοιβής, και ευοδώνουν το αναλγητικό σύστημα της β-ενδορφίνης του υποθάλαμου. Αμοιβαίες παλίνδρομες αλληλεπιδράσεις υφίστανται ανάμεσα στο σύστημα του στρες και των αμυγδαλών του εγκεφάλου, οι οποίες ρυθμίζουν το αίσθημα του φόβου.

Κατά τη διάρκεια του στρες, η CRH καταστέλλει την όρεξη και ενεργοποιεί τη θερμογένεση, μέσω του νοραδρενεργικού συστήματος. Επίσης, η CRH παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης των γονα-

δοτροπινών (GnRH), ενώ, μέσω της σωματοστατίνης, αναστέλλει, επίσης, την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) και της εκλυτικής ορμόνης της θυρεοειδοτροπίνης (TRH) καταστέλλοντας, με αυτό τον τρόπο, τις λειτουργίες της αναπαραγωγής και της αύξησης, καθώς και τις καύσεις. Είναι ενδιαφέρον ότι το γονίδιο της CRH δέχεται θετική ρύθμιση από τα οιστρογόνα, τα οποία, κατ' αυτό τον τρόπο, συμβάλλουν στον φυλετικό διμορφισμό της απόκρισης του στρες, δηλαδή στη μεγαλύτερη δραστικότητα του συστήματος CRH/LC-NE, που έχουν οι γυναίκες έναντι των ανδρών.

Η τελική ορμόνη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), η κορτιζόλη, παίζει, από την άλλη μεριά, πολλαπλούς ρόλους. Αναστέλλει ταυτοχρόνως τη CRH, το σύστημα LC/NE και το σύστημα της β-ενδορφίνης, βάζοντας τέλος στη διέγερση του συστήματος στρες, ενώ διεγείρει το υποπαλιμερικό σύστημα της αμοιβής και τον κεντρικό πυρήνα των αμυγδαλών του εγκεφάλου, ο οποίος παράγει επίσης CRH. Επιπλέον, αναστέλλει άμεσα την έκκριση της υποφυσιακής γοναδοτροπίνης, της αυξητικής ορμόνης (GH) και της θυρεοτροπίνης, ενώ καθιστά τους ιστούς-στόχους των στεροειδών του φύλου και των αυξητικών παραγόντων ανθεκτικούς στις ορμόνες αυτές. Ταυτόχρονα, καταστέλλει την 5'-δεϊωδινάση, η οποία μετατρέπει τη σχετικώς αδρανή τετραϊωδοθυρονίνη (T4) σε δραστική τριϊωδοθυρονίνη (T3). Έτσι συνεισφέρει στην καταστολή της αναπαραγωγής, της αύξησης και των καύσεων. Ακόμα, έχει άμεση (αλλά και μέσω ινσουλίνης) επίδραση στον λιπώδη ιστό, προάγοντας τελικά τη σπλαχνική εναπόθεση λίπους, την αντοχή στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση (μεταβολικό σύνδρομο X). Επιπλέον, έχει άμεση επίδραση στα οστά, προκαλώντας οστεοπόρωση. Η CRH μέσω της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών, αναστέλλει κεντρικά τη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ εκκρινόμενη άμεσα από τα περιφερικά νεύρα, διεγείρει τη φλεγμονή.

Η ανταλαρμίνη, ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της CRH τύπου 1, εκτός από την πρόκληση αναστολής όλων των φαινομένων που επάγονται από το στρες, καταστέλλει και τη φλεγμονή. Η χρόνια χορήγηση ανταλαρμίνης δεν συνοδεύεται από επινεφριδική ανεπάρκεια. Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι τέτοιου τύπου ανταγωνιστές μπορεί να είναι χρήσιμοι για τον άνθρωπο σε

αλλοστατικές παθολογικές καταστάσεις (όπως η μελαγχολική κατάθλιψη), οι οποίες συνδέονται με τη χρόνια υπερδραστηριότητα του συστήματος του στρες σε συνδυασμό με τις αναμενόμενες μεταβολές της συμπεριφοράς, της νευρο-ενδοκρινικής λειτουργίας, του μεταβολισμού και της ανοσίας. Αντίστροφα, χρειάζονται διεγέρτες της έκκρισης ή αγωνιστές δράσης της CRH, προκειμένου να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά η άτυπη κατάθλιψη, η κατάθλιψη που παρουσιάζεται μετά τον τοκετό και τα σύνδρομα μυαλγίας/χρόνιας κόπωσης, καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από χαμηλού βαθμού δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και του συστήματος LC/NE, κόπωση, καταθλιπτική συμπτωματολογία, υπεραλγησία και αυξημένα ανοσιακή/φλεγμονώδη απόκριση στα ερεθίσματα.

Χτίζοντας το Βιονικό Σώμα: Αποκατάσταση κίνησης σε ανάπηρους μέσω διασύνδεσης εγκεφάλου-μηχανής*

Michael Black

*Καθηγητής στο Τμήμα Επιστήμης Υπολογιστών,
Πανεπιστήμιο Brown, ΗΠΑ*



α ήθελα να ευχαριστήσω το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών για την πρόσκληση. Είμαι ενθουσιασμένος διότι θα αναφερθώ σε κάποια πράγματα που αλλάζουν τον τρόπο σκέψης μας σχετικά με την αντιμετώπιση των δυσλειτουργιών του νευρικού συστήματος.

Κατ' αρχάς θα μιλήσω για το Brown, καθώς και για τους συνεργάτες από άλλα ινστιτούτα, ώστε να κατανοήσετε ένα ευρύ φάσμα τεχνολογιών που έχουν διερευνηθεί, με σκοπό την αντιμετώπιση πληθώρας ασθενειών. Σε κάθε περίπτωση, το κύριο στοιχείο σε αυτές τις τεχνολογίες είναι η χρησιμοποίηση μιας μορφής υπολογισμού για να αντικαταστήσουν, να επιδιορθώσουν ή να προσυζητήσουν κατεστραμμένα μέρη του νευρικού συστήματος.

* Απομαγνητοφωνημένη ομιλία του Καθ. Μ. Black, *Building the bionic body: Restoring movement to the severely disabled with a brain-machine interface*.

Μετάφραση - επιστημονική επιμέλεια: Παναγιώτης Αρτεμιάδης, μηχανολόγος-μηχανικός ΕΜΠ.

Μέρος αυτής της δουλειάς σχετίζεται με την εταιρεία Cyberkinetics. Δύο από τους συνεργάτες μου μετέχουν σε αυτήν, ενώ εγώ όχι.

Θέλω να ξεκινήσω όμως με μια ιστορία, αυτό είναι ένα πανέμορφο μικρό βιβλίο με τίτλο *Το βυθιζόμενο κουδούνι και η πεταλούδα* (*The Diving Bell and the Butterfly*)* γραμμένο από τον Jean-Dominique Bauby, ο οποίος ήταν ο επιμελητής έκδοσης του περιοδικού *Elle* στη Γαλλία. Ήταν ένας δυναμικός νεαρός άνδρας, και ήταν 43 χρονών όταν διέγνωσαν κάκωση του νωτιαίου μυελού.

Ο νωτιαίος μυελός, γι' αυτούς στους οποίους δεν είναι γνωστός, εισέρχεται στον διάδρομο μεταξύ του φλοιού και του υπόλοιπου σώματος. Επομένως, η κάκωση αυτού του σημείου του εγκεφάλου είναι αρκετά καταστροφική. Αφήνει ανέπαφο τον εγκέφαλο, ο οποίος είναι ενεργός, δηλαδή μπορεί το άτομο να σκεφτεί φυσιολογικά, αλλά είναι ανίκανο να αλληλεπιδράσει με το σώμα του.

Ο Bauby, λοιπόν, το μόνο πράγμα που μπορούσε να ελέγξει στο σώμα του ήταν το αριστερό του βλέφαρο, και χρησιμοποιώντας το, έγραψε όλο το βιβλίο. Είχε κάποια γυναίκα να στέκεται δίπλα του και να απαγγέλει το αλφάβητο στα γαλλικά, και όποτε έφτανε στο γράμμα που εκείνος ήθελε, έκλεινε το μάτι του και εκείνη το κατέγραφε. Έγραψε όλο το βιβλίο με αυτό τον τρόπο και αποτελεί μια πανέμορφη εσωτερική όψη της ζωής. Και δεν είναι τόσο λυπηρό όσο μπορεί να φαίνεται. Ο άνθρωπος αυτός είχε το λεγόμενο σύνδρομο «εγκλωβισμού» («locked-in» syndrome). Ήταν νοητικά ακέραιος αλλά εγκλωβισμένος στο σώμα του.

Μέχρι και τη στιγμή του ατυχήματος δεν είχε ποτέ ακούσει για τον νωτιαίο μυελό, αλλά είπε ότι εφόσον είναι ένα σημαντικό μέρος του εσωτερικού μας υπολογιστή, είναι ένας αδιαχώριστος σύνδεσμος μεταξύ του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης. Και τονίζω τη λέξη του εσωτερικού υπολογιστή επειδή αυτή θα αποτελέσει τη βάση αυτών που θα αναφέρω στη συνέχεια. Είναι η επιδότηση αυτού του υπολογιστή κατά μία έννοια και η ουσιαστική απελευθέρωσή του ώστε να αλληλεπιδρά και πάλι με τον κόσμο.

* Το βιβλίο κυρίστηκε σε ταινία η οποία προβάλλεται στην Αθήνα από τον Νοέμβριο του 2007, με τον τίτλο: «Το σκάφανδρο και η πεταλούδα».

Το πρώτο μέρος αυτής της ομιλίας θα εστιάσει στη νευροκινητική προσθήκη και στον σχεδιασμό της ώστε να αντιμετωπίσει πολλά είδη δυσλειτουργιών του νευρικού συστήματος. Υπάρχουν πολλά είδη συμβάντων επιπρόσθετα στην κάκωση, τα οποία μπορούν να αφήσουν τον εγκέφαλο ακέραιο αλλά το άτομο ανίκανο να κινηθεί ή να επικοινωνήσει.

Ο τραυματισμός της σπονδυλικής στήλης στις ΗΠΑ αριθμεί 250.000 περιπτώσεις, με 11.000 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο. Η τετραπληγία, δηλαδή η παράλυση των τεσσάρων άκρων συμβαίνει σε ποσοστό 34% των παραπάνω περιπτώσεων και το κόστος περίθαλψής της είναι πολύ ψηλό. Επιπλέον υπάρχουν πολυάριθμες ασθένειες, όπως η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS), η μυϊκή δυστροφία, ποικιλία παραγόντων που μπορούν να καταστρέψουν τις διασυνδέσεις μεταξύ του εγκεφάλου και του κόσμου. Όταν αλληλεπιδρούμε με το περιβάλλον, πάντοτε αισθανόμαστε ή δρούμε σε αυτό. Πολλές ασθένειες μπορούν είτε να καταστρέψουν ολοκληρωτικά, είτε να φθείρουν την ικανότητα να αισθάνεται και να δρα κάποιος στον κόσμο. Προφανώς, μέσω υπολογιστικών αλγόριθμων μεταξύ του εγκεφάλου και του έξω κόσμου θα πρέπει να αποκαταθούν αυτοί οι κατεστραμμένοι δίοδοι. Η συγκεκριμένη ιδέα απαντάται συχνότερα στην επιστημονική φαντασία παρά στην επιστήμη. Το 1972, ο Michael Crichton έγραψε, γι' αυτή την ιδέα, δηλαδή ότι ο υπολογιστής σε αυτή την περίπτωση είναι η προσθετική συσκευή. Όπως στην περίπτωση που ένας άνθρωπος έχει χάσει τον βραχίονά του μπορεί να δεχθεί ένα μηχανικό ανάλογο για το χαμένο του άκρο, έτσι και ένας άνθρωπος με εγκεφαλική βλάβη μπορεί να δεχθεί μια μηχανική βοήθεια για να υπερνικήσει τις συνέπειες της βλάβης.

Για να πραγματοποιηθεί κάτι τέτοιο πρέπει να απαντήσουμε σε έναν αριθμό πολύ βασικών ερωτήσεων:

- 1) Τι μπορούμε να μετρήσουμε από τον εγκέφαλο;
- 2) Πώς θα το αναζητήσουμε;
- 3) Ποια πληροφορία αφορά την κίνηση; (Διότι θα εστιάσουμε στην αποκατάσταση της κίνησης).
- 4) Ποια πληροφορία σχετικά με την κίνηση μπορούμε να εξαγάγουμε από τον εγκέφαλο ενός ατόμου;

- 5) Τι είδους επεξεργασία σήματος πρέπει να κάνουμε ώστε να εξαγάγουμε αυτή την πληροφορία και με ποια πληροφορία πρέπει να αρχίσουμε;
- 6) Πώς ο εγκέφαλος απεικονίζει την κίνηση;
- 7) Με ποιο τρόπο τα σήματα που καταγράφουμε από τον εγκέφαλο κωδικοποιούν την κίνηση αυτή;

Αν καταλάβουμε τα παραπάνω, τότε μπορούμε να σχεδιάσουμε αλγόριθμους, οι οποίοι θα χρησιμοποιηθούν από έναν υπολογιστή ώστε να αποκωδικοποιήσει τα σήματα και να τα μετατρέψει σε ένα εκούσιο σήμα ελέγχου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο τέτοιων συσκευών.

Παράλληλα, πρέπει να επισημανθεί ο τρόπος με τον οποίο θα εκπαιδευθούν οι άνθρωποι να χρησιμοποιούν τέτοια είδη συσκευών.

Αυτά τα είδη συσκευών είναι συνθήως κέρσφορες υπολογιστών σε μια οθόνη· ένας πολύ γενικός τύπος μέσου διασύνδεσης. Υπάρχουν επίσης οι ρομποτικοί βραχίονες και μέθοδοι διέγερσης των μυών ενός παράλυτου ατόμου.

Στο βιβλίο *Ο εγκέφαλος του Donovan (Donovan's Brain)*, ο Donovan ανακαλύπτει ότι ο εγκέφαλος δεν είναι σημαντικός. Βάζει τον εγκέφαλο σε ένα ενυδρείο, τον συνδέει με ηλεκτρόδια και παρατηρεί ότι οι καταγραφές έχουν πρότυπα. Συμπεραίνει λοιπόν ότι «...αν μπορούσα να φτιάξω έναν κώδικα που μεταφράζει τη σχέση μεταξύ αυτών των ηλεκτρικών σημάτων και της νοητικής εικόνας του εγκεφάλου, θα μπορούσα να επικοινωνώ». Στην πραγματικότητα αυτή η φράση, περιγράφει το θέμα για το οποίο θα μιλήσω εδώ.

Το ζητούμενο είναι η κατανόηση του κώδικα, της απεικόνισης που χρησιμοποιεί ο εγκέφαλος για την κίνηση. Πρέπει να βρεθούν αλγόριθμοι που να μπορεί να χρησιμοποιήσει ο υπολογιστής ώστε να μεταφράσει τον κώδικα. Ουσιαστικά, έτσι αποκαθίσταται η επικοινωνία στους ανθρώπους.

Αυτό το σενάριο επιστημονικής φαντασίας, που μόλις σας περιέγραψα, είναι γεγονός από τον Ιούλιο του 2004. Ο πρώτος ασθενής είναι ο Matthew Nogle, ο οποίος πήρε μέρος σε πιλοτική δοκιμή που εγκρίθηκε από τη διεύθυνση τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (βλ. εικόνα 1). Σήμερα έχουν υπο-

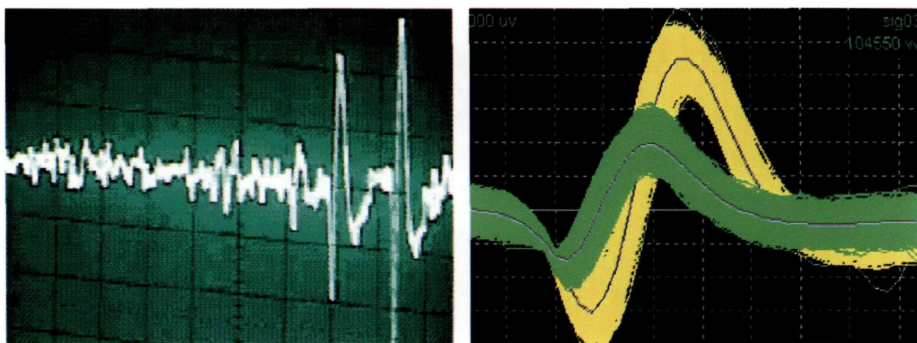
βληθεί σε εμφύτευση τέσσερα άτομα, δύο με τραυματισμό σπονδυλικής στήλης, ένα με κάταγμα νωπιαίου μυελού και ένα με αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS). Τα μέρη του συστήματος είναι τα εξής: η συσκευή για την καταγραφή από τον εγκέφαλο, το υλισμικό για την επεξεργασία του σήματος, οι υπολογιστές για τη μετάφρασή του και ο άνθρωπος ο οποίος ελέγχει τον κέρσορα του υπολογιστή στην οθόνη χρησιμοποιώντας μόνο τη σκέψη του. Για να φτάσουμε στο σημείο αυτό, πρέπει να αναρωτηθούμε τι μπορούμε να μετρήσουμε. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο υπάρχουν 100.000.000.000 κύτταρα που ονομάζονται νευρώνες· αυτοί αποτελούν το πιο βασικό υπολογιστικό στοιχείο.

Στην εικόνα 2 διακρίνεται ο νευρώνας από τον φλοιό. Με αυτά τα 100.000.000.000 κύτταρα στον εγκέφαλό μας ελέγχουμε οτιδήποτε κάνουμε. Πώς, όμως λειουργούν αυτά τα κύτταρα;

Αν πάρουμε ένα μονωμένο κομμάτι καλωδίου, ένα μικροηλεκτροδίο, και το εισάγουμε στον εγκέφαλο και φέρουμε την άκρη του ηλεκτροδίου κοντά στο σώμα του κυττάρου, θα παρατηρηθεί αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα. Αυτά ονομάζονται αιχμές και συμβαίνουν σε διάστημα περίπου ενός χιλιοστού του δευτερολέπτου. Το κύτταρο έχει μια γρήγορη αλλαγή στην ηλεκτρική του κατάσταση όπως στο γράφημα όπου καταγράφεται η ηλεκτρική δραστηριότητα από την άκρη ενός ηλεκτροδίου (βλ. εικόνα 2).



Εικόνα 1.
Ο Matthew Nogle οδηγεί έναν κέρσορα σε μια οθόνη χρησιμοποιώντας μόνο τη σκέψη του.



Εικόνα 2. Ένα νευρικό κύτταρο και το δυναμικό ενέργειας (action potential) ή αιχμή (spike)

Η περιοχή M1 του εγκεφάλου έχει μια προσεγγιστική σωματοτοπία, είναι χαρτογραφημένη σύμφωνα με διαφορετικά μέρη του σώματος. Δεν είναι ακριβής, αλλά προσεγγιστικά υπάρχει μια περιοχή στόχευσης, διότι όταν σκέφτεσαι να κινείς τον κέρσορα για να ελέγξεις έναν υπολογιστή, αυτό που κάνεις είναι να κινείς το χέρι σου. Αυτή η περιοχή είναι αρκετά προσβάσιμη. Τυχάνει να είναι στην επιφάνεια του φλοιού, οπότε η εγχείριση της εμφύτευσης είναι αρκετά απλή.

Μία υπόθεση είναι ότι για να χτίσεις ένα τεχνητό κινητικό σύστημα θα ήταν πιο φυσικό να καταγράψεις από μια περιοχή του εγκεφάλου που έχει να κάνει με την κίνηση, στη φυσική της έννοια. Κάτι άλλο που είναι γνωστό εδώ και αρκετό καιρό είναι ότι αυτή η περιοχή σχετίζεται με την κίνηση του χεριού. Στους παράλυτους ασθενείς, το υπόλοιπο μέρος του εγκεφάλου τους είναι ακόμη ενεργό για να υλοποιούν πράγματα. Συνεπώς, αν στην εγχείρηση κάτι πάει στραβά, υπάρχει ενδεχόμενο να καταστρέψεις κάποια ικανότητα που ήδη έχουν, αφού η επέμβαση γίνεται σε άλλη περιοχή.

Για την καταγραφή σημάτων από τον εγκεφαλο, αιχμών ή ενεργών δυναμικών χρησιμοποιούμε μια πολύ μικρή στιβάδα μικροηλεκτροδίων, στο μέγεθος ενός αμερικανικού σεντ (βλ. εικόνα 3). Καθένα από αυτά τα νευροηλεκτρόδια είναι κατασκευασμένο από σιλικόνη, οι άκρες από πλάτινα, και είναι μονωμένο ώστε να σχηματίζει ιδανικό ηλεκτρόδιο καταγραφής.

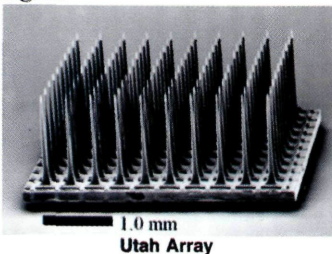
Υπάρχουν μερικά καλώδια στο πίσω μέρος του, τα οποία θα οδηγηθούν σε ένα βύσμα που θα βιδωθεί στο κρανίο. Αποτελεί μια πολύ μικρή εγχείριση εγκεφάλου με πολύ μικρό κίνδυνο. Βέβαια, αυτή η μικρή συσκευή προεξέχει από το κεφάλι. Δεν είναι αισθητικά όμορφο αλλά κάποιοι χειρουργοί απομονώνουν την περιοχή της εμφύτευσης.

Επομένως καταγράφεται η ηλεκτρική δραστηριότητα των κυττάρων: στην προκειμένη περίπτωση δύο διαφορετικά κύτταρα, το ένα με μεγάλη κυματομορφή και το άλλο με μικρότερη. Είναι ένα δείγμα από όλα τα είδη των κυττάρων που μπορούν να καταγραφούν. Καθένα από αυτά είναι μια μεγέθυνση του ενεργού δυναμικού ή αιχμής και μπορούμε να καταγράψουμε δεκάδες ή εκατοντάδες κύτταρα από μια σπιβάδα εκατό ηλεκτροδίων.

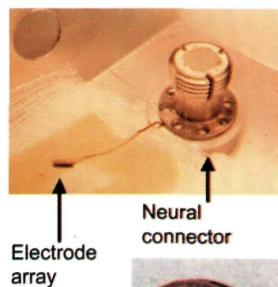
Μερικές φορές παίρνουμε πολλαπλά κύτταρα ανά ηλεκτρόδιο και μερικές φορές κανένα. Ο όγκος των δεδομένων προς επεξεργασία είναι μεγάλος. Το βιβλίο *Αιχμές (Spikes)* δίνει μια πολύ λεπτομερή μαθηματική αντιμετώπιση του τι μπορεί να σημαίνουν όλα τα δεδομένα. Χαρακτηρίζει τις αιχμές γλώσσα του εγκεφάλου.

Επανερχόμαστε στην έννοια της μετάφρασης ενός κώδικα ώστε να καταλάβουμε τι σκέφτεται ο εγκέφαλος. Πώς γίνεται αυτό; Πώς περνάμε από τις αιχ-

Bionic Technologies:

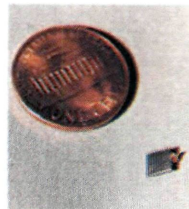


100 electrodes,
400μm separation
4x4 mm



Electrode array

Neural connector



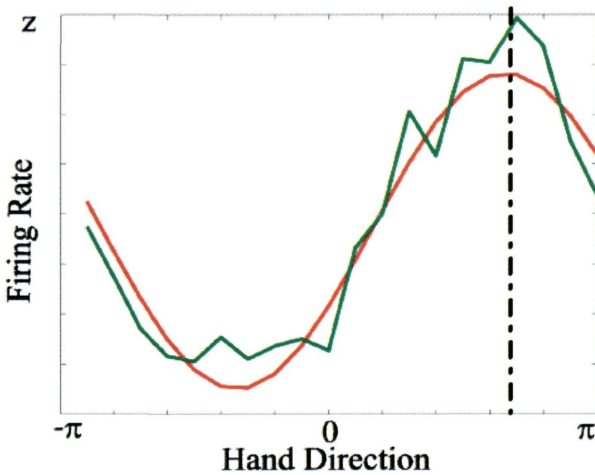
Εικόνα 3.
Σπιβάδα
ηλεκτροδίων
καταγραφής
σημάτων από
νευρικά
κύτταρα.

μές στην κίνηση; Οι αιχμές είναι σαν άσοι, ενώ οι μη αιχμές είναι σαν μηδενικά. Παρόλο που άσοι και μηδενικά αποτελούν το εσωτερικό ενός υπολογιστή, προκύπτει ότι ο κώδικας είναι πολύ διαφορετικός από αυτόν ενός υπολογιστή.

Για να τον μεταφράσουμε ανατρέχουμε στη δεκαετία του '80, σε μια εργασία του Γεωργόπουλου και των συνεργατών του, οι οποίοι έκαναν έρευνες σε μαϊμούδες. Τις εκπαίδευσαν να κινούν με ένα χειριστήριο τον κέρσορα στην οθόνη ενός υπολογιστή από μια θέση, σε έναν από τους οκτώ περιφερειακούς στόχους τοποθετημένους πάνω σε κύκλο. Τους έδειχναν τον στόχο και κουνούσαν το χέρι τους προς αυτόν ώστε να λάβουν μια επιβράβευση. Ο Γεωργόπουλος, ο Andy Schwartz και άλλοι κατέγραφαν σήματα από τον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια αυτού του πειράματος. Οι παρατηρήσεις αναφέρονται παρακάτω: Η μαϊμού μπορούσε να κινηθεί προς οκτώ διευθύνσεις από 0, σε 90, σε 180 μοίρες κ.λπ. Κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ένα πείραμα όπου η μαϊμού κινήθηκε στη συγκεκριμένη διεύθυνση. Κάθε τελεία αντιστοιχεί στη χρονική στιγμή όπου ένα κύτταρο παρουσιάζει αιχμή στο σήμα του. Κι αυτό που παρατηρείται είναι ότι σε κάθε πείραμα, όταν η μαϊμού κουνούσε το χέρι προς τα αριστερά, τα κύτταρα παρουσίαζαν αιχμή στο σήμα τους πιο συχνά. Όταν κουνούσε το χέρι της προς τα δεξιά, όχι μόνο δεν υπήρχε αιχμή στο σήμα, αλλά έδινε την εντύπωση ότι αδρανοποιούνταν.

Στους ενδιαμέσους στόχους υπήρχαν αιχμές στο σήμα αλλά όχι αρκετές.

Επομένως δύο ιδέες προέκυψαν: 1) Υπάρχει μια προτιμώμενη διεύθυνση, το κύτταρο αυτό προτιμά την κίνηση προς τα αριστερά ή καλύτερα είναι υπεύθυνο για την κίνηση προς τα αριστερά. Σε αυτή την περίπτωση έχει να κάνει με τη διεύθυνση της κίνησης του χεριού στο επίπεδο. 2) Το ακριβές πρότυπο των αιχμών δεν φαίνεται να είναι παίζει ρόλο στη συγκεκριμένη περίπτωση. Είναι ελάχιστα διαφορετικά. Είναι όλα με ακρίβεια ευθυγραμμισμένα στην ίδια χρονική στιγμή. Επομένως δεν είναι σαν ένας κώδικας υπολογιστή. Εδώ αυτό που φαίνεται να παίζει ρόλο είναι ο αριθμός των άσων στη μονάδα του χρόνου, επομένως η συχνότητα των αιχμών του συγκεκριμένου κυττάρου. Αυτό οδηγεί στο γεγονός ότι μπορεί κάποιος να περιγράψει αυτή τη συμπεριφορά με μια πολύ απλή μαθηματική συνάρτηση.



Εικόνα 4. Σχέση διεύθυνσης κίνησης και συχνότητας αιχμών

Επομένως, αυτό που έκαναν ο Γεωργόπουλος και οι συνεργάτες του, σε αυτή την περίπτωση, ήταν να σχεδιάσουν τις 0 έως 360 μοίρες στον έναν άξονα και τη συχνότητα των αιχμών των κυτάρων στον άλλο. Προέκυψε μια λεία καμπύλη, η οποία αντιστοιχεί σε μια συνάρτηση συνημιτόνου. Κάθε κύτταρο το οποίο ερεύνησαν είχε διαφορετικό συντονισμό σε σχέση με τη διεύθυνση της κίνησης (βλ. εικόνα 4). Έτσι γεννήθηκε η ιδέα για έναν πληθυσμιακό κώδικα. Όταν υπάρχει ένας πληθυσμός από κύτταρα, κάθε καμπύλη κάνει κάτι ελάχιστα διαφορετικό από τις άλλες, συντονισμένη σε διαφορετική διεύθυνση, και έπειτα ο συνδυασμός αυτών των καμπυλών και των συχνοτήτων στις οποίες παρουσιάζονται αιχμές εξηγεί πώς συμβαίνει η κίνηση.

Προκύπτει ότι τα συμπεράσματα ήταν μερικώς ορθά, ωστόσο ήταν πιο πολύπλοκο από το παραπάνω. Τα κύτταρα επιπρόσθετα ανταποκρίνονται στην ταχύτητα με την οποία κινείται το χέρι και είναι ελάχιστα συντονισμένα στη θέση του χεριού στον χώρο και στην ταχύτητα κ.ο.κ. Η βασική ιδέα όμως ισχύει. Αυτό που μπορούμε είναι να κατασκευάσουμε ένα πολύ απλό μαθηματικό μοντέλο το οποίο να λέει ότι η συχνότητα των αιχμών του κάθε κυτάρου είναι μια συνάρτηση συνημιτόνου, μια συνάρτηση της ταχύτητας του χεριού και όχι μόνο της διεύθυνσης, αλλά της διεύθυνσης και της ταχύτητας.

Συνεπώς, αν έχουμε ένα μαθηματικό μοντέλο το οποίο περιγράφει πώς ο εγκέφαλος κωδικοποιεί αυτή την πληροφορία σε συχνότητα αιχμών των κυττάρων, πώς τελικά μπορούμε να το αποκωδικοποιήσουμε; Έχουμε μια πολύ βασική μαθηματική μεθοδολογία που λέγεται *bayesian inference*, βάσει της οποίας η ταχύτητα του χεριού δεδομένου ενός ιστορικού από συχνότητες αιχμών που καταγράφουμε από τον εγκέφαλο μπορεί να υπολογιστεί. Η βασική ιδέα είναι η απλοποίηση του προβλήματος σε ένα γινόμενο δύο απλούστερων κατανομών πιθανότητας και μετά στην εφαρμογή μιας μεθοδολογίας συμπεράσματος πιθανότητας.

Αναζητούμε την κίνηση η οποία είναι πιο πιθανή να συμβεί, δεδομένης της συχνότητας αιχμών που παρατηρούνται στον εγκέφαλο. Και προκύπτει ότι μπορεί κάποιος να το διαμορφώσει με απλούστερο τρόπο, ο οποίος είναι πιο προσεγγιστικός αλλά καταλήγει σε μια πολύ αποτελεσματική μέθοδο. Αυτό ήταν γνωστό στη δεκαετία του '50, το φίλτρο Kalman, και μπορεί να υλοποιηθεί σε πραγματικό χρόνο. Το θέμα είναι να γνωρίζουμε τη διεύθυνση κίνησης του χεριού της μαϊμούς. Ο Γεωργόπουλος την ήξερε επίσης καθώς και τη συχνότητα των αιχμών στο σήμα.

Όταν έχουμε ένα παράλυτο άτομο, δεν μπορούμε να παρατηρήσουμε την κίνηση. Επομένως πρέπει να του ζητήσουμε να φανταστεί την κίνηση. Χρησιμοποιήσαμε λοιπόν την ιδέα του Γεωργόπουλου, δείχνοντας όμως στον άνθρωπο μια οθόνη υπολογιστή στην οποία υπήρχε ένα αριθμός από στόχους, τοποθετημένους σε περιφέρεια κύκλου. Το έργο του ήταν να φανταστεί ότι κινεί τον κέρσορα από το κέντρο προς έναν στόχο στην περιφέρεια. Στη διάρκεια καταγράψαμε τη νευρική δραστηριότητα χρησιμοποιώντας τη σιβάδα των ηλεκτροδίων έχοντας δε την κίνηση που φανταζόταν, κατασκευάσαμε το μαθηματικό μοντέλο. Δεδομένου αυτού μπορούμε να αντιμετωπίσουμε το πρόβλημα της αποκωδικοποίησης. Για παράδειγμα, ο Matthew είχε χτυπήσει στον λαιμό στην παρέλαση της 4ης Ιουλίου και η σπονδυλική στήλη του είχε ολοκληρωτικά θρυμματιστεί στην περιοχή C4. Αυτό τον άφησε τετραπληγικό και με αναπνευστήρα, ήταν όμως ικανός να μιλήσει και θαρραλέος ώστε να ενταχθεί στην έρευνα.

Πέραν του πειράματος με την κίνηση του κέρσορα η εταιρεία Cyberkinetics έκανε και άλλο πείραμα. Του ζήτησαν να ανοιγοκλείσει ένα ρομποτικό χέρι και βραχίονα. Πολλοί από τους παράλυτους ασθενείς έχουν δυσκολία να φανταστούν την κίνηση. Αν σηκώσεις τον δικό τους βραχίονα είναι ευκολότερο γι' αυτούς. Το να κοιτούν κάτι φυσικό σαν το δικό τους σώμα μπορεί να είναι ευκολότερο και προτείνει μελλοντικές κατευθύνσεις.

Αυτό που συμβαίνει είναι ότι παίρνουμε κάποιον του οποίου ο φλοιός είναι ακόμη ενεργός, ενώ όλα κάτω από αυτόν δεν χρησιμοποιούνται πια, του δίνουμε ένα τεχνητό κινητικό σύστημα, στο οποίο τα πάντα κάτω από τον φλοιό αναπαριστώνται από λογισμικό. Κατ' αυτό τον τρόπο μπορείς να αλλάξεις το κινητικό σύστημα.

Αυτό μπορεί να γίνει με τρόπο ώστε να καταλάβουμε ποιο είναι το σωστό κινητικό σύστημα για ένα άτομο, ποιο είναι το σωστό μαθηματικό μοντέλο. Σε ένα άλλο διάγραμμα, από διαφορετικό ασθενή χρησιμοποιείται ο ίδιος αλγόριθμος για την αποκωδικοποίηση του εγκεφάλου του. Αυτός ο αλγόριθμος υποθέτει ότι η θέση του κέρσορα είναι συνάρτηση της συχνότητας των αιχμών των κυττάρων και της προηγούμενης θέσης του κέρσορα. Αυτό είναι ένα σενάριο κίνησης από το κέντρο προς τα έξω, και αυτή είναι η κίνηση του κέρσορα. Μπορεί να τον κινήσει αλλά η τροχιά δεν είναι λεία. Υπάρχουν περίπου 180 κύτταρα. Μπορούμε να αλλάξουμε την εξίσωση και να κοιτάξουμε για την ταχύτητα του κέρσορα ως συνάρτησης της συχνότητας των αιχμών των κυττάρων, και κάποιων προηγούμενων τιμών της ταχύτητας του κέρσορα. Μόλις αλλάξουμε το κινητικό σύστημα παίρνουμε δραματικά καλύτερα είδη κίνησης.

Ο αριθμός των κυττάρων αλλάζει κατά τη διάρκεια του χρόνου και αυτό είναι κάτι που απομένει να ερευνηθεί: πώς δηλαδή μπορείς να έχεις έναν μεγάλο και σταθερό πληθυσμό κυττάρων επί πολλά χρόνια. Στην παρούσα φάση ασθενείς έχουν υποβληθεί σε εμφύτευση για μέχρι και 19 μήνες με καταγράψιμη κυτταρική δραστηριότητα αλλά υπάρχει μείωση της ποιότητας του σήματος όσο περνάει ο χρόνος.

Στην πραγματικότητα σήμερα ο νευρωνικός έλεγχος μιας εξωτερικής συσκευής, όπως ένας κέρσορας υπολογιστή, αποτελεί σπουδαίο εγχείρημα. Με αυτό το επίπεδο ελέγχου υπάρχει πληθώρα πραγμάτων που μπορεί κάποιος να κάνει. Μπορεί, για παράδειγμα, κάποιος να ελέγχει πολλά είδη εμπορικών μέσων διασύνδεσης, όπως το σύστημα Rawtalk, το οποίο είναι ήδη διαθέσιμο για τα άτομα με ειδικές ανάγκες. Πολλοί έχουν χτίσει ποικίλα μέσα διασύνδεσης πάνω στο Rawtalk για τον έλεγχο πραγμάτων, όπως αναπηρικές καρέκλες, και με αυτό το είδος ελέγχου μπορεί κάποιος να κινήσει την αναπηρική καρέκλα μπροστά-πίσω ή δεξιά-αριστερά. Η εταιρεία Cyberkinetics έχει ήδη παρουσιάσει την ικανότητα των ασθενών της να κάνουν κάτι τέτοιο.

Δεν είναι ακόμα αρκετά πεπεισμένοι ώστε να βάλουν τους ασθενείς τους σε μια αναπηρική καρέκλα, αλλά αυτό πρόκειται να γίνει στο μέλλον. Επομένως γενικά ολόκληρο το θέμα της επιδιόρθωσης του εγκεφάλου με ηλεκτρονικά μέσα είναι πλουσιότερο από αυτά που αναφέρθηκαν. Αν και αρκετά διαφορετικό θέμα αλλά ίσως το πιο σύνθετο μέσο διασύνδεσης μηχανής-εγκεφάλου, είναι το εμφύτευμα του ακουστικού κοχλίου του αφιού. Η ιδέα του ακουστικού κοχλίου έχει πολλές ομοιότητες. Πρόκειται για μεγάλη σιβάδα από ηλεκτρόδια η οποία τοποθετείται στον κοχλία, στον οποίο διεγείρει κύτταρα που στέλνουν ακουστικά σήματα στον εγκέφαλο.

Υπάρχει ένα εξωτερικός επεξεργαστής ο οποίος μεταδίδει τα δεδομένα ασύρματα διαμέσου του κρανίου σε ένα εμφύτευμα στο κεφάλι. Επιπλέον, μια άλλη πρωτοποριακή τεχνολογία έχει αναπτυχθεί εκτενώς στο Πανεπιστήμιο Case Western και ονομάζεται λειτουργική ηλεκτρική διέγερση. Πρόκειται για εμφύτευση ηλεκτροδίων στους μύες, ενώ μερικές φορές χρησιμοποιούνται και στα νεύρα. Μια σειρά από λειτουργίες στέλνουν ηλεκτρικούς παλμούς στους μύες ή στα νεύρα, κάνοντας τους να συστέλλονται, συνεπώς παράλυτοι άνθρωποι κινούνται και πάλι. Δεν έχουν αίσθηση της κίνησης, αλλά μπορούν να σηκώσουν το χέρι τους, να πιάσουν ένα ποτήρι ακόμα και να σταθούν όρθιοι. Οι παράλυτοι άνθρωποι συνήθως έχουν τέλεια χρησιμοποιήσιμα σώματα και μόνο η σύνδεση μεταξύ του εγκεφάλου και του σώματος είναι σπασμένη. Αν επαναδραστηριοποιήσουμε αυτή τη σύνδεση δίνοντάς τους ένα νέο ηλεκτρικό

σύστημα για να ελέγχουν τα σώματά τους, θα ήταν μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία. Υπάρχει βέβαια και η βαθεία διέγερση εγκεφάλου. Πρόκειται για μια αρκετά γνωστή τεχνική στην οποία ένα μακρύ ηλεκτρόδιο εμφυτεύεται βαθιά στον εγκέφαλο.

Οι άκρες των ηλεκτροδίων διεγείρουν τον νευρικό ιστό, και κατ' επέκταση κάποια κύτταρα στον εγκέφαλο. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται εκτενώς για τη θεραπεία της νόσου Parkinson, κάποιων ειδών τρέμουλου, και πειραματικά για τη θεραπεία της επιληψίας και του σύνδρομου ανήσυχων κάτω άκρων. Ο μηχανισμός εμφυτεύεται στον εγκέφαλο, αλλά συμπληρώνεται με ένα πακέτο στη μέση, με μια μπαταρία και μια συσκευή διέγερσης, η οποία μπορεί να προγραμματιστεί έξω από το σώμα, και ο ασθενής να την ενεργοποιήσει ή να την απενεργοποιήσει χρησιμοποιώντας τον διακόπτη που υπάρχει στο ύψος της μέσης.

Αυτό είναι αρκετά σημαντικό για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται πια σε φάρμακα, αφού αυτός ο διεγέρτης αλλάζει δραματικά τα συμπτώματα της νόσου Parkinson, την ανικανότητα εκκίνησης της κίνησης και το τρέμουλο. Η αλλαγή είναι άμεση και δραματική. Υπάρχουν περίπου 35.000 εμφυτεύματα παγκοσμίως για τη διέγερση του εγκεφάλου και ο αριθμός εξακολουθεί να αυξάνεται.

Οι εφαρμογές αυτής της τεχνολογίας διευρύνονται. Μήπως χρησιμοποιούνται υπολογιστικές και ηλεκτρικές μέθοδοι για την επιδιόρθωση ψυχιατρικών διαταραχών; Αναμφισβήτητο η φαρμακευτική θεραπεία είναι η πιο συνήθης τεχνική και απευθύνεται σε μεγάλο πληθυσμό ατόμων, επηρεάζοντας και άλλα.

Κάποιοι λαμβάνει PROSAK και αυτό επιδρά σε όλα τα κύτταρα στον εγκέφαλο του, ενώ το πρόβλημα του ίσως οφείλεται σε μερικά μόνο κύτταρα. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στα φάρμακα. Η θεραπεία εθιστικών ηλεκτροδίων σταμάτησε να χρησιμοποιείται, αν και ήταν σημαντική για ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε φάρμακα. Μια ολική λύση που παρέχει ηλεκτρική διέγερση σε ολόκληρο τον εγκέφαλο σε αντίθεση με τα κύτταρα που ενδέχεται να προκαλούν το πρόβλημα μπορεί να έχει πολλές παρενέργειες, ειδικότερα αμνησία και άλλα προβλήματα μνήμης.

Επιπλέον, χρησιμοποιούνται τεχνικές εγχείρισης εγκεφάλου για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και της ψυχαναγκαστικής εθιστικής δυσλειτουργίας, οι οποίες είναι ανθεκτικές σε άλλες θεραπείες. Επομένως, όταν ένας πληθυσμός κυττάρων έχει πρόβλημα, αφού διαγνωστεί, θα πρέπει να εισαχθούν συσκευές καταγραφής ή διέγερσης και οι δύο, ώστε να αλλάξει ο τρόπος που ο πληθυσμός των κυττάρων συμπεριφέρεται.

Πρέπει να παρέμβουμε στη συμπεριφορά του, είτε να το εκτρέψουμε και να το αλλάξουμε σε κάποιον βαθμό. Μερικοί συνάδελφοι στο Brown είναι πρωτοπόροι στη χρήση διέγερσης εγκεφάλου για την ψυχαναγκαστική εθιστική δυσλειτουργία με αξιοθαύμαστα αποτελέσματα. Έχουν, επίσης, επεκτείνει τη χρήση της θεραπείας στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Άλλες ομάδες ασχολούνται με την ημικρανία και τις διαταραχές του ύπνου. Εν γένει, εισερχόμαστε σε μια νέα εποχή αντιμετώπισης προβλημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος με νέες τεχνολογίες.

Αντί να στοχεύουμε σε όλα τα κύτταρα στον εγκέφαλο, η ελπίδα είναι ότι θα έχουμε αρκετά εντοπισμένες διαδικασίες οι οποίες στην ουσία θα επιδιορθώνουν τη βλάβη. Είναι ενδιαφέρον ότι κανένας δεν καταλαβαίνει ουσιαστικά πώς αυτό δουλεύει. Αυτά τα ηλεκτρόδια εισέρχονται στον εγκέφαλο και αντί να καταγράφουν, διεγείρουν ένα πλήθος κυττάρων, αλλά ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος. Υπάρχουν πολλά ενδιαφέροντα ερωτήματα όταν κάποιος αρχίζει να το κάνει αυτό.

Στην περίπτωση μιας γυναίκας με Σύνδρομο Τουρέτ, η οποία ήταν καλλιτέχνης, έδωσαν έναν διεγέρτη. Η γυναίκα δήλωσε ότι ήταν πιο δημιουργική όταν ο διεγέρτης ήταν ενεργοποιημένος. Αυτό γέννησε έναν αριθμό από ηθικά ζητήματα στον τομέα, με την έννοια ότι όταν διορθώνεις κατεστραμμένα μέρη του εγκεφάλου ενδέχεται να καταλήξει στην επαύξηση κάποιων φυσικών χαρακτηριστικών. Αυτό είναι σίγουρα κάτι που πρέπει να σκεφτούμε.

Επομένως τι επιφυλάσσει το μέλλον; Θα έχετε έναν επεξεργαστή INTEL μέσα στο κεφάλι σας; Πιθανώς όχι αν είστε υγιείς. Θα ήθελα να το αντιπαραθέσω με το σημείο στο οποίο είμαστε τώρα με το νευροπροσθετικό πρόγραμμα, και

αυτή είναι η αιχμή της τεχνολογίας σήμερα. Είναι νωρίς, είναι η πρώτη καταγραφή με σπιβάδα πολλαπλών ηλεκτροδίων σε ανθρώπους και όλο το λογισμικό είναι εξωτερικό εκτός από τα ηλεκτρόδια τα ίδια. Επιπλέον εφαρμόζεται σε έναν ασθενή σε νοσοκομειακό χώρο. Το 1950, ο πρώτος ηλεκτρονικός βηματοδότης που αναπτύχθηκε στον κόσμο έμοιαζε με αυτό. Σήμερα ο βηματοδότης εμφυτεύεται, διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα και είναι μια συνήθης διαδικασία. Παλιά υπήρχαν καλώδια τα οποία έβγαιναν από το στήθος και συνδέονταν με μια συσκευή αρκετά όμοια με την οθόνη ενός μικρού παλμογράφου. Σήμερα, ο βηματοδότης είναι μικροσκοπικός και εμφυτεύεται σε σύνθητες σημείο.

Επομένως, μπορεί κανείς να σκεφτεί ότι βρισκόμαστε σε πρώιμα στάδια σε αυτό τον τομέα, και άρα μπορεί να έχουμε παρόμοια εξέλιξη σαν αυτή του τεχνητού βηματοδότη. Στο Brown, μια ομάδα με επικεφαλής τον Arto Nurmikko, έναν από τους συναδέλφους μου στον τομέα της μηχανικής, δουλεύει εκεί με τον Bill Patterson, με στόχο την ανάπτυξη μιας πλήρους εμφυτευμένης συσκευής. Η ιδέα αντιτίθεται στην λογική μιας απλής σπιβάδας αισθητήρων στον εγκέφαλο. Υπάρχει ένα υλιστικό υπολογισμού το οποίο εκτελεί κάποια επεξεργασία σήματος, η οποία στέλνει ψηφιακά σήματα σε ένα καλώδιο οπτικής ίνας μέσα στο σώμα, στο στήθος, όπου η πληροφορία επεξεργάζεται και στέλνεται έξω ασύρματα.

Μόλις διαθέτουμε αυτό το είδος συσκευής, και υποπεύομαι ότι στα επόμενα δύο χρόνια θα έχουμε την τεχνολογία για να το επιτύχουμε, θα γίνει μια πολύ πιο πρακτική εγχείριση. Στην δική μας ομάδα κοιτάμε πέρα από τον έλεγχο του κέρσορα, σε πιο πολύπλοκα πράγματα φυσικών συσκευών στον κόσμο, για παράδειγμα ρομποτικά χέρια και βραχιόνες, προσδοκώντας να δώσουμε στους ανθρώπους την ικανότητα να ξεπεράσουν προβλήματα της καθημερινής ζωής, να πιάνουν αντικείμενα, να χτενίζουν τα μαλλιά τους, να βουρτσίζουν τα δόντια τους, να τρέφονται μόνοι τους και να γίνουν περισσότερο αυτοεξυπηρετούμενοι.

Γίνεται, επίσης, μια ιδιαίτερη προσπάθεια στις ΗΠΑ· μερικώς επειδή υπάρχουν τόσοι πολλοί Αμερικάνοι στρατιώτες που γυρίζουν από το Ιράκ έχοντας

χάσει άκρα. Προσπαθούν να αναπτυχθεί μια νέα γενιά από προσθετικά άκρα τα οποία θα ενσωματώνονται στο οστό και θα έχουν έναν μαλακό ιστό ο οποίος επίσης θα ενσωματώνεται. Στη συνέχεια αυτές οι συσκευές θα ελέγχονται είτε από ηλεκτρόδια με καταγραφή από τα περιφερικά νεύρα είτε με καταγραφή ηλεκτροδίων από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Ακόμη δεν είναι σίγουρο ποια μέθοδος θα λειτουργήσει. Κάτι για το οποίο δεν μίλησα σήμερα, αλλά πάνω στο οποίο εργάζονται πολλοί. Δεν συμβαίνει στο Brown, παρόλο που θα ήθελα να γίνεται, αλλά αφορά τον σχεδιασμό οπτικής πρόσθεσης για τους ανθρώπους με σοβαρή οπτική βλάβη, και υπάρχουν τρία διαφορετικά είδη οπτικής πρόσθεσης σε ανάπτυξη αυτή τη στιγμή. Ένα από αυτά, από το Πανεπιστήμιο John Hopkins και τώρα στο USE, χρησιμοποιεί ηλεκτρόδια στον αμφιβληστροειδή για διέγερση στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, και στη συνέχεια χρησιμοποιεί την υπόλοιπη διαδρομή της όρασης όπως είναι τώρα. Υπάρχουν επίσης ομάδες που δουλεύουν στην απευθείας διέγερση του οπτικού φλοιού, καθώς και ομάδες που δουλεύουν στη διέγερση του οπτικού νεύρου. Μια ομάδα που εργάζεται στη διέγερση του πλευρικού οπτικού νεύρωνα, ο οποίος είναι δύσκολο προσβάσιμος αλλά υπάρχει πολλή δουλειά σε εκείνο το μέρος. Τέλος, η ομάδα μας και κάποιες άλλες ομάδες, μερικές από τις οποίες ανέφερα εδώ, αναπτύσσει αυτά που θα ήθελα να σκέφτομαι ως βιολογικά ενσωματωμένα συστήματα.

Αυτά είναι υβριδικά, δεν είναι όλα υπολογιστές, δεν είναι όλα ανθρώπινα, αλλά ένας συνδυασμός. Έχουμε ήδη παρουσιάσει τη δυνατότητα διασύνδεσης με τη χρήση οδήγησης και κλικ για τετραπληγικούς. Υπάρχει ακόμα πολλή δουλειά να γίνει πριν να βρεθεί μια πραγματικά πρακτική συσκευή που θα θέλατε να σας εμφυτευτεί σε περίπτωση που ήσασταν σε μια τέτοια κατάσταση. Αλλά αυτή η δουλειά ανοίγει όλες εκείνες τις ενδιαφέρουσες ευκαιρίες για την έρευνα της απεικόνισης και της επεξεργασίας πληροφοριών από τον εγκέφαλο. Έχουμε την ικανότητα να κοιτάξουμε στον ανθρώπινο εγκέφαλο όσο μαθαίνει να προσαρμόζεται σε ένα νέο κινητικό σύστημα, και πιστεύω, γενικότερα ελπίζω, ότι σας έδωσα μια γεύση από αυτό τον τομέα, ο οποίος πιστεύω

ότι υπόσχεται ένα νέο μοντέλο για τη θεραπεία ασθενειών και τραυματισμών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Και τελειώνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Gerhard Friehs, έναν νευροχειρουργό που δουλεύει σε αυτό. Επίσης, πληθώρα συνεργατών στο Brown και στην εταιρεία Cyberkinetics καθώς και πολλούς χορηγούς για την μεγάλη οικονομική τους υποστήριξη.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ
ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΩΝ
ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Μαγδαληνή Τσολάκη

Ιωάννης Βέργαδος

Δαμιανός Σακκάς

Alzheimer: Νέες διαστάσεις στην προσέγγιση της νόσου

Μαγδαληνή Τσολάκη, MD, PhD

*Νευρολόγος-Ψυχίατρος, Θεολόγος,
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Α.Π.Θ.*

Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Νόσου Alzheimer

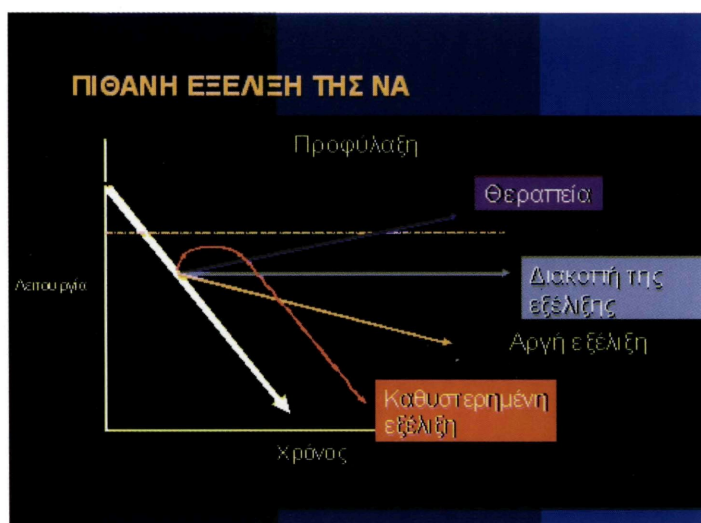
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εχουν περάσει 100 χρόνια από τότε που μια ομάδα ψυχιάτρων στη Γερμανία εντόπισαν και περιέγραψαν παθολογικές εναποθέσεις πρωτεϊνών στον εγκέφαλο, οι οποίες καθορίζουν τα πιο συνήθη νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Γενετικές μελέτες έδειξαν ότι δυσλειτουργία του β-αμυλοειδούς ή της τ-πρωτεΐνης είναι επαρκείς να προκαλέσουν άνοια. Σήμερα πάσχουν πάνω από 20 εκατομμύρια από τη νόσο Alzheimer, η οποία αποτελεί το πιο συχνό νευροεκφυλιστικό νόσημα. Εντοπίστηκαν μεταλλάξεις που είναι υπεύθυνες για τη νόσο, όπως επίσης και προδιαθεσικά γονίδια. Έχουν εγκριθεί μέχρι σήμερα 5 φάρμακα και ερευνώνται πάνω από 200. Σκοπός τους είναι να εμποδίσουν την εναπόθεση του β-αμυλοειδούς, την υπερφωσφορύλωση της τ-πρωτεΐνης και την τοξικότητα της ΑΡΟΕ ε4. Σε όλο τον κόσμο γίνεται προσπάθεια στήριξης των οικογενειών των πασχόντων. Η Διεθνής Εταιρεία Νόσου Alzheimer, η Alzheimer Europe, καθώς και η Ελληνική Εταιρεία Νόσου Alzheimer προσπαθούν να στηρίξουν τους ασθενείς και τους περιθάλποντες με διάφορους τρόπους. Η Γραμμή Βοήθειας είναι στο 2310 90 9000.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι γνωστό ότι ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από νοντικές διαταραχές και άνοια αυξάνεται συνεχώς –υπολογίζεται το 2040¹ ο αριθμός των ασθενών με άνοια να πλησιάσει τα 80 εκατομμύρια– και οι γιατροί θα βρεθούν μπροστά σε αυτό το φαινόμενο χωρίς να έχουν τη δυνατότητα να θέσουν με ακρίβεια τη διάγνωση. Στην Ελλάδα σήμερα πάσχουν περίπου 140 χιλιάδες, και υπολογίζεται ότι το 2040 ο αριθμός αυτός θα φτάσει τις 560 χιλιάδες. Επομένως, πρέπει να υπάρξει επιστημονική και κοινωνική προετοιμασία για την αντιμετώπιση αυτής της μάστιγας.

Ίσως βέβαια μέχρι τότε, η προφύλαξη, η καθυστέρηση στην εξέλιξη ή η διακοπή της εξέλιξης ή ακόμη και η θεραπεία της άνοιας, και ιδιαίτερα της άνοιας τύπου Alzheimer (Νόσος Alzheimer, ΝΑ), να είναι επιστημονική πραγματικότητα (εικόνα 1).



Εικόνα 1

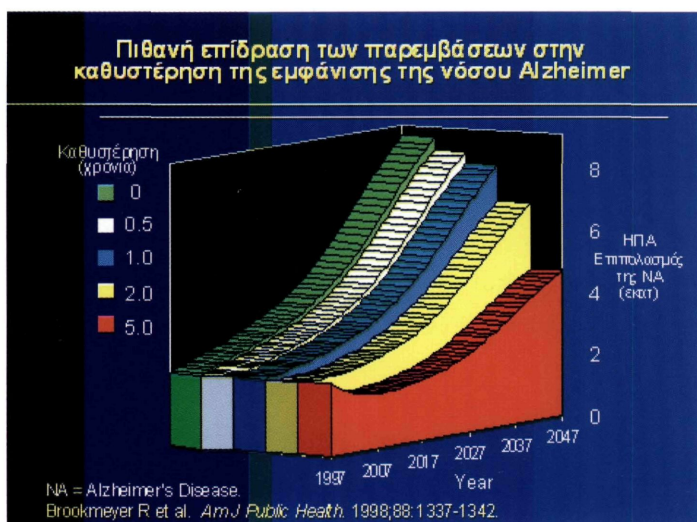
ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η προφύλαξη σήμερα θεωρείται ότι μπορεί να επιτευχθεί. Η αντιμετώπιση των αγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η χοληστερίνη, ο σακχαρώδης

διαβήτης, η υπέρταση, η αυξημένη ομοκυστεΐνη και η παχυσαρκία, μπορεί να ελαττώσει, ακόμη και κατά 50%, τον αριθμό των ασθενών που πάσχουν από άνοια. Επίσης, η αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους, και η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού μπορεί να συμβάλουν στην καθυστέρηση της εμφάνισης της άνοιας. Έχει βρεθεί, ακόμη, ότι στην προφύλαξη από την άνοια μπορούν να μας βοηθήσουν και ο τρόπος διατροφής, όπως είναι η διατροφή με ψάρια, ξηρούς καρπούς, φρούτα και λαχανικά, η προσθήκη βιταμινών: Ε, C, Β/ φολικού, η γυμναστική, η νοητική άσκηση και η ελάτπωση του στρες με κοινωνική στήριξη.²

Εάν καταφέρουμε να παρατείνουμε την εμφάνιση της άνοιας κατά πέντε μόνο χρόνια ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από άνοια θα παραμείνει ο ίδιος τα επόμενα 40 χρόνια (εικόνα 2).

Παρ' όλη την πρόοδο στην κατανόηση της νόσου, η πρώιμη διάγνωση και η διαφορική διάγνωση της ΝΑ, που είναι και η συχνότερη αιτία της άνοιας, παραμένει πρόβλημα. Σύμφωνα με τα γενικώς αποδεκτά διεθνή κριτήρια ICD-10, DSM-IV και NINCDS-ADRDA, η διάγνωση οποιασδήποτε μορφής άνοιας γίνεται κλινικά, όταν έχουν ήδη περάσει 10 χρόνια από την έναρξη των εκφυλιστι-



Εικόνα 2

κών αλλοιώσεων στον εγκέφαλο του ασθενή, διότι απαραίτητη κλινική προϋπόθεση για τη διάγνωση είναι είτε να συνυπάρχουν διαταραχές και σε άλλες νοητικές λειτουργίες, εκτός από τη μνήμη, είτε να έχουν αρχίσει οι δυσκολίες στην καθημερινή δραστηριότητα ή την κοινωνική ζωή του ατόμου. Σε μέλη οικογενειών με νόσο Alzheimer έχουν γίνει κυρίως νευροψυχολογικές και νευροαπεικονιστικές μελέτες, οι οποίες, προς το παρόν, μας κατευθύνουν στην πρόιμη διάγνωση. Οι νευροψυχομετρικές δοκιμασίες είναι σημαντικές, ωστόσο αποτελούν μόνο μία από τις πολλές δυνατότητες να καταλήξει ο κλινικός γιατρός στη διάγνωση. Πρόσφατες μελέτες θεωρούν ότι η επεισοδιακή μνήμη είναι η πρώτη που διαταράσσεται ακόμη και στα προκλινικά στάδια της νόσου.

ΗΠΙΑ ΝΟΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Σήμερα, το ιδιαίτερο ενδιαφέρον ερευνητών και κλινικών γιατρών εστιάζεται στο στάδιο της άνοιας πριν από την εμφάνιση των λειτουργικών διαταραχών, που ονομάζεται Ήπια Νοητική Διαταραχή.

Ήπια Νοητική Διαταραχή (ΗΝΔ) είναι η ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ φυσιολογικού γήρατος και άνοιας. Πρόκειται για σύνδρομο και όχι για κάποιο συγκεκριμένο νόσημα. Πρέπει, ωστόσο, οι υποομάδες αυτού του συνδρόμου να οριστούν από τους γιατρούς και τους ερευνητές, έτσι ώστε να βοηθηθεί η αντιμετώπισή του. Ήπια Νοητική Διαταραχή μπορεί να παρουσιάζουν ασθενείς με ήπια κατάθλιψη και άγχος, ασθενείς με νοσήματα που επηρεάζουν τον εγκέφαλο, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, ασθενείς που έχουν υποστεί κάποια εγκεφαλική βλάβη είτε λόγω κάκωσης, είτε λόγω κάποιου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, κ.ο.κ. Εξαιτίας της ετερογένειας της Ήπιας Νοητικής Διαταραχής η εξέλιξή της μπορεί να ποικίλλει: Η παρακολούθηση περιπτώσεων ασθενών ΗΝΔ για 3 χρόνια έδειξε ότι το 12% βελτιώθηκαν, το 53% παρέμειναν σε σταθερό επίπεδο και το 35% εξελίχθηκαν σε άνοια.

Επομένως, όλοι οι ασθενείς με ΗΝΔ δεν εξελίσσονται σε άνοια, τουλάχιστον όχι άμεσα, σε διάστημα μερικών χρόνων. Ένα ευρωπαϊκό πρόγραμμα, του οποίου τα αποτελέσματα θα ανακοινωθούν σε 2 χρόνια, το DESCRIPA, θα

μας πληροφορήσει ποιοι από τους ασθενείς και με ποια χαρακτηριστικά θα εξελιχθούν σε άνοια. Μέχρι στιγμής, διακρίνονται τέσσερις ομάδες ασθενών που ξεχνούν. Στην πρώτη ανήκουν αυτοί, η διαταραχή των οποίων δεν ανιχνεύεται στην εξέταση με βάση τις ειδικές κλίμακες, επομένως το πρόβλημα φαίνεται να είναι υποκειμενικό. Στη δεύτερη ομάδα ασθενών, η διαταραχή της μνήμης αποδεικνύεται με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ενώ σε μια τρίτη ομάδα, πέραν των θεμάτων μνήμης, παρουσιάζονται και άλλες νοητικές διαταραχές. Σε μια τελευταία ομάδα ανήκουν οι ασθενείς που αναφέρουν ότι ξεχνούν, αλλά το πρόβλημά τους είναι μια υποκείμενη ψυχιατρική νόσος. Ακόμη και από αυτούς που έχουν μόνο διαταραχές μνήμης, ίσως μόνο αυτοί που παρουσιάζουν διαταραχές στην επεισοδιακή μνήμη έχουν μεγάλη πιθανότητα να εξελιχθούν σε άνοια τύπου Alzheimer.

Η αμνησικού τύπου Ήπια Νοητική Διαταραχή (ΑΗΝΔ) ορίζεται ευρέως ως υποκειμενική διαταραχή της μνήμης που συνοδεύεται από μετρήσιμη έκπτωση της μνήμης και χαρακτηρίζεται ως κατάσταση υψηλού κινδύνου στην εμφάνιση της νόσου Alzheimer (ΝΑ) μέσα στα επόμενα 3 έως 5 χρόνια. Η Ήπια Νοητική Διαταραχή είναι συχνή σε πληθυσμούς ηλικιωμένων και συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα.

Στην ιατρική, τα τελευταία χρόνια, έχουν τεθεί συγκεκριμένα κριτήρια για τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια στη διάγνωση ενός νοσήματος. Τα κριτήρια που ευρέως χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση, καθώς και για τις πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες, είναι τα κριτήρια Petersen³ τα οποία φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Κριτήρια για την Ήπια Νοητική Διαταραχή (Petersen, 1999)

- Διαταραχές μνήμης που επιβεβαιώνονται από το συνοδό
- Έκπτωση μνήμης συγκριτικά με άτομα ίδιας ηλικίας και μόρφωσης
- Σχετικά φυσιολογική γενική νοητική λειτουργία
- Ανέπαφες καθημερινές δραστηριότητες
- Απουσία άνοιας

ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

Οι λειτουργικές διαταραχές, οι οποίες είναι απαραίτητες για να τεθεί η διάγνωση της άνοιας, και εμφανίζονται πρώτες είναι η αδυναμία χρησιμοποίησης του τηλεφώνου ή των χρημάτων για αγορές, η αδυναμία λήψης των φαρμάκων και η αδυναμία χρησιμοποίησης των μεταφορικών μέσων.

Τα εργαστηριακά τεστ που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση είναι η γενική και η βιοχημική εξέταση αίματος, καθώς και κάποιες ειδικές εξετάσεις, όπως η TSH, η βιταμίνη B12, το φολικό οξύ, η ομοκυστεΐνη. Δεν υπάρχουν ικανοποιητικές μελέτες, καλά σχεδιασμένες, και δεν γνωρίζουμε τεκμηριωμένα αν ο υποθυρεοειδισμός, η υποβιταμίνωση B12 ή το χαμηλό φολικό οξύ προκαλούν άνοια ή αν είναι συχνότερα τα ευρήματα σε ασθενείς που πρόκειται να αναπτύξουν άνοια έτσι κι αλλιώς. Είναι ωστόσο απαραίτητη η παρέμβαση για διόρθωση τέτοιων διαταραχών, αφού μόνο όφελος μπορεί να προκύψει.

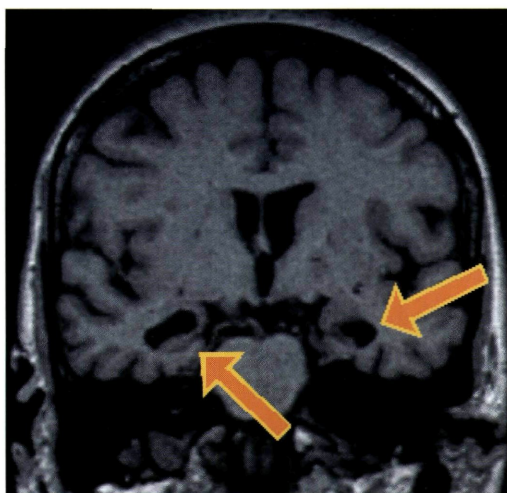
ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Η μαγνητική τομογραφία δείχνει, σε περίπτωση ΝΑ, ατροφία του ιππόκαμπου και του ενδορρινικού φλοιού, που επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου και συσχετίζεται με τις διαταραχές της οπτικής και της λεκτικής μνήμης, σε μακροχρόνια μελέτη των ίδιων ατόμων με υψηλό κίνδυνο (εικόνα 3).

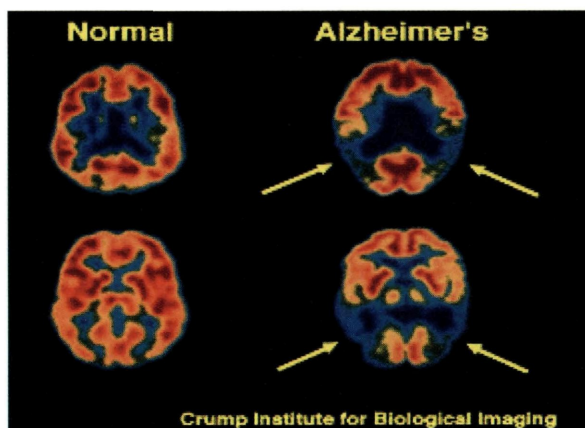
Στην αγγειακή άνοια η μαγνητική τομογραφία δείχνει πολλαπλές ισχαιμικές αλλοιώσεις, στην μετωπιαία άνοια δείχνει εκτεταμένη μετωπιαία ατροφία και στην άνοια με σωμάτια Lewy δεν υπάρχει τίποτε από τα ανωτέρω παρά μόνο μια ατροφία του ινιακού λοβού, που από μερικούς ερευνητές αμφισβητείται.

Η εξέταση με ΗΜΡΑΟ SPECT δεν επιτρέπει την ακριβή διάγνωση, αλλά μπορεί να βοηθήσει σε συνδυασμό με άλλες νευροαπεικονιστικές μεθόδους. Η εξέταση με PET σε συγγενείς με υψηλό κίνδυνο για νόσο Alzheimer, που φέρουν το αλληλίο ε4, έδειξε χαμηλό μεταβολισμό στον βρεγματικό λοβό (εικόνα 4).

Όλα τα ανωτέρω υποστηρίζουν την ανάγκη νέων διαγνωστικών κριτηρίων, τα οποία θα επιτρέπουν την πρώιμη διάγνωση και επομένως την εφαρμογή νέων θεραπευτικών μέσων.



Εικόνα 3



Εικόνα 4

ΝΕΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ ΤΥΠΟΥ ALZHEIMER

Η καλύτερη αντιμετώπιση της άνοιας είναι ο συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής, νευροαποκατάστασης των ασθενών, και συμβουλευτικής – εκπαίδευσης των συγγενών των περιθαλπόντων.

Για 90 ολόκληρα χρόνια, από τότε που ο Alois Alzheimer περιέγραψε κλινικά και νευροπαθολογικά την ΑΤΑ, οι γιατροί παρακολουθούσαν τη συνεχή

έκπτωση στις νοητικές λειτουργίες, στις καθημερινές δραστηριότητες, καθώς και στις διαταραχές συμπεριφοράς, χωρίς να έχουν τη δυνατότητα να επέλθουν θεραπευτικά. Τα τελευταία χρόνια, κάποια φάρμακα πέρασαν τη δοκιμασία της συμπτωματικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας στην Ήπια Νοητική Διαταραχή, στη ΝΑ, στην άνοια με σωμάτια Lewy και στην αγγειακή άνοια, κι έτσι, σήμερα, υπάρχει η ευκαιρία φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ασθένειας.

Ακόμη και σήμερα, δεν υπάρχει κάποια αγωγή που να προλαμβάνει ή να σταματά πλήρως την εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί ειδικά σκευάσματα για την άνοια, με τα οποία μπορούν πλέον να βελτιωθούν τα συμπτώματά της και να καθυστερήσει η επιδείνωσή της.

Οι ειδικές θεραπείες για την άνοια είναι οι εξής: (1) Οι «αναστολείς της χολινεστεράσης» οι οποίοι δημιουργήθηκαν με βάση τη γνώση ότι η ακετυλοχολίνη είναι βασικός νευροδιαβιβαστής στη λειτουργία της μνήμης. Στόχος αυτών των φαρμάκων είναι η ενίσχυση της χολινεργικής νευροδιαβίβασης, μέσω αναστολής των χολινεστερασών, ενζύμων που διασπούν την ακετυλοχολίνη στη συναπτική σχισμή. (2) Η μεμαντίνη, η οποία δρα στο γλουταμινεργικό σύστημα και όχι στο χολινεργικό.

ΗΠΙΑ ΝΟΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Έχουν γίνει κλινικές προσπάθειες για την αντιμετώπιση της Ήπιας Νοητικής Διαταραχής αμνησικού τύπου και με τους τρεις αναστολείς χολινεστεράσης. Προς το παρόν, έχουν δημοσιευτεί μόνο τα αποτελέσματα με τη donepezil. Τον Αύγουστο του 2004, δημοσιεύτηκε η πρώτη πολυκεντρική, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε 270 ασθενείς με βαθμολογία, στο πιο συχνά χρησιμοποιούμενο τεστ, MMSE ≥ 24 (μέση βαθμολογία 27,5), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν donepezil (n = 133) ή placebo (n = 137). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που πήραν donepezil βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά μετά από 6 μήνες θεραπεία.⁴

Η δεύτερη μελέτη δημοσιεύτηκε τον Απρίλιο του 2005 και σκοπός της ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της δονεpezιλής και της βιταμίνης Ε σε ασθενείς με Ήπια Νοτική Διαταραχή, όσον αφορά την καθυστέρηση ή την πρόληψη της μετάπτωσης σε άνοια τύπου Alzheimer. Είναι μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, διάρκειας 3 ετών. Συμμετείχαν 769 ασθενείς με διάγνωση Αμνησική Ήπια Νοτική Διαταραχή (μέση βαθμολογία MMSE = 27,3) και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν δονεpezιλή (n = 253), βιταμίνη Ε (n = 257) ή placebo (n = 259). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν διαφορές στο ποσοστό μετάπτωσης μεταξύ των ομάδων βιταμίνης Ε, δονεpezιλής και placebo, στα 3 χρόνια της μελέτης. Υπήρχε, όμως, σημαντική καθυστέρηση στην μετάπτωση για την ομάδα της δονεpezιλής, μέχρι τους 18 μήνες της μελέτης. Ακόμη πιο σημαντικό αποτέλεσμα είναι ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εξέλιξης σε Νόσο Alzheimer υπέρ της δονεpezιλής για τα άτομα που στο χρωμόσωμα 19 είχαν το γονότυπο ε4 της απολιποπρωτεΐνης Ε (APOE).⁴

Στις κλινικές μελέτες της γκαλανταμίνης παρουσιάστηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα των ασθενών που έπαιρναν γκαλανταμίνη απ' ότι στην ομάδα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο.

Οι κλινικές μελέτες της ριβαστιγμίνης στην Ήπια Νοτική Διαταραχή δεν έδωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER ⁶

Για να εκτιμήσουμε τα θεραπευτικά αποτελέσματα, θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν ότι στην άνοια διακρίνουμε τρεις κύριους τομείς συμπτωμάτων τα οποία διαταράσσονται: (α) μνήμη και γενικότερα νοτική λειτουργία, (β) λειτουργική ικανότητα και (γ) διαταραχές της συμπεριφοράς.

Όλοι οι αναστολείς έδειξαν ότι βοηθούν και στους τρεις αυτούς άξονες, στην νοτική λειτουργία, στη λειτουργικότητα και στις διαταραχές συμπεριφοράς.⁵

ΑΝΟΙΑ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΑ LEWY

Η μόνη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που έχει δημοσιευτεί σχεδόν πρόσφατα αφορά τη ριβαστιγμίνη.⁸ Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ριβαστιγμίνη βελτιώνει και τη νοτική λειτουργία και τη συμπεριφορά.

ΑΝΟΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε διπλή τυφλή μελέτη που εξετάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ριβαστιγμίνης στην άνοια που εμφανίζεται στην Νόσο Parkinson. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι βελτιώνεται η νοτική κατάσταση χωρίς να επιδεινώνεται η κινητικότητα, οι διαταραχές της οποίας είναι το πυρηνικό σύμπτωμα στην νόσο Parkinson.⁹

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

Έχουν δημοσιευτεί αρκετές μελέτες, οι οποίες περιγράφουν συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ των αναστολέων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους. Όμως, σε άλλες ο σχεδιασμός δεν είναι πολύ καλός, σε άλλες ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός και επομένως τα αποτελέσματα είναι μόνο ενδεικτικά. Πρόσφατη μελέτη σε 1.000 ασθενείς εκ των οποίων οι μισοί περίπου πήραν ριβαστιγμίνη και οι άλλοι μισοί δονεπεζίνη, για 2 χρόνια, έδειξε ότι ενώ στη νοτική λειτουργία (SIB και MMSE) και στη συμπεριφορά (NPI) έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα, στη λειτουργικότητα (ADCS-ADL) ($p = 0,047$) και στη σφαιρική απόδοση (GDS), υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της ριβαστιγμίνης.¹⁰ Το ενδιαφέρον σε αυτή τη μελέτη είναι ότι η διαφορά ήταν σαφώς μεγαλύτερη σε νέους ασθενείς, κάτω των 75 ετών και σε ασθενείς με κλινική εικόνα άνοιας με σωμάτια Lewy.

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Τέλος, η δημιουργία των εταιρειών στις περισσότερες χώρες του κόσμου, όπως και στη χώρα μας –σε πολλές πόλεις– έχει σκοπό: (1) τις ομάδες στήρι-

ξης των συγγενών, αλλά και (2) τις παρεμβάσεις, όπως η λογοθεραπεία, η νοητική άσκηση,¹¹ η μουσικοθεραπεία, η θεραπεία αναμνήσεων, η θεραπεία αξιολόγησης, η φυσικοθεραπεία, η σωματική άσκηση με αποτέλεσμα την ενασχόληση με τις οικογένειες και η αντιμετώπιση της εγκατάλειψης και της κοινωνικής απομόνωσης.

Κέντρα Ημέρας στην Αθήνα, τη Θεσσαλονίκη, τον Βόλο και τα Χανιά προσφέρουν ποιότητα ζωής στους ασθενείς και ανακουφίζουν τις οικογένειές τους από το καθημερινό φορτίο. Όραμα όλων μας είναι να δημιουργηθούν τέτοια κέντρα ημέρας σε όλες τις πόλεις της Ελλάδας, ώστε όλοι οι ασθενείς να τυγχάνουν της ίδιας φροντίδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferri C.P., Prince M., Brayne V.C., *et al.*, Global Prevalence of Dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-2117.
2. Emerson Lombardo N., 9th Int conf on A.D, Philadelphia, July, 2004.
3. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. *et al.*, Mild Cognitive Impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-308.
4. Salloway S.P., Kumar D., Ieni J., *et al.*, Benefits of donepezil treatment in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 1):A411-412.
5. Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M., Bennett D., Doody R., Ferris S., Galasko D., Jin S., Kaye J., Levey A., Pfeiffer E., Sano M., van Dyck C.H., Thal L.J., Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005 Jun 9;352(23):2379-88.
6. Τσολάκη Μ., Έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της άνοιας. Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης», Υπεύθυνος έκδοσης Σ. Παπάς, Τόμος Β΄ 2005.
7. Τσολάκη Μ. και Κάζης Α., Άνοια: Ιατρική και Κοινωνική Πρόκληση, University Studio Press 2005.
8. McKeith I., Del Ser T., Spano P., Emre M., Wesnes K., Anand R., Cicin-Sain A., Ferrara R., Spiegel R., Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000 Dec 16;356(9247):2031-6.

9. Emre M., Aarsland D., Albanese A., Byrne E.J., Deuschl G., De Deyn P.P., Durif F., Kulisevsky J., van Laar T., Lees A., Poewe W., Robillard A., Rosa M.M., Wolters E., Quarg P., Tekin S., Lane R., Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2509-18.

10. Bullock R., Touchon J., Bergman H., Gambina G., He Y., Rapatz G., Nagel J., Lane R., Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1317-27.

11. Τσάνταλη Ε., και Τσολάκη Μ., *Ενδυνάμωση του Αποδιοργανωμένου Νου*, Mendor, 2005.

Εκφυλιστικές παθήσεις αμφιβληστροειδούς

Ιωάννης Βέργαδος

*Διευθυντής Β΄ Οφθαλμολογικής Κλινικής,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών,
Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»*

ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Age-Related Macular Degeneration, AMD) είναι η συχνότερη αιτία νομικής τύφλωσης σε άτομα άνω των 60 ετών. Εκτιμάται ότι το 9,2% των κατοίκων των Η.Π.Α., άνω των 40 ετών, παρουσιάζουν κάποια αλλοίωση στον βυθό η οποία σχετίζεται με ηλικιακή εκφύλιση. Αυτό σημαίνει ότι τουλάχιστον 8,5 εκατομμύρια άνθρωποι είναι προσβεβλημένοι από τη νόσο.

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας διακρίνεται σε δύο μορφές: τη μη εξιδρωματική (ξηρά ή ατροφική) και την εξιδρωματική (υγρή). Η ξηρά μορφή είναι μια αργά εξελισσόμενη νόσος και αφορά περίπου το 80% των ασθενών με ηλικιακή εκφύλιση. Χαρακτηρίζεται από διαταραχές που λαμβάνουν χώρα στο σύμπλεγμα μελάγχρου επιθηλίου –μεμβράνης του Bruch– χοριοειδοτριχοειδών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλοιώσεων, όπως drusen (μικρές, πολλαπλές, λευκοκίτρινες εναποθέσεις, στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου που

εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή της ωχράς), εστιακές αθροίσεις χρωστικής και ατροφίες του μελάγχρου επιθηλίου. Η πιο σοβαρή ατροφική αλλοίωση που παρατηρείται στο πλαίσιο της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς είναι η γεωγραφική ατροφία. Με αυτό τον όρο χαρακτηρίζεται μια σαφώς περιγεγραμμένη περιοχή, στρογγυλή ή ωοειδής, αποχρωματισμού ή εμφανούς έλλειψης κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου. Σε άτομα με σοβαρή απώλεια όρασης, σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης, βρέθηκε ότι αυτή οφειλόταν σε γεωγραφική ατροφία σε ποσοστό μεταξύ 12 και 21%. Η ύπαρξη γεωγραφικής ατροφίας αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την εμφάνιση χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Η τελευταία δεν δημιουργείται μέσα σε περιοχές ατροφίας και σπανίως επεκτείνεται μέσα σε αυτές. Μπορεί όμως να αναπτυχθεί στα όρια μιας προϋπάρχουσας ατροφίας και να επεκταθεί κατά μήκος των ορίων της.

Η εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης (ΧΝΕ), δηλαδή ινοαγγειακού ιστού ο οποίος αναπτύσσεται από τα χοριοτριχοειδή, περνά μέσω ρήξεων της μεμβράνης του Bruch στον υπό το μελάγχρου επιθήλιο χώρο και στη συνέχεια υπό τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Παρά το γεγονός ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό, περίπου 10%, αναπτύσσουν χοριοειδική νεοαγγείωση, η πλειονότητα εκείνων που εμφανίζουν σοβαρή ελάττωση της όρασής τους έχουν σημεία της εξιδρωματικής μορφής της νόσου.

Τα συχνότερα συμπτώματα ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι η θόλωση και η ελάττωση της όρασης, η μεταμορφοψία, η μικροψία και τα κεντρικά ή παρακεντρικά σκοτώματα. Κλινικά σημεία ενδεικτικά ύπαρξης ΧΝΕ είναι η παρουσία αίματος ή υγρού υποαμφιβληστροειδικά ή υπό το μελάγχρου επιθήλιο, η ύπαρξη λιπιδίων υπό- ή ενδοαμφιβληστροειδικά και η άθροιση χρωστικής πάνω από την αλλοίωση.

Η επιβεβαίωση της ύπαρξης ΧΝΕ γίνεται με αγγειογραφικό έλεγχο (φλουοραγγειογραφία και αγγειογραφία με πράσινη χρωστική της ινδοκυανίνης) κατά τον οποίο απεικονίζεται ο αγγειακός σχηματισμός. Η χοριοειδική νεοαγγείωση λαμβάνει βασικά δύο μορφές κατά την φλουοραγγειογραφική απεικόνιση, την κλασική και την κρύφια. Ως κλασική χαρακτηρίζεται η ΧΝΕ η οποία

υπερφθορίζει στους πρώιμους χρόνους της φλουοραγγειογραφίας έχοντας ευδιάκριτα και σαφώς καθοριζόμενα όρια. Στην πορεία της εξέτασης η χρωστική διαρρέει και επεκτείνεται πέρα από τα αρχικά όρια της βλάβης, με αποτέλεσμα αυτά να καθίστανται, στους όψιμους χρόνους, πιο ασαφή και δυσδιάκριτα συγκριτικά με τους πρώιμους. Στη κρύφια ΧΝΕ τα όρια της βλάβης δεν είναι ευδιάκριτα στους πρώιμους χρόνους της αγγειογραφίας ενώ παρατηρείται όψιμη διαρροή.

Η φυσική πορεία της νόσου είναι γενικά φτωχή, λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης επιπλοκών όπως η αιμορραγική αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου ή του νευροεπιθηλίου, η αιμορραγία υαλοειδούς, η ρήξη του μελάγχρου επιθηλίου και η δημιουργία δισκοειδούς ουλής η οποία αποτελεί το τελικό στάδιο της νόσου και όταν εντοπίζεται υποβοηθικά συνοδεύεται από μόνιμη απώλεια της κεντρικής όρασης.

Η επικρατέστερη θεραπευτική προσέγγιση κατά της ΧΝΕ, μετά το 2000 και για μία περίπου πενταετία, ήταν η φωτοδυναμική θεραπεία (Photodynamic Therapy, PDT) η οποία αντικατέστησε σχεδόν πλήρως τη χρήση του θερμικού laser. Η μέθοδος περιλαμβάνει την ενδοφλέβια έγχυση μιας φωτοευαίσθητης ουσίας, της βερτεπορφίνης, η οποία στη συνέχεια ενεργοποιείται με το φως που εκλύεται από diode laser σε μήκος κύματος 689nm. Το πλεονέκτημα της μεθόδου έγκειται στην πρόκληση από αυτήν εκλεκτικής θρόμβωσης των νεοαγγείων, αφήνοντας ανέπαφους τους υπόλοιπους ιστούς και επιτρέποντας έτσι την εφαρμογή της και σε νεοαγγειακές μεμβράνες, οι οποίες εντοπίζονται ακόμα και υποβοηθικά. Η κύρια ένδειξη της φωτοδυναμικής, σύμφωνα με τις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες TAP και VIP είναι οι καθ' υπεροχήν κλασικές (όπου το κλασικό στοιχείο καταλαμβάνει τουλάχιστον το 50% της επιφάνειας της αλλοίωσης) και οι αμιγώς κρύφιε ΧΝΕ.

Η πιο πρόσφατη πρόταση στην αντιμετώπιση της ΧΝΕ είναι τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) αφενός μεν συμμετέχει ενεργά στην αγγειογένεση και στην ανάπτυξη όλων των μορφών υγρής ηλικιακής εκφύλισης, ανεξάρτητα από την αγγειογραφική τους εικόνα, και αφετέρου

αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων. Τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα έχουν σκοπό να αναστείλουν τη δράση του VEGF και επομένως να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη νεοαγγείων και να μειώσουν τη διαπερατότητά τους.

Το pegaptanib (Macugen®) συνδέεται εκλεκτικά με τον VEGF165 και είναι το πρώτο αντιαγγειογενετικό φάρμακο το οποίο έλαβε την έγκριση του FDA. Σύμφωνα με τη VISION, σε χρόνο παρακολούθησης περίπου ενός έτους, απώλεια οπτικής οξύτητας μικρότερη από 3 γραμμές Snellen είχε το 70% των ασθενών στους οποίους έγινε χρήση pegaptanib συγκριτικά με το 55% της ομάδας μαρτύρων.

Το ranibizumab (Lucentis®) είναι επίσης αντιαγγειογενετικό φάρμακο, το οποίο συνδέεται με όλες τις ισομορφές του VEGF και αναστέλλει τη δράση τους. Η MARINA, η οποία εξετάζει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε οφθαλμούς με καθ' υπεροχήν κρύφια ή αμιγώς κρύφια ΧΝΕ, έδειξε ότι περίπου το 95% των ασθενών διατήρησαν ή βελτίωσαν την οπτική τους οξύτητα (είχαν δηλαδή απώλεια μικρότερη από 3 γραμμές Snellen), ενώ το ποσοστό αυτό στους ασθενείς της ομάδας μαρτύρων ήταν μόνο 62%.

ΜΥΩΠΙΚΗ ΩΧΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η μυωπία είναι μία πολύ συχνή διαθλαστική διαταραχή. Η φυσιολογική μυωπία είναι μικρότερη από 6 D ενώ μυωπία η οποία ξεπερνά τις 6 D θεωρείται υψηλή. Ένα μέρος των ασθενών με υψηλή μυωπία συνεχίζουν να παρουσιάζουν αύξηση του αξονικού μήκους του βολβού και μετά την ενηλικίωσή τους με αποτέλεσμα εκφυλιστικές αλλοιώσεις στον σκληρό, τον χοριοειδή, τη μεμβράνη του Bruch, το μελάγχρου επιθήλιο και τον ιδίως αμφιβληστροειδή:

Το οπίσθιο σταφυλώμα είναι χαρακτηριστικό εύρημα στην εκφυλιστική μυωπία και οφείλεται στην προοδευτική αύξηση των διαστάσεων του βολβού. Ο σχηματισμός σταφυλωμάτων στον ισημερινό με συνοδό λέππυνση του σκληρού δεν είναι σπάνιος, αλλά τα σταφυλώματα που εντοπίζονται στον οπίσθιο πόλο είναι αυτά που απειλούν άμεσα την όραση του ασθενή.

Οι χοριοειδοαμφιβληστροειδικές αλλοιώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν εκτεταμένες ατροφίες του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς με αποτέλεσμα να είναι ορατά τα μεγάλα χοριοειδικά αγγεία καθώς και ο σκληρός, ενώ συχνά ο βυθός λαμβάνει μια ωχρή απόχρωση. Συχνό εύρημα επίσης είναι η ατροφία στην περιοχή πέριξ του οπτικού νεύρου το οποίο μπορεί να είναι κεκλιμένο.

Η μεμβράνη του Bruch στους υψηλούς μύωπες έχει μειωμένη αντοχή στην τάνυση με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ρήξεων αυτής οι οποίες ονομάζονται lacquer cracks. Οι ρήξεις αυτές έχουν κλινικά την εικόνα κιτρινωπών, λεπών γραμμών οι οποίες συχνά διασταυρώνονται στον οπίσθιο πόλο. Στο έδαφος αυτών των ρήξεων μπορεί να αναπτυχθούν μικρές υποαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες προερχόμενες από τα χοριοτριχοειδή και να προκαλέσουν πώση της όρασης μέχρις ότου απορροφηθούν. Σοβαρότερη επιπλοκή αποτελεί η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε έδαφος lacquer cracks η οποία, αν και συχνά αυτοπεριοριζόμενη και καλύτερης πρόγνωσης από την ΧΝΕ σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης, μπορεί να προκαλέσει κεντρικά ή παρακεντρικά σκοτώματα. Η υπερχρωστική βλάβη που μπορεί να παραμείνει στην ωχρά μετά την απορρόφηση της αιμορραγίας ονομάζεται κηλίδα Foerster-Fuchs.

Ανάπτυξη οπής ωχράς είναι μια άλλη σοβαρή επιπλοκή στο πλαίσιο της εκφυλιστικής μυωπίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή μείωση της όρασης αλλά και σε αποκόλληση αμφιβληστροειδούς. Άλλες αιτίες ανάπτυξης αποκόλλησης αποτελούν οι δικτυωτές εκφυλίσεις (οι οποίες μπορεί να συνδυάζονται με οπές ή ρωγμές) και οι γιγαντιαίες ρωγμές.

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΟΡΩΔΗΣ ΧΟΡΙΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Η κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από μια περιγεγραμμένη, συνήθως ετερόπλευρη, υπέγερση του ιδίως αμφιβληστροειδούς στον οπίσθιο πόλο που προκαλεί αιφνίδια πώση της όρασης κυρίως σε άνδρες νέας ή μέσης ηλικίας. Μπορεί να συνυπάρχει αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου όπως και μικρές κιτρινωπές εναποθέσεις στην εξωτερική επιφάνεια του αποκολλημένου νευροεπιθηλίου.

Αιτία της νόσου θεωρείται ότι είναι η αυξημένη διαπερατότητα των χοριοτριχοειδών η οποία προκαλεί αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου, ρήξεις των συνδέσμων μεταξύ των κυτάρων αυτού, διαρροή διά μέσου των ρήξεων και τελικά αποκόλληση του νευροεπιθηλίου. Άτομα με τύπου Α προσωπικότητα θεωρούνται πως έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης της πάθησης όπως και άτομα τα οποία λαμβάνουν στεροειδή.

Η φλουοραγγειογραφική εικόνα της οξείας μορφής της νόσου χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός ή περισσότερων σημείων διαρροής στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου. Σε λίγες περιπτώσεις η χρωστική γεμίζει προοδευτικά τον υπό τον ιδίως αμφιβληστροειδή χώρο λαμβάνοντας την εικόνα «ανερχόμενου καπνού» ενώ συχνότερα έχει την εικόνα «κηλίδας μελάνης» η οποία αυξάνει σε μέγεθος στην εξέλιξη της αγγειογραφίας.

Κατά την αγγειογραφία με ινδοκυανίνη παρατηρούνται εστίες υπερφθορισμού οι οποίες θεωρούνται ενδεικτικές υπερδιήθησης του χοριοειδούς.

Η οξεία μορφή της νόσου συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενη. Η υπέγερση υποχωρεί και η οπτική οξύτητα επανέρχεται στα φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα σε 1 με 6 μήνες. Δεν είναι πάντως σπάνιες οι περιπτώσεις όπου και μετά την ανατομική αποκατάσταση παραμένει κάποια μείωση της οπτικής οξύτητας, κεντρικά σκοτώματα ή διαταραχή στην αντίληψη των χρωμάτων. Η πιθανότητα υποτροπής είναι 40-50% ενώ ένα μικρό ποσοστό των ασθενών ακολουθεί χρόνια πορεία και καταλήγει σε χρόνια κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια.

Η χρόνια μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από διάσπαρτες διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου και σχετίζεται με παραμονή του υποαμφιβληστροειδικού υγρού πάνω από 6 μήνες. Εμφανίζεται σε μεγαλύτερες συνήθως ηλικίες απ' ό,τι η οξεία μορφή και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρότερη και μόνιμη πώση της όρασης. Η κλινική εξέταση αποκαλύπτει περιοχές επίπεδης αλλά ενίοτε ευρείας αποκόλλησης του ιδίως αμφιβληστροειδούς καθώς και διάσπαρτες εστίες διαταραχής του μελάγχρου επιθηλίου.

Κατά τον φλουοραγγειογραφικό έλεγχο απεικονίζονται περιοχές υπερφθορισμού εξαιτίας των ατροφιών του μελάγχρου επιθηλίου καθώς και σπικτικές υπερφθορίζουσες εστίες διαρροής.

Χοριοειδική νεοαγγείωση σε έδαφος χρόνιας κεντρικής ορώδους αναπύσσεται σε 4-8%. Υποψία ύπαρξης ΧΝΕ αποτελεί η παρουσία αιμορραγιών, παχύνσεων στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου και εντομών στην τυχόν αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου.

Η θεραπεία της οξείας μορφής περιλαμβάνει το θερμικό laser στο ή στα σημεία διαρροής. Η θεραπεία εφαρμόζεται συνήθως αφού παρέλθουν τουλάχιστον 3-4 μήνες και δεν υπάρχει αυτόματη ανατομική αποκατάσταση ή σε περιπτώσεις πολλαπλών υποτροπών. Το laser θεωρείται ότι οδηγεί σε ταχύτερη υποχώρηση της υπέγερσης του νευροεπιθηλίου αλλά η αποτελεσματικότητά του ως προς την οπτική οξύτητα και τον αριθμό των υποτροπών είναι αβέβαιη.

Η φωτοδυναμική θεραπεία έχει βρει εφαρμογή τα τελευταία χρόνια εναντίον της οξείας και κυρίως της χρόνιας κεντρικής ορώδους με καλά αποτελέσματα. Θεωρείται πως η θρόμβωση των χοριοτριχοειδών που προκαλείται αναστέλλει την υπερδιαπερατότητα στο επίπεδο του χοριοειδούς και διακόπτει την αλυσίδα της παθογένειας της νόσου που καταλήγει σε αποκόλληση του νευροεπιθηλίου.

Ο ρόλος της λειτουργικής νευροπροσθετικής στη θεραπεία χρόνιων νευρολογικών παθήσεων

Δαμιανός Σακκάς

*Καθηγητής Νευροχειρουργικής,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

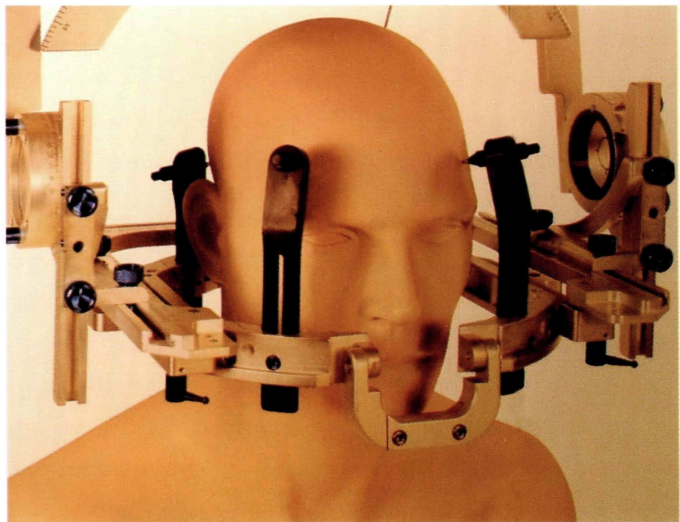
Στο παρόν κείμενο θα παρουσιάσω τις σύγχρονες εξελίξεις στη νευροχειρουργική. Εδώ και 10 χρόνια περίπου, το θέμα της λειτουργικής νευροπροσθετικής έχει αποκτήσει σταδιακά ιδιαίτερη σημασία. Σήμερα μπορούν να χειρουργούνται όχι μόνο δομές και μάζες, όπως είναι τα αιματώματα, οι όγκοι ή τα ανευρύσματα, αλλά και ολόκληρα δίκτυα του εγκεφάλου. Ο εγκέφαλος διαθέτει τρισεκατομμύρια δίκτυα εκ των οποίων έχουμε κατανοήσει τη λειτουργία πολύ λίγων. Προφανώς, σε αυτές τις περιπτώσεις τα θεραπευτικά αποτελέσματα μπορεί να είναι πολύ θεαματικά.

Πολλές χρόνιες νευρολογικές παθήσεις οφείλονται σε διαταραχές της ηλεκτρικής αγωγιμότητας στο νευρικό σύστημα. Οι μεγάλες ομάδες αυτών των παθήσεων είναι οι διαταραχές της κίνησης, οι επιληψίες, τα σύνδρομα χρόνιου αφόρητου πόνου, οι νευρογενείς διαταραχές των σπλάχνων και οι ψυχικές παθήσεις. Θα αναφερθώ αρχικά στις διαταραχές της κίνησης. Οι πιο γνωστές από αυτές, οι οποίες μπορούν να αντιμετωπιστούν με τις μεθόδους της λειτουργικής προσθετικής νευροχειρουργικής, είναι η νόσος του Πάρκινσον, οι δυστονίες και η σπαστικότητα.

Στον ελληνικό ιατρικό κόσμο δεν είναι γνωστό το μέγεθος του προβλήματος, δηλαδή ο ακριβής αριθμός των πασχόντων από τις παραπάνω παθήσεις οι οποίοι μπορούν να ωφεληθούν με τις μεθόδους της λειτουργικής νευροπροσθετικής. Όταν οι συνεργάτες μου κι εγώ χειρουργήσαμε το πρώτο περιστατικό δυστονίας στην Ελλάδα, δόθηκε αρκετή δημοσιότητα, και από τα μέσα ενημέρωσης, αλλά και στον ιατρικό χώρο. Πολλοί δεν ήξεραν μέχρι τότε πόσο μεγάλο είναι το πρόβλημα της δυστονίας και πόσοι τέτοιοι πάσχοντες υπάρχουν στη χώρα. Σήμερα, 30 άτομα κάτω των 35 ετών είναι σε αναμονή για να χειρουργηθούν με την ίδια μέθοδο. Προφανώς υπάρχουν ακόμη πολύ περισσότεροι. Ο συνολικός αριθμός των πασχόντων σε αναμονή στην κλινική μας, για να εκτιμηθεί η καταλληλότητά τους για χειρουργική θεραπεία, ξεπερνάει σήμερα τις 2.000.

Για να γίνουν καλύτερα κατανοητές αυτές οι νέες θεραπευτικές δυνατότητες θα αναφερθώ συνοπτικά σε ορισμένες σχετικές έννοιες:

Χειρουργική Νευρωνικών Δικτύων: Σήμερα προχωρούμε σταδιακά στην κατανόηση της λειτουργίας των νευρωνικών συστημάτων του εγκεφάλου, παρομοιάζοντάς τα με τα δίκτυα που βλέπουμε σε ηλεκτρονικούς υπολογιστές ή στα σχέδια διάταξης ηλεκτρικών συσκευών.



Εικόνα 1.
Στερεοτακτικό πλαίσιο
για επεμβάσεις
Λειτουργικής
Νευροχειρουργικής

Ψηφιακή Στερεοτακτική Χειρουργική: Ίσως αναρωτηθεί κανείς πώς είναι δυνατόν να στοχεύσουμε ένα δίκτυο ή έναν κόμβο ενός δικτύου μέσα στον εγκέφαλο. Αυτό γίνεται χάρη στην επανομαζόμενη «στερεοτακτική» ή «στερεομετρική» μέθοδο, η οποία συνίσταται στο εξής: Πάνω στο κρανίο μπορούμε να τοποθετήσουμε ένα μεταλλικό πλαίσιο (εικόνα 1). Αυτό διαμορφώνει γύρω από το κρανίο και τον εγκέφαλο ένα στερεομετρικό καρτεσιανό περιβάλλον, στο οποίο κάθε σημείο του εγκεφάλου μπορεί να έχει μαθηματικές συντεταγμένες σε άξονες x , y , z . Όταν μπορείς να μετατρέψεις κάτι σε αριθμούς, μπορείς να το χειριστείς με τον υπολογιστή. Έχοντας ψηφιοποιήσει αυτό τον εγκεφαλικό χώρο και έχοντας δώσει μαθηματικές συντεταγμένες σε κάθε σημείο του εγκεφάλου, μπορούμε στη συνέχεια, με τη βοήθεια του υπολογιστή, να κατευθύνουμε, με ακρίβεια της τάξεως του 1 χιλιοστού ή και λιγότερο, ένα ηλεκτρόδιο στον στόχο. Για υψηλή ακρίβεια διατίθενται πολλαπλά συστήματα ελέγχου, τα οποία επιτρέπουν την πραγματοποίηση τέτοιων χειρισμών με μεγάλη ασφάλεια.

Λειτουργική Νευροχειρουργική: Ο όρος «λειτουργική νευροχειρουργική» σημαίνει τη χειρουργική με σκοπό τη διόρθωση διαταραγμένων λειτουργιών (δυσλειτουργιών) και όχι την αφαίρεση μαζών ή αιματωμάτων. Το θεωρητικό υπόβαθρο βασίζεται στη γνώση ότι κάθε σύστημα στο σώμα και στον εγκέφαλο έχει μηχανισμούς αυτορρύθμισης. Όταν η αυτορρύθμιση χαθεί για κάποιον λόγο, τότε έχουμε υπερλειτουργία ή υπολειτουργία μερικών δικτύων ή συστημάτων. Αυτό προκαλεί την πάθηση κι ο γιατρός επεμβαίνει για να επαναφέρει την απολεσθείσα φυσιολογική αυτορρύθμιση.

Λειτουργική Νευροτροποποίηση: Ο όρος «νευροτροποποίηση» ή «neuro-modulation» υπάρχει ήδη στη φύση, στη νευροφυσιολογία, αλλά εδώ πρόκειται για την επεμβατική ή χειρουργική νευροτροποποίηση, δηλαδή για την επέμβαση στο νευρικό σύστημα με την εμφύτευση συσκευών που βελτιώνουν τη νευρομεταβίβαση, για καλύτερη σωματική λειτουργία και θεραπεία.

Στη συνέχεια, θα αναφερθώ στις κύριες κατηγορίες παθήσεων που μπορεί να αντιμετωπιστούν με τις μεθόδους της λειτουργικής νευροπροσθετικής:

Σπαστικότητα: Η σπαστικότητα είναι μια επιπλοκή πολλών παθήσεων, όπως τα τραύματα του νωτιαίου μυελού, η εγκεφαλική παράλυση ή η σκλήρυνση κατά πλάκα. Το πρόβλημα δεν είναι ιδιαίτερα γνωστό στη χώρα μας και πολλοί γιατροί δεν γνωρίζουν ότι υπάρχει χειρουργική θεραπεία για τη σπαστικότητα με τοποθέτηση αντλίας μπακλοφένης (εικόνες 2-3). Με τον όρο θεραπεία εννοείται η μεγάλη βελτίωση, διότι συχνά δεν μπορεί να αρθεί η βασική αιτία του προβλήματος. Αλλά γι' αυτά τα άτομα με χρόνια αναπηρία, οποιαδήποτε βελτίωση φαίνεται σε μας μικρή μπορεί γι' αυτούς να είναι πολύ σημαντική. Το να μπορούν να σηκωθούν από το κρεβάτι και να καθίσουν σε μια καρέκλα ή σε ένα αναπηρικό αμαξάκι είναι ιδιαίτερα σημαντικό. Ενδεικτικά αναφέρω ότι αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε αναμονή 60 πάσχοντες για χειρουργική επέμβαση σπαστικότητας.

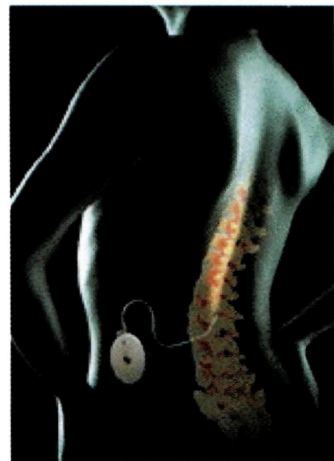
Εικόνα 2.

Αντλίες ενδοσκληρίδιας έγχυσης φαρμάκων για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας και του χρόνιου πόνου.



Εικόνα 3.

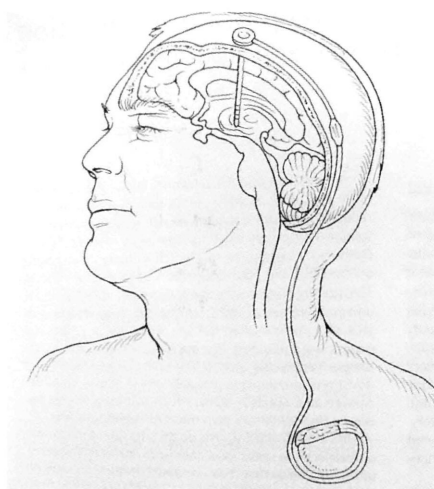
Εμφυτευμένη αντλία ενδοσκληρίδιας έγχυσης φαρμάκων για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας και του χρόνιου πόνου.



Νόσος Πάρκινσον – Δυστονία: Προκειμένου να χειρουργηθεί ένας ασθενής με νόσο του Πάρκινσον ή δυστονία, γίνεται αξονική ή μαγνητική τομογραφία με ένα στερεοτακτικό πλαίσιο, το ποίο ανέφερα προηγουμένως, τοποθετημένο στερεά στην κεφαλή του ασθενή (εικόνα 1). Οι πλευρές του πλαισίου προσφέρουν συντεταγμένες για κάθε σημείο του εγκεφάλου και η θέση του κάθε σημείου μπορεί να προσδιοριστεί σε σχέση με τις πλευρές του πλαισίου. Στη συνέχεια, σε ισχυρούς ηλεκτρονικούς υπολογιστές, γίνεται συγχώνευση αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας, γιατί η καθεμία έχει ορισμένα διαφορετικά πλεονεκτήματα. Στη συγχωνευμένη εικόνα έχουμε τα πλεονεκτήματα και των δύο, ώστε να μπορούμε να στοχεύσουμε με ακρίβεια οποιοδήποτε σημείο μέσα στον εγκέφαλο. Στην οθόνη του υπολογιστή, μπορούμε να δούμε τις εικόνες, να επιλέξουμε τον στόχο και να αποφασίσουμε την τροχιά προς αυτόν, παρατηρώντας την ακριβή θέση του στερεοτακτικού πλαισίου γύρω από το κρανίο του ασθενή. Πριν καθοριστεί η τελική τροχιά της επέμβασης μπορούμε να επικαλεστούμε άπλαντες ανατομίας για να επαληθεύσουμε το στόχο. Αφού έχουν γίνει πολλαπλές μετρήσεις και καθοριστεί η πορεία προς το σημείο του εγκεφάλου που θέλουμε να τροποποιήσουμε, έχουμε μια πρόσθετη δυνατότητα, την «εικονική επέμβαση». Δεδομένου ότι στον υπολογιστή του συστήματός έχουν καταχωρηθεί πάρα πολλές τομές μαγνητικής τομογραφίας του εγκεφάλου σε διάφορα επίπεδα, μπορούμε να δούμε σε αλληπάλληλες τέτοιες τομές, την πορεία που θα ακολουθήσει το ηλεκτρόδιο προς τον στόχο. Είναι σαν να υπάρχει ένας οφθαλμός στο άκρο του ηλεκτροδίου, ο οποίος επιτρέπει να βλέπουμε από πού θα περάσει, καθώς θα κατέρχεται μέσα στο παρέγχυμα του εγκεφάλου. Αν κριθεί ότι η επιλεγείσα πορεία μπορεί να είναι κοντά σε μια δομή βασικής σημασίας και να τη βλάψει, μπορούμε, χειριζόμενοι το πληκτρολόγιο του υπολογιστή, σε δευτερόλεπτα να τροποποιήσουμε την πορεία.

Η προώθηση ενός τέτοιου συστήματος είναι αδύνατον να γίνει από ανθρώπινο χέρι, γιατί αυτό δεν μπορεί να κατευθύνει μέσα στον εγκέφαλο ένα εργαλείο με την ακρίβεια που απαιτείται. Υπάρχει σύστημα μικροοδηγού που προωθεί το ηλεκτρόδιο με δήματα της τάξεως του 10ου του χιλιοστού, ενώ συγχρόνως λαμβάνονται ηλεκτρικά δυναμικά. Αυτά συγκρίνονται με τα δυναμικά που

υπάρχουν καταχωρημένα σε χαρτογραφήσεις του εγκεφάλου. Η λήψη συγκεκριμένων δυναμικών μάς επιτρέπει να αναγνωρίζουμε ότι είμαστε στη σωστή πορεία προς τον στόχο. Το σύστημα, στην τελική του μορφή, περιλαμβάνει το ηλεκτρόδιο που έχει εμφυτευτεί στον εγκέφαλο και κάτω από το δέρμα συνδέεται με μία εμφυτευμένη συσκευή που περιέχει τη γεννήτρια και το λογισμικό, δηλαδή με ένα σύστημα ανάλογο με του καρδιακού βηματοδότη (εικόνα 4). Αυτή η θεραπεία εφαρμόζεται στις διαταραχές της κίνησης, όπως τη νόσο Πάρκινσον, τις δυστονίες, κάποιες μορφές σπαστικότητας και δοκιμάζεται και σε πολλές άλλες παθήσεις σήμερα διεθνώς, όπως στις επιληψίες και σε κάποια σύνδρομα χρόνιου αφόρητου πόνου.



Εικόνα 4.

Διαγραμματική απεικόνιση ενός εμφυτευμένου πλήρους συστήματος εγκεφαλικής διέγερσης βαθέων δομών του εγκεφάλου.

Επιληψία: Ο κρόταφος, ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή έχουν σχέση με τη μνήμη και το συναίσθημα. Είναι περιοχές υψηλής απαρτίωσης οι οποίες βλάπτονται εύκολα. Ίσως η περιοχή του ιππόκαμπου να είναι η πιο εξελιγμένη περιοχή του εγκεφάλου. Το 80% των ασθενών που χειρουργούνται για θεραπεία της επιληψίας έχουν βλάβη σε αυτή την περιοχή. Η επιληψία είναι σύνθετο και εκτεταμένο φαινόμενο και μπορεί να συγκριθεί με δίπολα ηλεκτρικής ενέργειας στον φλοιό του εγκεφάλου. Μια πρόσφατη θεωρητική προσέγγιση προτείνει ότι επηρεάζοντας ηλεκτρικά βαθύτερες δομές μπορούμε να έχουμε

ένα είδος «ακτινοβολίας» προς τον φλοιό του εγκεφάλου ώστε να ελεγχθεί η επιληψία. Προκειμένου να τροποποιήσουμε μια επιληπτογόνο περιοχή, πρέπει να διαθέτουμε συστήματα στόχευσης, όχι για το βάθος του εγκεφάλου αλλά για φλοιώδεις και υποφλοιώδεις δομές. Σε αυτή την τεχνική, τοποθετούνται εντοπιστές πάνω στο κρανίο. Όταν ο ασθενής κάνει μαγνητική τομογραφία, κατά την οποία αναγνωρίζεται ο κάθε εντοπιστής. Κάθε σημείο εντοπιστή έχει συγκεκριμένες μαθηματικές σχέσεις με τη βλάβη, δηλαδή συντεταγμένες. Μέσα στο χειρουργείο, αυτά τα σημεία, και συνεπώς οι μαθηματικές τους αποστάσεις από τη βλάβη που πρέπει να χειρουργηθεί, μπορούν να εκτιμηθούν με τη χρήση ενός συστήματος που εκπέμπει υπέρυθρη ακτινοβολία και διακρίνει τους εντοπιστές.

Επιπλέον, με αυτό το σύστημα μπορεί να εντοπιστεί ένα εργαλείο το οποίο χειρίζεται ο χειρουργός κι έτσι να ξέρουμε την απόστασή του από το σημείο που πρέπει να χειρουργηθεί. Αυτή η τεχνολογία έχει κάποιες αναλογίες με το GPS, όπως αυτό εντοπίζει με δορυφόρους ένα όχημα πάνω στη γη. Αυτή η τεχνολογία είναι διαθέσιμη στην κλινική μας. Μπορούν να προσεγγιστούν δομές στην επιφάνεια του εγκεφάλου, να εγγραφεί η λειτουργική μαγνητική τομογραφία του ασθενή στο σύστημα και να εντοπιστεί η περιοχή επιληψίας στον φλοιό του εγκεφάλου. Εκεί, συχνά πρέπει να τοποθετηθεί ένα ηλεκτρόδιο επιφάνειας (όχι το κυλινδρικό ηλεκτρόδιο). Ένα τέτοιο σύστημα τοποθετείται στον φλοιό του εγκεφάλου για χαρτογράφηση της επιληψίας, ώστε να διαπιστωθεί πού ακριβώς στον εγκέφαλο εξελίσσεται το επιληπτικό φαινόμενο, αλλά και για να τροποποιηθεί αυτή η περιοχή και να ελεγχθεί το επιληπτικό φαινόμενο.

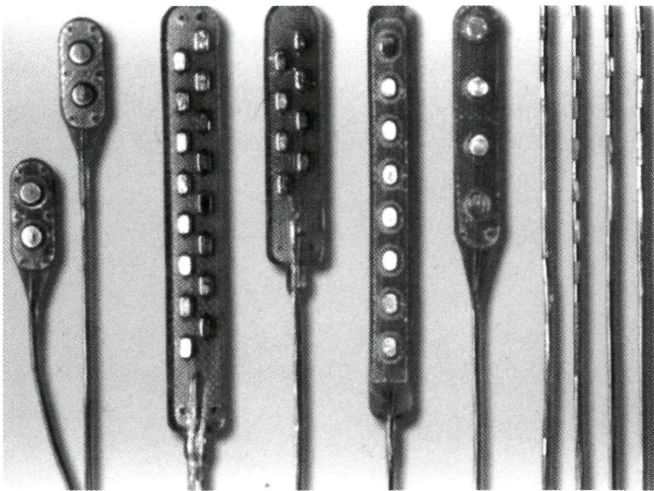
Χρόνιος πόνος: Για να βιώσει κάποιος πόνο, πρέπει να εξελιχθεί μια ηλεκτροφυσιολογική διαδικασία που ξεκινά, για παράδειγμα, από το χέρι (όπως μετά από μια φλεγμονή ή ένα τραύμα) και ακολουθεί την οδό μέσω του νωτιαίου μυελού για να φτάσει τελικά στον εγκέφαλο. Στα χρόνια επώδυνα σύνδρομα υπάρχουν ασθενείς στους οποίους δεν μπορούμε να βρούμε προφανή αιτία για τον πόνο τους, όπως δηλαδή μια αρθρική βλάβη στην περιφέρεια του σώματος. Είναι γνωστό ότι στη νευρική οδό, από την περιφέρεια προς τον

εγκέφαλο, στον νωτιαίο μυελό, υπάρχει ένα είδος «πύλης του πόνου». Εκεί εισέρχονται πολλές ίνες μεταξύ των οποίων και οι ίνες που μεταφέρουν προς τον εγκέφαλο το μήνυμα του πόνου. Με την άσκηση ενός ηλεκτρομαγνητικού πεδίου στην περιοχή της «πύλης του πόνου» του νωτιαίου μυελού μπορεί να παρεμποδιστεί η ηλεκτρική αγωγιμότητα μέσα στις ίνες του πόνου κι έτσι, ο ασθενής να μην βιώνει τον πόνο. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με ένα σύστημα που ονομάζεται διεγέρτης του νωτιαίου μυελού. Αυτό το σύστημα συμπεριλαμβάνει την γεννήτρια ενέργειας (μπαταρία), το λογισμικό και τα ηλεκτρόδια που πρέπει να τοποθετηθούν σε συγκεκριμένα σημεία, ανάλογα με το πού εκδηλώνεται ο πόνος στο σώμα (εικόνες 5-7). Είναι μια επέμβαση που βελτιώνει τον χρόνιο πόνο σε πολλά άτομα.



Εικόνα 5.

Σύστημα επισκληρίδιου διεγέρτη νωτιαίου μυελού.



Εικόνα 6.
Ηλεκτρόδια
για επισκληρίδιο
διέγερση νωτιαίου
μυελού.



Εικόνα 7.
Διεγέρτης και
ρυθμιστής
επισκληρίδιων
ηλεκτροδίων
νωτιαίου μυελού.

Ο πόνος είναι μια εμπειρία που βιώνεται στον εγκέφαλο. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτή η τεχνική δεν επαρκεί και τότε πρέπει να επεμβούμε στον εγκέφαλο στον φλοιό ή σε βαθύτερες δομές του. Μια κατάσταση που ανταποκρίνεται πάρα πολύ καλά σε ερεθισμό του φλοιού του εγκεφάλου είναι η πολύ βαριά και ανθεκτική σε κάθε άλλη θεραπεία, νευραλγία του τριδύμου. Πρέπει να επισημανθεί ότι αυτές οι μέθοδοι εφαρμόζονται κυρίως σε ασθενείς που πάσχουν από πολύ έντονο χρόνιο πόνο, σε βαθμό που ενίοτε έχουν αυτοκτονικές ιδέες. Υπάρχουν σημεία στον εγκέφαλο από τα οποία μπορείς με ηλεκτρόδια να ενεργοποιήσεις το σύστημα των ενδορφινών, των φυσιολογικών μορφινών, ώστε να μειωθεί σημαντικά ο πόνος σε βαθμό που να γίνει ανεκτός.

Νευρογενείς διαταραχές σπλάχνων: Οι νευρογενείς διαταραχές σπλάχνων είναι μια ιδιαίτερη κατηγορία. Υπάρχουν καταστάσεις στις οποίες κάποιος, μετά από τραυματισμό στον νωτιαίο μυελό, έχει χάσει τον έλεγχο της ούρησης ή του εντέρου κι έχει ακράτεια ούρων ή/και κοπράνων. Για πολλά από αυτά τα άτομα, τα οποία είναι ανάπηρα, η καθήλωση στην αναπηρική καρέκλα είναι ανεκπλήρωτη, αλλά η ακράτεια ούρων ή/και κοπράνων είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί στην καθημερινότητά τους. Σε αρκετές περιπτώσεις, με εμφυτευόμενα συστήματα λειτουργικής νευροπροσθετικής, κάποιοι ασθενείς μπορούν να ανακτήσουν πολύ καλό έλεγχο της ούρησης και του εντέρου. Στη νευροπαθητική κύστη, η οποία οφείλεται σε βλάβες του νωτιαίου μυελού, το σύστημα εμφυτεύεται στα ιερά νεύρα και στις ιερές ρίζες. Κάτω από το δέρμα τοποθετείται μια συσκευή-δέκτης, η οποία ρυθμίζεται και ενεργοποιείται πάνω από το δέρμα. Ο ασθενής μπορεί να πιέσει ένα κουμπί και να ουρήσει κατά βούληση. Στην πολύ βαριά σπηθάχνη, όπως σε κάποιες περιπτώσεις πασχόντων οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε φάρμακα, μπορούν να βοηθηθούν με ένα σύστημα διέγερσης του νωτιαίου μυελού, ανάλογο με αυτό που χρησιμοποιείται για τον χρόνιο πόνο. Επίσης, μετά από βλάβη του νωτιαίου μυελού, όταν υπάρχει μεγάλη διαταραχή στην αναπνευστική λειτουργία μπορεί να τοποθετηθεί διεγέρτης στο φρενικό νεύρο, ανάλογος με αυτόν που χρησιμοποιείται για τον χρόνιο πόνο, και να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος της αναπνοής.

Τετραπληγία: Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την τεχνολογία η οποία θα προορίζεται πλήρως για τετραπληγικά άτομα. Στην Αμερική, έχουν γίνει 500 περίπου επεμβάσεις σε άτομα που δεν κινούν κανένα μέλος, συνήθως μετά από βλάβη ψηλά στον αυχένα: εμφυτεύονται ηλεκτρόδια στο άνω άκρο. Στο δεξί άνω άκρο, κάτω από το δέρμα, τοποθετείται ένα λογισμικό σύστημα ελέγχου των ηλεκτροδίων (σύστημα ελέγχου). Ο ασθενής μπορεί να κάνει μικρές κινήσεις του αριστερού ώμου, που προσλαμβάνονται από έναν εξωτερικό δέκτη και ενισχύονται σε μια συσκευή εξωτερικά και μεταβιβάζονται στο σύστημα ελέγχου του δεξιού άνω άκρου. Έτσι, το ενισχυμένο σήμα μετατρέπει μικρές κινήσεις του αριστερού ώμου σε επαρκείς κινήσεις του δεξιού χεριού για να επιτελέσει ο πάσχων αυτόνομα απλές καθημερινές λειτουργίες.

Ακουστικά εμφυτεύματα: Ένα σημαντικό πεδίο είναι τα ακουστικά εμφυτεύματα. Πρόκειται για μεγάλο επίτευγμα, αφού με αυτά στάθηκε δυνατόν να κωδικοποιηθεί ο ήχος του περιβάλλοντος με μορφή ηλεκτρικού σήματος ώστε αυτό να ενεργεί στον νευρικό ιστό και να αναπαράγει το βίωμα του ήχου του περιβάλλοντος για τον άνθρωπο.

Οπτικά εμφυτεύματα: Υπάρχει ερευνητική εργασία σε πειραματόζωα η οποία στοχεύει στο ενδεχόμενο ενεργοποίησης του οπτικού φλοιού με ενίσχυση του οπτικού σήματος που λαμβάνεται από μια μίνι κάμερα. Υπάρχει επίσης, σε εξέλιξη, ένα άλλο σύστημα με τοποθέτηση εμφυτευμάτων στον αμφιβληστροειδή.

Ψυχικές παθήσεις: Σήμερα είναι γνωστό ότι το συναίσθημα, η μνήμη και η συνειδηση έχουν βιολογικό υπόστρωμα και ότι κάθε μορφή εμπειρίας, ακόμη και οι ψυχικές διαταραχές, έχουν βιολογική βάση. Χάρη σε εργασία επιστημόνων στον Καναδά, το δίκτυο που συντηρεί το συναίσθημά μας καθώς και το πάσχον σημείο σε αυτό το δίκτυο όταν ένας ασθενής έχει βαριά κατάθλιψη έχει προσδιοριστεί, εδώ και 15 χρόνια με αρκετή ακρίβεια. Η «μετωπο-κογκική» περιοχή βρίσκεται πάνω από τους οφθαλμικούς κόγχους και δέχεται πληροφορίες από τον υπόλοιπο εγκέφαλο. Με τη μετωπιαία περιοχή υλοποιούμε τους στόχους μας, ανάλογα με τη συναισθηματική φόρτιση, που δίνει σε αυτούς το μεταίχμακό σύστημά μας. Σε πρόσφατες μελέτες, που έγιναν σε εθελοντές, έχει βρεθεί, με τομογραφία ποζιτρονίων, ότι όταν τους ανακοινώνονται θλιβερές ιστορίες ή τους προκαλείται ένα βίωμα που γεννά θλίψη, ενεργοποιούνται συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Στη συνέχεια, αυτή η ενεργοποίηση ακολουθεί μια τοξοειδή πορεία κι έρχεται προς τον θάλαμο και τον υποθάλαμο για να περάσει προς το σώμα και να σωματοποιηθεί η κατάθλιψη, δηλαδή να προκληθούν ανορεξία, αϋπνίες, απώλεια σεξουαλικής διάθεσης στον πάσχοντα. Συγκεκριμένα σημεία του εγκεφάλου (24 και 25) λειτουργούν ως διακόπτες οι οποίοι είτε ευοδώνουν την εκδήλωση της κατάθλιψης ή την αναστέλλουν. Όταν το σημείο 25 είναι υπερενεργό υπάρχει κατάθλιψη, ενώ όταν γίνει λιγότερο ενεργό, ενεργοποιούνται οι περιοχές των μετωπιαίων λοβών κι ο ασθενής είναι καλύτερα, ανταποκρίνεται στα φάρμακα και βγαίνει από το στάδιο της κατάθλιψης.

Ανάγνωση σκέψης από τον εγκεφαλικό φλοιό: Με ειδικά εμφυτεύματα στον κινητικό φλοιό του εγκεφάλου έχει γίνει δυνατόν να αναγνωριστεί το ηλεκτρικό σήμα που αντιστοιχεί στην πρόθεση ή την επιθυμία ενός τετραπληγικού να πράξει κάτι, για παράδειγμα να κινήσει το χέρι του. Έχει γίνει η πρώτη επέμβαση σε άνθρωπο και με εμφυτευμένο σύστημα ανάγνωσης στάθηκε δυνατόν να μεταφερθεί η επιθυμία του ασθενή σε ρομποτικό χέρι ή σε υπολογιστή και να εκτελεστεί η επιθυμητή από τον ασθενή ενέργεια. Αυτή η εργασία έχει δημοσιευτεί στο έγκυρο περιοδικό Nature.

ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ Η ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ:
ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Αστέριος Σ. Τσιφτσόγλου

Ιωάννης Βιζιριανάκης

Βιοτεχνολογικά φάρμακα, θεραπευτική κλωνοποίηση και κυτταρικές θεραπείες

Αστέριος Σ. Τσιφτσόγλου

Καθηγητής Φαρμακολογίας,
Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΑΠΘ

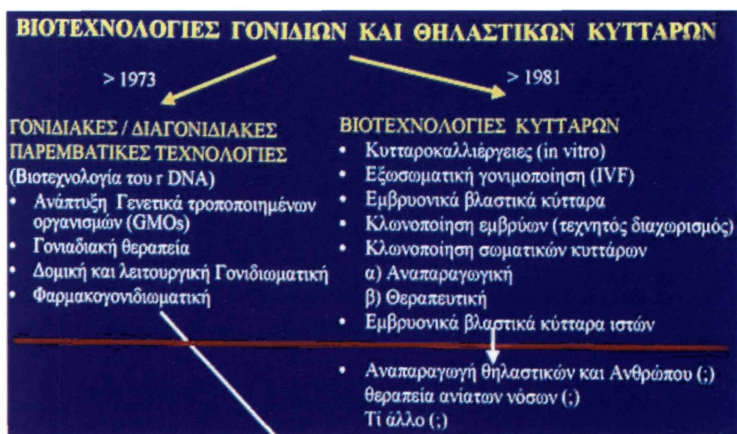
ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΑΠΟ ΤΗ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΩΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

ι ραγδαίες εξελίξεις που ακολούθησαν την παρασκευή ανασυνδυασμένων μορίων DNA (recombinant DNA) στις αρχές της δεκαετίας 1970-80, έθεσαν τις βάσεις της γενετικής μηχανικής, της απομόνωσης, της κλωνοποίησης και της χαρτογράφησης γονιδίων, της παραγωγής ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών βιολογικού και θεραπευτικού ενδιαφέροντος, καθώς και της χαρτογράφησης του γονιδιώματος του ανθρώπου, αλλά και πολλών άλλων οργανισμών. Αυτές οι εξελίξεις συνέβαλαν στην ανάπτυξη της φαρμακευτικής βιομηχανίας με την παραγωγή, τον ποιοτικό έλεγχο και την εμπορία της πρώτης γενιάς βιοφαρμακευτικών προϊόντων,¹ όπως θεραπευτικές πρωτεΐνες, αντιγόνα, δομικές πρωτεΐνες κ.ά., τα οποία είτε χρησιμοποιούνται ως φάρμακα και εμβόλια, είτε εξυπηρετούν βιοχημικές διεργασίες (π.χ. ένζυμα). Η ανάπτυξη αυτή συνέβη παράλληλα με τις εξελίξεις στην ανάπτυξη κυττα-

ροκαλλιεργειών, οι οποίες επέτρεψαν την παραγωγή ανθρώπινων πρωτεϊνών φαρμακευτικού ενδιαφέροντος καθώς και την εδραίωση των αρχών της μεταφοράς γονιδίων σε κύτταρα θηλαστικών και έμβρυα (γενετική παρεμβατική τεχνολογία).

Το 1998 απομονώθηκαν και καλλιεργήθηκαν, *ex vivo*, τα ανθρώπινα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα – αρχέγονα ή σελεχιαία κύτταρα.² Επιπλέον, το 1996 επιτεύχθηκε η κλωνοποίηση των σωματικών κυττάρων με πυρηνική μεταφορά –somatic cell cloning via nuclear transfer, SCNT η γνωστή ιστορία της Doly–,³ η οποία επέτρεψε την αναπαραγωγική κλωνοποίηση ανώτερων θηλαστικών και έθεσε τις βάσεις για τη θεραπευτική κλωνοποίηση. Οι μελέτες αυτές ενίσχυσαν την έρευνα σε εμβρυονικά βλαστοκύτταρα και έθεσαν βασικούς βιοηθικούς προβληματισμούς, ενώ παράλληλα διεύρυναν τις δυνατότητες χρήσης τους σε θεραπείες ανιάτων εκφυλιστικών νόσων με μεταμοσχεύσεις βλαστοκυττάρων. Οι βιοτεχνολογίες γονιδίων και βλαστοκυττάρων ενδέχεται μελλοντικά να συγκλίνουν για την παραγωγή ιστοσυμβατών ιστών και οργάνων –γενετικά τροποποιημένων– κυρίως για μεταμοσχεύσεις (σχήμα 1).

Σχήμα 1.
Βιοτεχνολογίες
γονιδίων και
θηλαστικών
κυττάρων



ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΛΟΙΠΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ

Η αντίληψη ότι αρκετά νοσήματα μεταβολισμού οφείλονται σε έλλειψη ή δυσλειτουργία πρωτεϊνών ορμονικού τύπου (π.χ. ινσουλίνη, αναπτυξιακοί παράγοντες) αναπτύχθηκε αρκετά νωρίς και οδήγησε στην απομόνωση τέτοιων μορίων με εκχύλιση από μεγάλες μάζες ιστών. Δυστυχώς, μια τέτοια χρονοβόρα και πολύ δαπανηρή διεργασία δεν εξυπηρετούσε τις υψηλές ανάγκες για τη χρήση τέτοιων μορίων. Η ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας του rDNA στα μέσα της δεκαετίας του '70, έδωσε τη δυνατότητα της μαζικής παραγωγής πεπτιδικών ορμονών και αναπτυξιακών παραγόντων ή άλλων πρωτεϊνών, η οποία επιτεύχθηκε σε μικρόβια ή άλλους γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (GMOs), με την εμφύτευση – μεταφορά γονιδίων σε κατάλληλους φορείς. Τριάντα χρόνια αργότερα, δηλαδή σήμερα, η παγκόσμια φαρμακευτική βιομηχανία παράγει το 10-12% των φαρμάκων με γενετική μηχανική. Στα βιοτεχνολογικά φάρμακα και θεραπευτικά γενικότερα ανήκουν διάφορες ομάδες τέτοιων προϊόντων (σχήμα 2), καθώς και τα βιοτεχνολογικά εμβόλια και γενετικά τροποποιημένα αντιγόνα. Η έκπτωση των δικαιωμάτων βιομηχανικής ιδιοκτησίας (patents), οδηγεί σταδιακά στην ανάπτυξη βιοομοειδών προϊόντων (biosimilars) ή βιογενόσημων (biogenerics) φαρμακευτικών προϊόντων.⁴

ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

1. Αναπτυξιακοί Παράγοντες
2. Πεπτιδικές Ορμόνες
3. Εμβόλια (Αντιγόνα)
4. Μονοκλωνικά Αντισώματα
5. Ένζυμα
6. Γονιδιακά Φάρμακα

Σχήμα 2.

A. Βιοφαρμακευτικά Προϊόντα Πρώτης Γενιάς

B. Βιο-ομοειδή (Biosimilars) – Βιογενόσημα (Biogenerics)

*Ομάδες βιοφαρμακευτικών
θεραπευτικών προϊόντων*

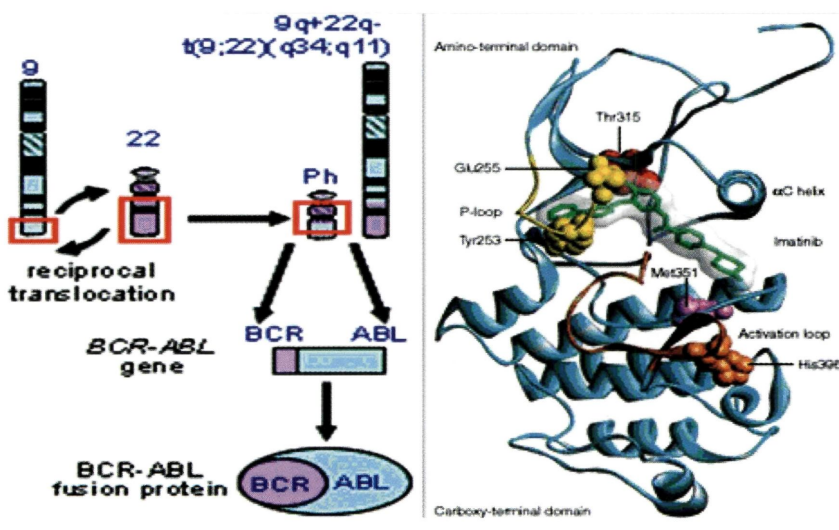
ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ: ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΩΝ

Η ανάπτυξη της Μοριακής Βιολογίας, της Γενετικής και της Βιοτεχνολογίας, επέφερε και άλλες ραγδαίες εξελίξεις στην κατανόηση της δομής και της λειτουργίας του γονιδιώματος του ανθρώπου⁵ και άλλων οργανισμών. Αυτό προκάλεσε στη συνέχεια συσσώρευση γνώσης της δομής του DNA και συνέβαλε στη χαρτογράφηση των χρωμοσωμάτων, τον χαρακτηρισμό άγνωστων γονιδίων αλλά και την εμπλοκή τους σε γενετικά/μεταβολικά νοσήματα, των οποίων τόσο η αιτιολογία όσο και η παθογένεια ήταν τελείως άγνωστες. Η ανάπτυξη της μοριακής διαγνωστικής τεχνολογίας που εφαρμόζεται σήμερα στην ανίχνευση γενετικών νόσων, στην ταυτοποίηση μικροοργανισμών και μολυσματικών ιών, συνέβαλε και στην αναγνώριση μοριακών στόχων για την ανάπτυξη φαρμάκων εκλεκτικής δράσης (targeted therapy). Η σημασία αυτών των ανακαλύψεων και της ανάπτυξης της μοριακής διαγνωστικής τεχνολογίας, κυρίως με την εφαρμογή της PCR τεχνολογίας και τον μοριακό υβριδισμό DNA/RNA ή DNA/DNA, ενίσχυσε ακόμη περισσότερο τη δυνατότητα της ταυτόχρονης έκφρασης χιλιάδων γονιδίων σε έναν ιστό ή σε κύτταρα (microarrays – DNA chip technology).⁶ Οι εξελίξεις αυτές παρέχουν τη δυνατότητα της μοριακής αξιολόγησης της πορείας μιας θεραπείας (π.χ. αντικαρκινικής συνδυασμένης θεραπείας) επί της έκφρασης σειράς ογκογονιδίων, κάτι που μπορεί να εφαρμοστεί μελλοντικά και σε άλλα νοσήματα.

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΧΩΝ ΚΑΙ ΕΞΥΠΝΑ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η λεπτομερής ανάλυση γενετικών μεταλλάξεων σε διάφορα γονίδια οδήγησε στην κατανόηση των μηχανισμών, με τους οποίους τέτοια γονίδια συμβάλλουν στην παθογένεια διάφορων νόσων. Η γνώση αυτή έφερε στην επιφάνεια μοριακούς στόχους για την ανάπτυξη εκλεκτικών φαρμάκων. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν θεραπευτικά αντισώματα που αναγνωρίζουν

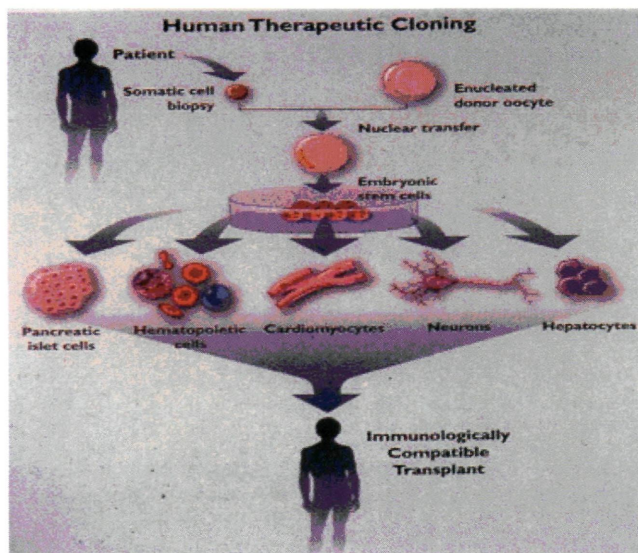
υποδοχείς στην επιφάνεια κυττάρων καρκίνου του μαστού (π.χ. το γονίδιο Her), αλλά και υβριδικές πρωτεΐνες ενζυμικού τύπου (χιμαιρικές κινάσες) που εκφράζονται εκλεκτικά σε κύτταρα χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (CML). Εξετάζοντας το ενεργό κέντρο της Bcr-Abl κινάσης της τυροσίνης που εκφράζεται εκλεκτικά από το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας (t9;22), αναπτύχθηκαν εκλεκτικοί αναστολείς, όπως το Imatinib (Gleevec) και το Nilotinib (AMN-107) της εταιρείας Novartis, με εξαιρετικά αποτελέσματα (σχήμα 3). Τα φάρμακα δρουν επιλεκτικά επί της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου και προκαλώντας τον θάνατο των λευχαιμικών κυττάρων.⁷



Σχήμα 3. Σχηματική παράσταση της χρωμοσωμικής μετατόπισης 9;22 [Χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας το οποίο παρατηρείται σε κύτταρα ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία CML (αριστερά). Διαμόρφωση του μορίου της Bcr-Abl κινάσης της τυροσίνης. Απεικονίζεται το ενεργό κέντρο στο οποίο δρα ανασταλικά το imatinib –gleevec– (δεξιά)].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΩΝΟΠΟΙΗΣΗ: ΕΙΝΑΙ ΕΦΙΚΤΗ, ΑΠΟΔΕΚΤΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΙΜΗ;

Η κλωνοποίηση σωματικών κυττάρων με πυρηνική μεταφορά, που επιτεύχθηκε από τον I. Wilmut και τους συνεργάτες του, έθεσε τις βάσεις για τη θεραπευτική κλωνοποίηση. Πρόκειται, δηλαδή, για τη διεργασία ανάπτυξης



Σχήμα 4.
Σχηματική απεικόνιση
της θεραπευτικής
κλωνοποίησης
σωματικών κυττάρων.

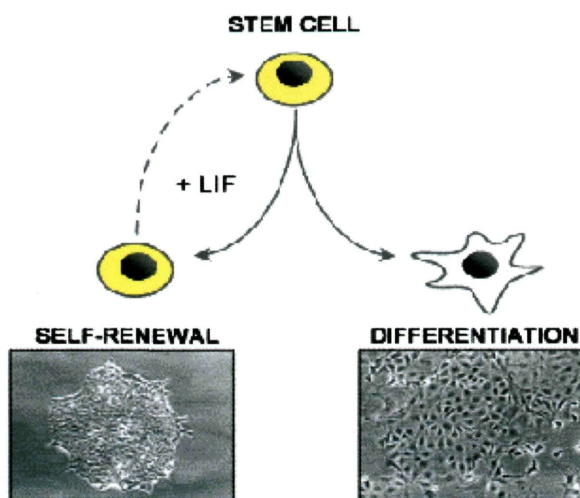
εμβρύων με στόχο την περαιτέρω ανάπτυξη ιστοσυμβατών ιστών και οργάνων για καθαρά θεραπευτικούς λόγους, μέσω μεταμοσχεύσεων (σχήμα 4).^{3,8} Η δυνατότητα αυτή αποδίδεται στην ικανότητα των εμβρυονικών βλαστοκυττάρων να διαφοροποιούνται σε διάφορα είδη κυττάρων και ιστών.

Παρά τις κατά καιρούς αντιδράσεις βιοηθικού προβληματισμού, φαίνεται ότι αυτή η μεθοδολογία μπορεί να αποδειχθεί πρακτικά χρήσιμη, αποδεκτή και εφαρμόσιμη σε ορισμένες δύσκολες περιπτώσεις στις οποίες επιβάλλεται ριζική θεραπεία και δεν υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις. Απομένει να βελτιωθεί η συγκεκριμένη τεχνολογία ώστε να εφαρμοστεί χωρίς δισταγμούς, με ασφάλεια, για τη θεραπεία εκφυλιστικών παθήσεων.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ: ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΣΤΟΥΝ ΚΑΙ ΠΩΣ;

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών παρατηρήθηκε ότι όχι μόνο τα έμβρυα, αλλά και ο μυελός των οστών καθώς και άλλοι ιστοί (π.χ. κεντρικό νευ-

ρικό σύστημα) περιέχουν αρχέγονα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα ή άλλως στελεχιαία κύτταρα (adult multipotent stem cells), τα οποία παρουσιάζουν αξιόλογη πλαστικότητα και δυναμικό διαφοροποίησης σε διάφορους τύπους κυττάρων, διατηρώντας παράλληλα την ικανότητά τους να αναγεννιούνται (σχήματα 4 και 5). Η κατάλληλη χρήση τέτοιων κυττάρων για μεταμόσχευση ανασωπύρωσε το ενδιαφέρον για τη θεραπεία ανιάτων εκφυλιστικών παθήσεων (νεοπλάσματα, εκφυλιστικά και μεταβολικά νοσήματα κ.ά.) τα οποία δεν επιδέχονται καμιά θεραπευτική αγωγή. Αδρανοποιημένοι κυτταρικοί πληθυσμοί θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την παροδική έστω διάσωση ιστών (π.χ. νέκρωση ηπατικού παρεγχύματος από οξείες δηλητηριάσεις) ή την ανάπτυξη ανοσίας (cellular vaccines). Σε αυτό το πλαίσιο, διερευνάται η χρήση ανθρωποποιημένων κυττάρων από γενετικά τροποποιημένα ανώτερα θηλαστικά (humanized xenogenic transplants) για τη θεραπεία στον άνθρωπο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών για αυτόλογη η ετερόλογη μεταμόσχευση σε πάσχοντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου, στο οποίο τα κύτταρα επιφέρουν επούλωση και βελτιώνουν τις αιμοδυναμικές λειτουργίες του μυοκαρδίου. Βεβαίως, ισοσυμβατά κύτταρα του μυελού των οστών χρησιμοποιούνται για μεταμόσχευση σε περιπτώσεις αιματολογικών νεοπλασιών

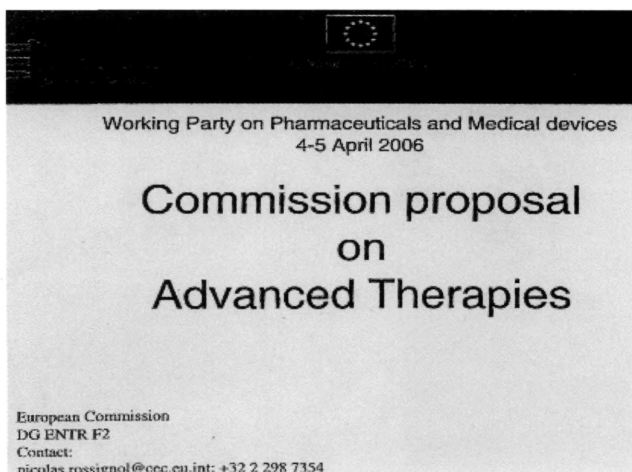


Σχήμα 5. Αρχέγονα βλαστικά κύτταρα σε ασύμμετρη κυτταρική διαίρεση www.eurostemcell.org.

(λευχαιμίες, λεμφώματα, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα). Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα προκύπτει ότι οι κυτταρικές θεραπείες μπορεί να εφαρμοστούν για την αναγέννηση των ιστών και τη ριζική θεραπεία σοβαρών παθήσεων.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ: ΑΝΑΓΚΗ ΘΕΣΠΙΣΗΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΥ ΠΛΑΙΣΙΟΥ

Είναι πλέον σαφές ότι η ανάπτυξη και οι εφαρμογές της χρήσης κυτάρων για θεραπευτικούς κυρίως σκοπούς, ανεξάρτητα από την πηγή προέλευσης, απαιτούν τη θέσπιση ενός ρυθμιστικού πλαισίου που θα διέπει τους κανόνες εφαρμογής αυτής της τεχνολογίας προς αποφυγή τυχών ανεπιθύμητων προβλημάτων, κερδοσκοπίας αλλά και αλόγιστης εμπορίας και χρήσης με τρόπους που να προσβάλλουν την αξιοπρέπεια, την κοινωνική συνοχή και που επιφέρουν ανυπολόγιστες συνέπειες. Η Ευρωπαϊκή Ένωση, μέσω της Κομισιόν και του Ευρωκοινοβουλίου, προχώρησε στη θέσπιση ενός ρυθμιστικού πλαισίου για τη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμακευτικών/θεραπευτικών προϊόντων και υπηρεσιών που ενδέχεται να αναπτυχθούν στο πλαίσιο των κυτταρικών θεραπειών. Ήδη έχει συνταχθεί το πρώτο κείμενο (*Guidelines for cell based medicinal products*) από ομάδα εμπειρογνομόνων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, EMEA (σχήμα 6).



Σχήμα 6.
Πρόταση της Ευρωπαϊκής
Επιτροπής για τη θέσπιση
ρυθμιστικού πλαισίου,
το οποίο αφορά τις
κυτταρικές θεραπείες.

ΣΚΕΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ: ΒΙΟΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Από όσα περιγράφηκαν μέχρι τώρα φαίνεται ότι τα νέα βιοτεχνολογικά φάρμακα (δεύτερης γενιάς), η θεραπευτική κλωνοποίηση και οι κυτταρικές θεραπείες ανοίγουν ένα νέο κεφάλαιο στον χώρο της μοντέρνας θεραπευτικής και της αναγεννητικής ιατρικής (Regenerative Medicine). Οι εξελίξεις που αναφέρθηκαν τροφοδοτούνται από τη ραγδαία ανάπτυξη της μοριακής διαγνωστικής τεχνολογίας η οποία εμπλουτίζει την κατανόηση της μοριακής βάσης της παθογένειας των νόσων και την αναγνώριση μοριακών στόχων για ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων. Παράλληλα με αυτή την ανάπτυξη ανακύπτουν βιοηθικοί προβληματισμοί που χρειάζεται να συζητηθούν ευρύτερα έτσι ώστε να γίνουν κατανοητά τα κοινωνικά οφέλη αυτών των ανακαλύψεων έξω από προκαταλήψεις και ιδεολογικές αγκυλώσεις. Η θέσπιση ενός πλαισίου θα αποτρέψει τυχόν αλόγιστη χρήση των εμβρύων και των εμβρυονικών βλαστοκυττάρων (totipotent embryonic stem cells) εξασφαλίζοντας έτσι την ανθρώπινη αξιοπρέπεια και τους κανόνες του οικογενειακού αστικού δικαίου. Ελπίζω ότι οι τεχνολογίες των βλαστικών κυττάρων και οι κυτταρικές θεραπείες θα εφαρμοστούν με σύνεση και ορθολογισμό για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rodney J.Y. and Gibaldi M., *Biotechnology and Biopharmaceuticals*, Wiley InterScience, Jogn Wiley and Sons, 2003, N. York, USA.
2. Thomson J.A., *et al.*, Embryonic stem cell lines derived from humans blastocysts, *Science*, 282:1145-1147 (1998).
3. Campbell K.H., McWhir J., Ritchie W.A. and Wilmut I., Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line, *Nature* 380: 64-66 (1996).
4. EMEA, *Guideline on Similar Biological Medicinal Products*, CHMP/437/04, London, 2005.
5. Venter J.C. et al, The sequence of the human genome, *Science*, 291:1304-1351 (2001).

6. Schema M., *et al.*, Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray *Science*, 270: 467-450 (1995).
7. Weisberg E., Manley P.W., *et al.*, Second generation inhibitors of BCR-ABL treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia, *Nature Rev. Cancer*, 7:345-356 (2007).
8. Gurdon J.B., Byrne J.A., Simonsson S., Nuclear reprogramming and stem cell creation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100:suppl.1:11819-11822 (2003).

Φαρμακογονιδιωματική και εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής

Ιωάννης Βιζιριανάκης

*Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας
Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΑΠΘ*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρόσφατες εξελίξεις στον χώρο της φαρμακευτικής έρευνας με την ενσωμάτωση των γονιδιωματικών και άλλων τεχνολογιών στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων επιδρούν θετικά στη βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής στην κλινική πράξη. Η βελτίωση αυτή αφορά και την εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών (ADRs), ένα ιδιαίτερα σοβαρό πρόβλημα στη θεραπευτική. Η δεκαετία του 1990 εμπλούτισε με νέες γνώσεις τη σύγχρονη φαρμακολογία επιτρέποντας, σε μεγαλύτερο βαθμό, την πρόβλεψη και την αποφυγή ενός σημαντικού αριθμού των ADRs. Για παράδειγμα, διερευνήθηκε με επιτυχία η συμβολή των μεταβολικών ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) στην εμφάνιση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ενώ παράλληλα αποσαφηνίστηκε και ο ρόλος του εντερικού μεταβολισμού και της λειτουργίας της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης στη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων, δίνοντας έτσι νέα στοιχεία βελτίωσης της φαρμακευτικής αγωγής. Η ανάλυση των βασικών αρχών

που διέπουν την κατάλληλη επιλογή φαρμάκων στη σύγχρονη θεραπευτική θα πρέπει να στηρίζεται και στις υπάρχουσες γνώσεις της μοριακής φαρμακολογίας. Με την ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωματικής και την εξέλιξη της φαρμακογενετικής ενσωματώνονται οι μοριακές τεχνικές της γενετικής και της βιολογίας στη χορήγηση των φαρμάκων προς όφελος της θεραπείας των ασθενών. Ήδη, οι αρχές αυτές εφαρμόζονται για συγκεκριμένα φάρμακα, βελτιώνοντας τη φαρμακοδυναμική τους στον οργανισμό και επιτυγχάνοντας έτσι το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο τελικός στόχος αυτής της προσέγγισης είναι η εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων μέσα από τη διευκρίνιση και την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν σε διαφορετικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα στα άτομα. Για να υπάρξει όμως η πλήρης ενσωμάτωση και η εκμετάλλευση των γνώσεων που προέρχονται από τις γονιδιωματικές τεχνολογίες στην κλινική πράξη, θα πρέπει πρώτα να δημιουργηθούν νέες τεχνολογίες, να διευκρινιστούν νομικά και ηθικά ζητήματα, να εκπαιδευτεί το κατάλληλο ιατρικό, φαρμακευτικό και νοσηλευτικό προσωπικό, και τέλος, να ενημερωθεί η κοινή γνώμη για τις επιπτώσεις των γενετικών ελέγχων στη φαρμακευτική αγωγή και στην ιατρική πρακτική στο μέλλον. Άλλωστε, ήδη υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που ενισχύουν την προσπάθεια για την εκμετάλλευση των γονιδιωματικών πληροφοριών για βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής και της ανάπτυξης αποτελεσματικότερων και ασφαλέστερων νέων φαρμάκων προς όφελος των ασθενών και του κοινωνικού συνόλου.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Χρονικά η ανακάλυψη και η ανάπτυξη θεραπευτικών για την αντιμετώπιση των ασθενειών ταυτίζεται με την προσπάθεια για καλύτερευση των συνθηκών διαβίωσης του ανθρώπινου είδους. Έτσι, ενώ η αρχική προσπάθεια αφορούσε αποκλειστικά την εκμετάλλευση φυσικών πηγών (φυτών, ορυκτών κτλ.) ως στοιχείων για την ανάπτυξη φαρμάκων, στον 20ό αιώνα διαμορφώνονται οι συνθήκες για τον ορθολογικό σχεδιασμό στη φαρμακευτική έρευνα που, όπως είναι γνωστό, οδήγησε στην πληθώρα των φαρμάκων που σήμερα γνωρίζου-

με. Παράλληλα, όμως, ακόμη και σήμερα, οι φυσικές πηγές εξακολουθούν να δίνουν σημαντικές φαρμακευτικές ουσίες στη σύγχρονη θεραπευτική, αφού ένα μικρό μόνο μέρος των υπάρχοντων φυτών έχει μελετηθεί για την πιθανή φαρμακευτική αξιοποίησή τους.

Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη νέων φαρμάκων βασίζεται κυρίως στις γνώσεις που προκύπτουν είτε από τη συσχέτιση της δομής των φαρμακευτικών ουσιών με το φαρμακολογικό αποτέλεσμα (σχέσεις δομής-δράσης), είτε από την ανακάλυψη και τη μελέτη της λειτουργίας των μορίων-στόχων των φαρμάκων στον οργανισμό, δηλαδή των υποδοχέων. Έως και σχετικά πρόσφατα, ο σχεδιασμός των φαρμάκων στηριζόταν κυρίως στην εκμετάλλευση των γνώσεων που αφορούν τη μελέτη των σχέσεων δομής-δράσης των φαρμακομορίων. Σήμερα, ωστόσο, γνωρίζουμε με περισσότερες λεπτομέρειες ότι τα περισσότερα φάρμακα αλληλεπιδρούν στα κύτταρα με εξειδικευμένα μόρια-στόχους (κυρίως πρωτεΐνες), τους υποδοχείς, και με αυτό τον τρόπο εμφανίζουν τη φαρμακολογική τους δράση. Επιπλέον, η αποσαφήνιση της παθογένειας αρκετών νόσων σε μοριακό επίπεδο, παράλληλα με τη συσσώρευση νέων δεδομένων για τους υποδοχείς των φαρμάκων, δίνει νέες διαστάσεις για τη φαρμακευτική έρευνα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνεται στην απομόνωση, στην κλωνοποίηση και στον χαρακτηρισμό συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται στη δράση των φαρμάκων.

Μετά τη μεγάλη επαναστατική στροφή –η οποία ουσιαστικά άρχισε τη δεκαετία του 1940 και κορυφώθηκε τη δεκαετία του 1960–, που έγινε με την εισαγωγή των νέων συνθετικών φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες αντικατέστησαν τις παραδοσιακές δρόγες στα ράφια των φαρμακείων, ο χώρος του φαρμάκου υφίσταται, τα τελευταία ιδιαίτερα χρόνια, τις νέες επαναστατικές αλλαγές που οφείλονται στις εντυπωσιακές εξελίξεις της μοριακής βιολογίας, της ανάπτυξης της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) και της βιοπληροφορικής. Αν κάποιος θελήσει να δει τις κύριες επιστημονικές αντιλήψεις στις οποίες βασίστηκε η ανάπτυξη των φαρμάκων χρονολογικά από τον Βαλ Παγκόσμιο πόλεμο και μετέπειτα μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1970, θα διαπιστώσει, εκτός από την κυρίαρχη επιρροή της συνθετικής χημείας, τις παράλληλες θεμελιώδεις επιρροές για τη δεκαετία του 1940 από τη μικροβιολογία, ενώ για τις δεκαετίες του 1950

και του 1960 από τη βιοχημεία. Από το 1976, όμως, και μετέπειτα, η επίδραση της μοριακής βιολογίας στον χώρο της ανάπτυξης των φαρμάκων είναι εμφανής και καταλυτική, ενώ σήμερα η εξέλιξη της γονιδιοματικής διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο. Άλλωστε, στη σημερινή εποχή, αρκετά βιοτεχνολογικά φάρμακα έχουν κυκλοφορήσει, ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη των οποίων βασίστηκε ακριβώς στις νέες αντιλήψεις φαρμακευτικού σχεδιασμού νέων θεραπευτικών.

Μέχρι σήμερα, η ανάπτυξη φαρμάκων στηρίζεται σε λιγότερο από 500 πιθανούς «μοριακούς-στόχους» με τους οποίους συνδέονται τα φάρμακα και εξασκούν τη φαρμακολογική τους δράση. Συγκεκριμένα, μια ανάλυση και κατάταξη σύμφωνα με βιοχημικά κριτήρια αυτών των μοριακών στόχων δείχνει ότι: 45% είναι υποδοχείς, 28% ένζυμα, 11% ορμόνες και αναπτυξιακοί παράγοντες, 5% κανάλια ιόντων, 2% DNA, 2% πυρηνικοί υποδοχείς και τέλος 7% είναι άγνωστοι. Η ανάπτυξη της γονιδιοματικής και φαρμακογονιδιοματικής εκτιμάται ότι θα προσφέρει περίπου 3.000 νέους «στόχους-γονίδια» για την ανάπτυξη φαρμάκων, γεγονός που δίνει εύγλωττα το μέγεθος επέκτασης της φαρμακευτικής έρευνας. Άλλωστε, αυτή η αλλαγή καταγράφεται σε σημαντικό βαθμό από το εύρος και την ταχύτητα των συγχωνεύσεων τα τελευταία χρόνια, τόσο μεταξύ των φαρμακευτικών εταιρειών, όσο και μεταξύ φαρμακευτικών και βιοτεχνολογικών εταιρειών και οι οποίες στοχεύουν στην εκμετάλλευση των νέων δυνατοτήτων που προσφέρονται στον χώρο της ανάπτυξης των φαρμάκων. Τα επιτεύγματα της τεχνολογίας του rDNA και της βιοπληροφορικής έδωσαν τη δυνατότητα δημιουργίας βιβλιοθηκών με τα δεδομένα της ανάλυσης των γονιδιωμάτων αρκετών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Αυτό το γεγονός αναμένεται, αφενός, να δώσει τη δυνατότητα ανακάλυψης νέων γονιδίων που εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία ασθενειών και, αφετέρου, να ενισχύσει τις προσπάθειες για την εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων στη θεραπευτική. Ουσιαστικά, η ανάλυση των γενετικών δεδομένων στο ανθρώπινο γονιδίωμα αναμένεται να επιπρέψει την βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής σε εκείνο το τμήμα του πληθυσμού που παρουσιάζει διαφορετική φαρμακολογική απόκριση ή και ανεπιθύμητες ενέργειες, μετά τη χορήγηση συγκεκριμένων φαρμάκων, ενώ η απιολογία αυτής της συμπεριφοράς καθορίζεται γενετικά.

Ηπατικά Μεταβολικά Ένζυμα: Η ομάδα του Κυτοχρώματος P450

Με δύο λόγια:

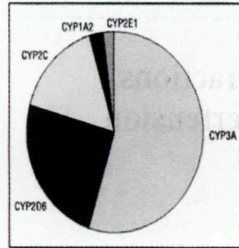
- Τα ηπατικά μεταβολικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450 εμπλέκονται στη βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών, της χοληστερόλης και άλλων σημαντικών λιπιδίων
- Οι πρωτεΐνες είναι συνδεδεμένες στη μεμβράνη
- Περιέχουν μια προσθετική ομάδα αίμης
- Είναι γνωστά 60 γονίδια στον άνθρωπο που κωδικοποιούν τα συγκεκριμένα ένζυμα

Σχήμα 1. Δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των ηπατικών μεταβολικών ενζύμων της ομάδας του κυτοχρώματος P450.

Ένας άλλος τομέας ανάπτυξης για τη θεραπευτική αφορά τις νέες μεθόδους της γενετικής διάγνωσης, οι οποίες βασίζονται στις λεγόμενες «μικροπλάκες DNA» (DNA microarrays, DNA chips, gene chips, gene arrays, biochips) και δίνουν μια νέα κατεύθυνση στη φαρμακευτική έρευνα του 21ου αιώνα. Συγκεκριμένα, η πρόσφατη ανάπτυξη και η χρησιμοποίηση των «μικροπλάκων DNA» δίνει τη δυνατότητα της παράλληλης και της ταυτόχρονης ανάλυσης της έκφρασης όλων των γονιδίων ενός οργανισμού (π.χ. 30.000-40.000 γονίδια σε μια μικροπλάκα DNA). Η συγκεκριμένη τεχνολογία αναμένεται να ανοίξει νέους ορίζοντες στην ιατρική πρακτική, ενσωματώνοντας τη γενετική ανάλυση στη φαρμακευτική αγωγή αλλά και γενικότερα στη θεραπευτική. Παράλληλα, αυτές οι τεχνολογίες επιτρέπουν την ανάλυση του φαινομένου της διαφορετικής φαρμακολογικής απόκρισης που παρατηρείται σε ορισμένα άτομα μετά τη χορήγηση ενός φαρμάκου που σχετίζεται με τη γενετική ποικιλομορφία αυτών των ατόμων. Τέτοιου είδους μελέτες οδηγούν στην αποσαφήνιση της μοριακής βάσης των διαφορών που καταγράφονται στο επίπεδο του μεταβολισμού και της διάθεσης των φαρμάκων στον οργανισμό, ενώ παράλληλα η αυτοματοποίηση και η ανάπτυξη τεχνικών της μοριακής διαγνωστικής θα επιτρέψει τη βελτιστοποίηση της χορηγούμενης δόσης φαρμάκων στους ασθενείς. Ουσιαστικά, δηλαδή, θα μπορεί να υπάρξει μια συσχέτιση ανάμεσα στην επίδραση των μικρομορια-

Μεταβολισμός φαρμάκων και φαρμακολογικό αποτέλεσμα

Ποσοστό μεταβολιζομένων
φαρμάκων από τα
κυριότερα ισοένζυμα
του κυτοχρώματος P450
(CYP)



Σχήμα 2.
Τα κυριότερα
ισοένζυμα των CYPs
που συμμετέχουν
στον μεταβολισμό
των φαρμάκων.

Στον άνθρωπο έχουν απομονωθεί μέχρι σήμερα 60 γονίδια CYP που ταξινομούνται και κωδικοποιούνται ως εξής:

1. Αν η πρωτεϊνική ομολογία είναι $< 40\%$ μπαίνουν σε διαφορετικές οικογένειες (υπάρχουν οκτώ).
2. Αν η πρωτεϊνική ομολογία είναι $\geq 70\%$ μπαίνουν στην ίδια οικογένεια που δείχνονται ως A, B, C, D,...

Παράδειγμα: CYP3A4

CYP: 3: οικογένεια 4: γονίδιο
κυτοχρώμα P450 A: υπο-οικογένεια

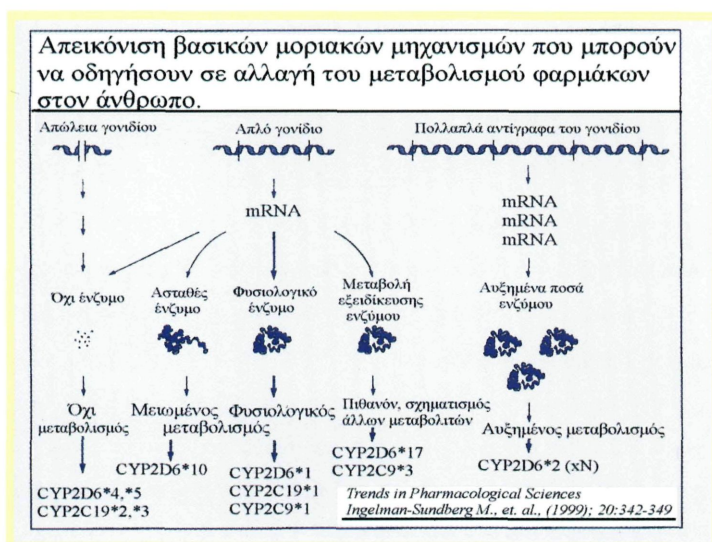
κών ενώσεων των φαρμάκων με την παρατηρούμενη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων σε ένα κύτταρο. Έτσι, ανοίγονται νέοι ορίζοντες τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την εξατομίκευση της φαρμακευτικής θεραπείας για κάθε ασθενή, δίνοντας τη δυνατότητα για καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Συνακόλουθα όμως η νέα αυτή προσέγγιση, όπως περιγράφεται, οδηγεί αναμφίβολα και σε ηθικά ζητήματα για το ποιος θα κατέχει, θα αναλύει και θα ελέγχει τις γενετικές πληροφορίες, π.χ. για την πιθανή προδιάθεση που μπορεί να παρουσιάζει ένα άτομο για την εμφάνιση μιας ασθένειας, ή ακόμη ποιος θα έχει πρόσβαση σε τέτοιου είδους προσωπικές πληροφορίες. Ένα είναι πάντως σίγουρο, ότι αυτές οι εξελίξεις αφενός αλλάζουν την εικόνα της παροχής ιατρικής περίθαλψης στο άμεσο μέλλον και αφετέρου καθιερώνουν τη μοριακή ιατρική στο επίκεντρο της παρεχόμενης υγειονομικής περίθαλψης.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

Ένα χαρακτηριστικό φαινόμενο που αναφέρεται στις γενετικές διαφορές, οι οποίες καταγράφονται σε άτομα μετά τη χορήγηση συγκεκριμένων φαρμά-

κών, είναι αυτό του γενετικού πολυμορφισμού (genetic polymorphism) και είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τη φαρμακογενετική. Κλασικό παράδειγμα αποτελούν τα ισοένζυμα των CYPs με τον σημαντικό ρόλο τους στον μεταβολισμό των φαρμάκων στον οργανισμό (σχήμα 1). Πιο συγκεκριμένα, η φαρμακογενετική ενδιαφέρεται, αφενός να αναλύσει τη διαφορετική φαρμακολογική απόκριση μετά τη χορήγηση ενός φαρμάκου σε ορισμένα άτομα, και αφετέρου να συσχετίσει αυτό το αποτέλεσμα με τη γενετική ποικιλομορφία που παρατηρείται. Τα τελευταία χρόνια, με την ολοκλήρωση αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος, αναπτύχθηκε η φαρμακογονιδιωματική ως κλάδος που διερευνά τη σχέση ανάμεσα στην επίδραση των μικρομοριακών ενώσεων των φαρμάκων και την παρατηρούμενη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων στα κύτταρα ενός οργανισμού. Ουσιαστικά δηλαδή η φαρμακογονιδιωματική έχει πιο διευρυμένο ρόλο, σε σχέση με τον αρχικό στόχο της φαρμακογενετικής, συμπεριλαμβάνοντας το σύνολο των γονιδίων, (γονιδίωμα), στη δράση των φαρμάκων. Στη σύγχρονη κλινική πράξη έχουν καθιερωθεί φαρμακογενετικά τεστ για ορισμένα φάρμακα, όπως η μερκαπτοπουρίνη, η θειογουανίνη, η αζαθειοπρίνη και η τακρίνη. Σχετικά πρόσφατα, εγκρίθηκε επίσης η κυκλοφορία



Σχήμα 3.
Παραδείγματα αλληλόμορφων γονιδίων των CYPs που οδηγούν σε τροποποιημένο μεταβολισμό των φαρμάκων και συνακόλουθα στο φαρμακολογικό αποτέλεσμα.

ενός νέου φαρμάκου για τη φαρμακευτική αγωγή του καρκίνου του μαστού η τραστοζουμάμπη (trastuzumab, μονοκλωνικό αντίσωμα). Το συγκεκριμένο φάρμακο έχει ως στόχο το ογκογονίδιο HER2, ενώ έχει καθιερωθεί φαρμακογενετικό τεστ για τη δοσολογία του και συγκεκριμένα η συνταγογράφηση του βασίζεται στα επίπεδα έκφρασης του ογκογονιδίου στον ασθενή. Παράλληλα, προτείνεται ότι και άλλα φάρμακα θα μπορούσαν να αποτελέσουν στοιχείο φαρμακογενετικού ελέγχου κατά τη συνταγογράφηση τους, με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν για τον μηχανισμό δράσης τους στο μοριακό επίπεδο. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα εξής: η βαρφαρίνη, η φαινυτοΐνη, τα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φάρμακα, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αμινογλυκοσίδες, η κυκλοσπορίνη, το κυκλοφωσφαμίδιο, η διγοξίνη, το ισωφωσφαμίδιο, η θεοφυλλίνη και η κλοζαπίνη. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, αυτό θα πρέπει να συνοδεύεται με την κατάλληλη εκτίμηση των φαρμακοοικονομικών δεδομένων με το επιτυγχανόμενο φαρμακολογικό αποτέλεσμα πριν από την πλήρη εφαρμογή τους στην κλινική πράξη. Στη συνέχεια, θα αναφερθούν συγκεκριμένα φαρμακογονιδιωμικά στοιχεία για τα μεταβολικά ένζυμα της οικογένειας του κυτοχρώματος P450 (CYPs) και τον γενετικό πολυμορφισμό που σχετίζεται με αυτά ως προς τον ρόλο τους στη φαρμακευτική αγωγή στην κλινική πράξη.

Μέχρι πρόσφατα είχαν απομονωθεί, χαρακτηριστεί και κλωνοποιηθεί περίπου 60 γονίδια που κωδικοποιούν ισoenζυμα του CYP του ανθρώπου, γεγονός σημαντικό για τη δράση των φαρμάκων στον οργανισμό. Από αυτά, το ισoenζυμο CYP3A4 συμμετέχει στον μεταβολισμό του μεγαλύτερου αριθμού των κυκλοφορούντων φαρμάκων (σχήμα 2). Είναι γνωστό επίσης, ότι η ύπαρξη γενετικού πολυμορφισμού σε συγκεκριμένα ισoenζυμα του CYP μπορεί να επηρεάσει σε κλινικό επίπεδο την απόκριση του οργανισμού σε ορισμένα φάρμακα, (επηρεάζοντας τη φαρμακοκινητική τους στον οργανισμό) (σχήμα 3). Παράλληλα, ορισμένα άτομα με γενετικό πολυμορφισμό στα ισoenζυμα του CYP, εμφανίζουν, απουσία φαρμάκων, ένα διαφορετικό φαινότυπο ή ακόμη και προδιάθεση για κάποιες ασθένειες, γεγονός που αποδίδεται στον πολυμορφισμό των ισoenζύμων του CYP. Για παράδειγμα, συγκεκριμένες μορφές καρ-

κίνου φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σε άτομα που παρουσιάζουν μειωμένη μεταβολική ικανότητα μέσω των CYPs για την αποτοξίνωση και την αδρανοποίηση εξωγενών ή ενδογενών μεταλλαξιόνων ενώσεων. Ένα άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα γενετικού πολυμορφισμού, που οδηγεί σε διαφορετική απόκριση του οργανισμού σε φαρμακευτικές, ή χημικές ουσίες, αποτελεί το ισοένζυμο CYP2A6 το οποίο εμπλέκεται στον μεταβολισμό της νικοτίνης. Στον άνθρωπο έχουν απομονωθεί τρία αλληλόμορφα γονίδια: το κανονικό, (wild-type: CYP2A6*1), και δύο αδρανή ή «γυμνά» όπως αποκαλούνται (null or inactive: CYP2A6*2 και CYP2A6*3). Βρέθηκε, λοιπόν, ότι άτομα που έχουν έλλειψη του κανονικού-λειπουργικού γονιδίου CYP2A6, και συνεπώς έχουν αδυναμία μεταβολισμού της νικοτίνης σε κοτινίνη, παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εξάρτησης από το κάπνισμα, καθώς, επίσης, και μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης νεοπλασιών που σχετίζονται με το κάπνισμα, (στον άνθρωπο το 60-80% της νικοτίνης μεταβολίζεται σε κοτινίνη). Το δεύτερο αυτό στοιχείο, που αφορά τις νεοπλασίες, αποδίδεται στη μη-ενεργοποίηση προκαρκινογόνων ουσιών σε καρκινογόνες ουσίες από το CYP2A6, όπως οι νιτροζαμίνες που περιέχονται στον καπνό. Βέβαια, χωρίς να παραγνωρίζονται οι δυσκολίες που υπάρχουν, μια και στις περισσότερες περιπτώσεις η δράση των φαρμάκων αφορά περισσότερα του ενός γονίδια, η πλήρης χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και η συνακόλουθη εκμετάλλευση αυτών των πληροφοριών, αναμένεται να δώσει αρκετά νέα στοιχεία για περαιτέρω κλινική αξιοποίηση. Παράλληλα όμως με τη διερεύνηση των μεταβολικών αντιδράσεων των φαρμάκων στον οργανισμό έχει υπάρξει και η ανακάλυψη φαρμάκων ως εξειδικευμένων επαγωγέων ή αναστολέων συγκεκριμένων ισοενζύμων του CYP. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με την ύπαρξη του γενετικού πολυμορφισμού, δίνει τη δυνατότητα πρόβλεψης κλινικών αλληλεπιδράσεων στο επίπεδο του μεταβολισμού των φαρμάκων και οδηγεί, ως εκ τούτου, στην ασφαλέστερη συγχορήγηση φαρμάκων στους ασθενείς (σχήμα 4).

Συνολικά, οι σύγχρονες γνώσεις της φαρμακολογίας και της φαρμακογονιδιοματικής συνεισφέρουν σημαντικά στην κατεύθυνση εξατομίκευσης των δοσολογικών σχημάτων με την επιλογή του κατάλληλου «φαρμακότυπου» για κάθε

Γενετικός πολυμορφισμός και διαφορεική φαρμακολογική απόκριση σε φάρμακα

Γονίδιο-Πρωτεΐνη	Φάρμακο	Παρατηρήσεις-Επίδραση
β2 Αδρεναργκός Υποδοχέας	Αλβουτερόλη Σαλβουταμόλη	Π.χ. αμινοξύ (aa) 16: Arg/Gly γονότοπος aa 164: Thr/Ile γονότοπος
5-Λιποξυγενάση (5-LO)	ABT-671 (<i>zileuton</i>)	Άσθμα
Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγαιοτενσίνης (ACE)	Ενολαπρίλη Λισιναπρίλη Καλιτοπρίλη	Καρδιαγγειακές παθήσεις
Κανάλια καλίου: HERG KvLQT1 hKCN2	Κινιδίνη Σισαπρίδιο Τερφεναδίνη Δισοπραμίδιο Μεφλακίνη Κλαριθρομυκίνη	Φαρμακοεπαγόμενο σύνδρομο επιμήκυνσης του επάρματος QT Φαρμακοεπαγόμενη πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (<i>Torsades de pointes</i>) Φαρμακοεπαγόμενο σύνδρομο επιμήκυνσης του επάρματος QT Φαρμακοεπαγόμενη καρδιακή αρρυθμία
Απολιποπρωτεΐνη E4 (ApoE4)	Τακρίνη	Ασθένεια του Alzheimer
Μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT)	Αζαθειοπρίνη Μερκαπτοπουρίνη Θειογουανίνη	Τοξικότητα αιμοποιητικού συστήματος
CYP2C9	Βαρφαρίνη	Αντιπηκτική θεραπεία

Σχήμα 4. Παραδείγματα γενετικού πολυμορφισμού γονιδίων που εμπλέκονται σε μεταβολές της δράσης και τη βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής.

ασθενή χωριστά, στοιχείο ευεργετικό για την παρεχόμενη περίθαλψη. Θετική εξέλιξη προς αυτή την κατεύθυνση αποτελεί το γεγονός ότι πρόσφατα εγκρίθηκαν τα πρώτα φαρμακογονιδιωματικά τεστ, η χρήση των οποίων στην καθημερινή ιατρική πρακτική θα επιβεβαιώσει τη χρησιμότητά τους στην επιλογή της κατάλληλης δοσολογίας συγκεκριμένων φαρμάκων και της βελτίωσης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Συγκεκριμένα, η πρόσφατη έγκριση από το FDA του πρώτου φαρμακογονιδιωματικού τεστ, (AmpliChipTM Cytochrome P450 Pharmacogenomic Test), για την ανάλυση και την ταυτοποίηση γενετικών πολυμορφισμών (μεταλλάξεων) που εντοπίζονται στα ισοένζυμα CYP2D6 και CYP2C19 συγκεκριμένων ασθενών και επηρεάζουν το φαρμακολογικό αποτέλεσμα, καθώς και η δημοσιοποίηση της οδηγίας για τη βιομηχανία σχετικά με την κατάθεση των φαρμακογονιδιωματικών δεδομένων για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, δείχνουν εύγλωπτα αυτή τη νέα στροφή που έχει ήδη γίνει στη φαρμακευτική έρευνα και περίθαλψη. Παράλληλα, έχει εγκριθεί και η χρήση ενός δεύτερου φαρμακογονιδιωματικού τεστ, το οποίο αφορά τη συνταγογράφηση της ιρινοτεκάνης (σχήμα 5). Επιπρόσθετα, έχει ήδη ξεκινήσει η προσπάθεια σε μεγαλύτερη κλίμακα η ενσωμάτωση

γενετικών δεδομένων στην καθημερινή ιατρική πράξη προς όφελος των ασθενών και του κοινωνικού συνόλου γενικότερα.

Επιπρόσθετα των όσων αναφέρθηκαν παραπάνω, τα οποία αφορούν κυρίως τη φαρμακοκινητική των φαρμάκων, υπάρχουν και αρκετά στοιχεία που σχετίζονται περισσότερο με τη φαρμακοδυναμική τους και το γενετικό πολυμορφισμό γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεϊνικά μόρια-υποδοχείς. Τα τελευταία λοιπόν χρόνια, με τη βοήθεια των τεχνικών της μοριακής βιολογίας και του ανασυνδυασμένου DNA, (rDNA), διαπιστώθηκε ότι αρκετά γονίδια, που κωδικοποιούν τους υποδοχείς, παρουσιάζουν γενετικό πολυμορφισμό ο οποίος, σε πολλές περιπτώσεις, οδηγεί σε τροποποίηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος. Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί φαινόμενα γενετικού πολυμορφισμού που αφορούν, π.χ. τους β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς και την απόκριση των β_2 -αγωνιστών σε ασθματικούς, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) και τη δράση των ACE-αναστολέων σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις, τον υποδοχέα της 5-υδροξυτρυπαμίνης και την απόκριση των αντιψυχωτικών φαρμάκων ή, τέλος, τα κανάλια των ιόντων K^+ και τη φαρμακοεπαγόμενη πρόκληση αρρυθμιών.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΤΕΣΤ ΣΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΑ

Στις 23 Δεκεμβρίου 2004 ο Αμερικανικός Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) ενέκρινε την κυκλοφορία του πρώτου γενετικού τεστ (AmpliChip Cytochrome P450 Genotyping Test) που επιτρέπει με απλό τρόπο, (λήψη αίματος του ασθενή), την ανίχνευση 29 γενετικών πολυμορφισμών στο γονίδιο CYP2D6 και 2 αντίστοιχων μεταλλάξεων στο γονίδιο CYP2C19. Τα γονίδια αυτά εμπλέκονται στο μεταβολισμό αρκετών φαρμάκων, ενώ η ύπαρξη αυτών των γενετικών πολυμορφισμών οδηγεί σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη λήψη της συνηθισμένης δόσολογίας αυτών των σκευασμάτων. Με τη χρήση του τεστ προσαρμόζεται ανάλογα η δόσολογία και έτσι βελτιώνεται η φαρμακευτική αγωγή.

Στις 22 Αυγούστου 2005 ο Αμερικανικός Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) ενέκρινε την κυκλοφορία ενός γενετικού τεστ που επιτρέπει την κατάλληλη επιλογή της δόσολογίας του φαρμάκου ιρινοτεκάνη (Camptosar), βελτιώνοντας έτσι τη φαρμακευτική αγωγή του συγκεκριμένου σκευάσματος. Το συγκεκριμένο τεστ επιτρέπει την ανίχνευση μιας μετάλλαξης στο γονίδιο UGT1A1 (UGT1A1*28), η ύπαρξη της οποίας οδηγεί σε τοξικότητα κατά τη χορήγηση της συνηθισμένης δόσολογίας της ιρινοτεκάνης.

Σχήμα 5.
Φαρμακογονιδιω-
ματικά τεστ που
εγκρίθηκαν για
χρήση στη συντα-
γογράφηση φαρ-
μάκων και τη βελ-
τίωση της φαρμα-
κευτικής αγωγής.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η φαρμακογονιδιωματική, συνδυάζοντας νέες τεχνολογίες και επιστημονικές γνώσεις, προσφέρει νέες ευκαιρίες ανάλυσης του μηχανισμού δράσης αλλά και των φαρμακολογικών ενεργειών των φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο. Στοχεύει έτσι στην ασφαλέστερη χορήγησή τους για την επίτευξη του μέγιστου φαρμακολογικού αποτελέσματος χωρίς τοξικά φαινόμενα. Ουσιαστικά, συνδέει τη φαρμακολογία με τους νέους τομείς της γονιδιωματικής, της βιοπληροφορικής, της λειτουργικής γονιδιωματικής, της πληθυσμιακής γονιδιωματικής και της πρωτεϊνωματικής. Η προσέγγιση αυτή έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού η γονιδιωματική αναφέρεται στην ανάπτυξη των τεχνολογιών ανάλυσης και επεξεργασίας των πληροφοριών που αφορούν το γενετικό υλικό, ενώ η πρωτεϊνωματική στη μελέτη όλων των παραγόμενων πρωτεϊνών στους διάφορους ιστούς και κάτω από διαφορετικές συνθήκες, (π.χ. ασθένειες). Αντίστοιχα, η λειτουργική γονιδιωματική στοχεύει στη συστηματική ανάλυση και συσχέτιση της λειτουργίας των γονιδίων σε φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Τέλος, η πληθυσμιακή γονιδιωματική προσπαθεί να βρει πιθανή συσχέτιση ανάμεσα σε ασθένειες με τον γονότυπο μιας ομάδας ατόμων που εμφανίζουν την ίδια παθογένεια. Οι συγκεκριμένες κατευθύνσεις είναι σίγουρο ότι αναδεικνύουν νέους στόχους για την ανάπτυξη εξειδικευμένων φαρμάκων, παράλληλα με την κατανόηση της παθοφυσιολογίας ασθενειών που είναι δύσκολο να αναλυθούν με τις κλασικές επιστημονικές μεθόδους. Ακόμη, είναι αδιαμφισβήτητο ότι διευκολύνουν την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών πρωτοκόλλων και δοσολογικών σχημάτων της φαρμακευτικής αγωγής. Με αυτό τον τρόπο παρέχεται η δυνατότητα αποσαφήνισης και διερεύνησης, σε μεγάλο βαθμό, των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν στην παθογένεια και στην εμφάνιση συγκεκριμένων νόσων, όπως όμως και στην κατανόηση της δράσης των φαρμάκων στον οργανισμό. Αποτέλεσμα αυτής της μεθοδολογίας αποτελεί ο τομέας της ανάπτυξης νέων φαρμάκων που έχει σημαντικά επηρεαστεί από αυτές τις εξελίξεις, ενώ ήδη έχουν αρχίσει να είναι ορατές οι εξελίξεις στη μοριακή διαγνωστική, καθώς και στη μελλοντική εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων στην κλινική πράξη, που αναμφισβήτητα οδηγεί στη βελτίωση της φαρ-

μακευτικής αγωγής. Ο καλύτερος τρόπος για να γίνει αυτό είναι η πρόβλεψη για τη δημιουργία των κατάλληλων υποδομών και την εκπαίδευση του ανθρώπινου δυναμικού που θα διασφαλίσουν την αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη εφαρμογή τους στη θεραπευτική προς όφελος του κοινωνικού συνόλου. Άλλωστε, μόνο η σωστή γνώση και το κατάλληλα εκπαιδευμένο έμψυχο δυναμικό μπορούν να αποτρέψουν στο ελάχιστο πιθανές αρνητικές συνέπειες εφαρμογής των γονιδιωματικών τεχνολογιών στην κλινική πράξη.

Σημείωση: Η παρούσα εργασία βασίζεται στα παρακάτω άρθρα όπου ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης μπορεί να αναζητήσει περισσότερες πληροφορίες:

1. Vizirianakis, I.S. (2002). Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies in drug development and personalized medicine. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 15: 243-250.
2. Vizirianakis I.S. (2004). Challenges in current drug delivery from the potential application of pharmacogenomics and personalized medicine in clinical practice. *Curr. Drug Deliv.*, 1: 73-80.
3. Vizirianakis, I.S. (2005). Improving pharmacotherapy outcomes by pharmacogenomics: from expectation to reality? *Pharmacogenomics*, 6: 701-711.
4. Vizirianakis, I.S. (2006). The transformation of pharmacogenetics into pharmacogenomics reinforces personalized medicine towards pharmacotyping for improved patient care. In: *"New Research on Pharmacogenetics"*, Barnes L. (Ed.), Nova Science Publishers, Inc.; New York. In press.
5. Vizirianakis, I.S. (2007). From defining bioinformatics and pharmacogenomics to developing information based medicine and pharmacotyping in healthcare. In: *"Pharmaceutical Biotechnology Handbook"*, Gad S.C. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York. In press.

Φάρμακα και κοινωνία: Προοπτικές και προβληματισμοί

Αστέριος Σ. Τσιφτσόγλου

Η επιτακτική ανάγκη του ανθρώπου να αντιμετωπίσει τις διάφορες ασθένειες, τόσο παλιά όσο και επίκαιρη, συνεχίζει να προωθεί την κοινωνική αναγκαιότητα για συνεχή ανάπτυξη και χρήση φαρμάκων στο πλαίσιο της Δημόσιας Υγείας. Αυτή η διαχρονική σχέση μεταξύ των φαρμάκων και της κοινωνίας αποτελεί κομβικό σημείο διαλόγου και αναφοράς με ιδιαίτερο περιεχόμενο, όταν μάλιστα αναφέρεται στη μη ορθολογική χρήση των φαρμάκων και το κόστος των φαρμακευτικών δαπανών που επηρεάζει την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης και τα οικονομικά μεγέθη της Δημόσιας Υγείας. Πάνω από όλα αυτά, όμως, συνεχίζουν να πλανώνται ορισμένα βασικά ερωτήματα: (α) Πόσο ασφαλή είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα με τον τρόπο που χορηγούνται; (β) Επαρκούν τα ήδη υπάρχοντα φάρμακα για να καλύψουν τον ανθρώπινο πόνο και τις διάφορες παθοφυσιολογικές διαταραχές του ανθρώπινου σώματος; (γ) Πόσο επηρεάζεται, αν επηρεάζεται, η αποτελεσματικότητά τους από τη διατροφή, ιδιαίτερα σε ευπαθείς ομάδες ασθενών; (δ) Πόσο πληροφορημένο – ενημερωμένο– είναι το κοινό για τις βραχυπρόθεσμες και τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χρήσης των φαρμάκων; (ε) Είναι τα υπάρχοντα φάρμακα σχεδιασμένα για τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς ή για το πλήθος των ασθενών, παρά τις γονιδιακές διαφοροποιήσεις που παρουσιάζουν;

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τονιστεί ότι η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να εναρμονίζεται με τη διατροφή, αφού επηρεάζεται από αυτήν και μάλιστα καθοριστικά σε ευπαθείς ομάδες ασθενών (διαβητικοί, πάσχοντες από υπερλιπιδαιμία και υπερκολληστεριναιμία, υπέρτασικοί, νεφροπαθείς κ.ά.). Αυτό αποδίδεται εν μέρει στο γεγονός ότι οι διαταραχές και το είδος της διατροφής (πλούσια η φτωχή σε λιπαρά, ιόντα, υδατάνθρακες) επηρεάζουν την κατανομή και την απέκκριση των φαρμάκων, αλλά και τη φαρμακολογική αποτελεσματικότητά τους, π.χ. η χρήση στατινών (αντιλιπιδικοί παράγοντες), σε χρόνια βάση, θα πρέπει να εναρμονίζεται με διατροφή φτωχή σε λιπαρά και κολληστερόλη. Τέλος, σημαντική επιρροή στην ταχύτητα απορρόφησης ασκεί το γαστρικό περιεχόμενο, σε βαθμό μάλιστα που, ενίοτε, μειώνει δραματικά την ποιότητα του βιοδιαθέσιμου φαρμάκου, λόγω αλληλεπιδράσεων φαρμάκων-τροφίμων. Από τα παραπάνω προκύπτει, εύλογα, ότι ο γιατρός, αλλά και ο φαρμακοποιός, επιβάλλεται να συμβουλεύουν και να εξηγούν στους ασθενείς πώς η διατροφή τους πρέπει να εναρμονίζεται με τη φαρμακευτική αγωγή.

Ανεξάρτητα εάν τα υπάρχοντα φάρμακα είναι πολλά ή λίγα, περισσότερο ή λιγότερο αποτελεσματικά και ασφαλή, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, η αλήθεια είναι ότι σε αρκετές ασθένειες (ορισμένα νεοπλάσματα, γενετικές και μεταβολικές διαταραχές, εκφυλιστικά νοσήματα, ιογενείς πανδημίες, διαταραχές προσωπικότητας κτλ.) τα υπάρχοντα φάρμακα ελάχιστα συνεισφέρουν. Η αντιμετώπιση τέτοιων ασθενειών απαιτεί βαθιά κατανόηση της παθογένειά τους σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, που μόνο η σύγχρονη βιολογική, βιοϊατρική και φαρμακολογική έρευνα μπορούν να επιτύχουν. Η έρευνα και η γνώση οδηγούν συχνά σε αναγνωρίσιμες πλατφόρμες –μόρια στόχους– για την ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων, με σχεδόν βέβαιη θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

Οι ραγδαίες εξελίξεις στη βιοτεχνολογία, τη γενετική, τη μοριακή βιολογία και τη βιοχημεία έχουν οδηγήσει σε καινοτόμα βιοτεχνολογικά φαρμακευτικά προϊόντα (βιοσυνθετικές πεπτιδικές ορμόνες, γονιδιακή θεραπεία, αναπτυξιακούς παράγοντες, ανθρωποποιημένα θεραπευτικά αντισώματα, γενετικά τροποποιημένα εμβόλια κ.ά.), τα οποία αποτελούν το 10-12% περίπου της παγκόσμιας αγοράς φαρμάκων. Αν σε αυτές τις εξελίξεις προσθέσει κανείς τις νεότε-

ρες ανακαλύψεις της απομόνωσης, της καλλιέργειας και της χειραγώγησης των ενήλικων και εμβρυονικών βλαστοκυττάρων (Stem Cells), καθώς και τη θεραπευτική δυναμική που αναδύεται από τη βιοτεχνολογία της κλωνοποίησης σωματικών κυττάρων, τη γνωστή πλέον θεραπευτική κλωνοποίηση, αντιλαμβάνεται ότι οι κυτταρικές θεραπείες για την αναγέννηση των ιστών και τη θεραπεία εκφυλιστικών παθήσεων ανοίγουν ένα νέο παράθυρο στη σύγχρονη θεραπευτική.

Σε αυτό το πλαίσιο των εξελίξεων, όμως, υπάρχουν πολλά βασικά ερωτήματα βιοηθικού προβληματισμού. Πόσο ασφαλείς μπορεί να είναι οι σύγχρονες τεχνολογίες και τα νέα θεραπευτικά σχήματα, όταν μάλιστα σε κάποιο βαθμό «προκαλούν» τις σημερινές κοινωνικές δομές και νοοτροπίες, αγγίζουν την ανθρώπινη αξιοπρέπεια και τα ατομικά δικαιώματα; Ποιοι μπορεί να επωφεληθούν από τη γνώση του γενετικού μας υλικού – εμείς μόνο ή και κάποιοι τρίτοι ανεξέλεγκτα; Αναμφισβήτητα, η έρευνα για τη νέα γνώση θα συνεχιστεί. Αυτό που έχει πάντα κεντρική αξία, φάρμακα και θεραπείες πρέπει να εναρμονίζονται σωστά, ορθολογικά, έτσι ώστε να βελτιώνεται η ποιότητα ζωής των ασθενών χωρίς να θίγεται η ανθρώπινη αξιοπρέπεια και να μεσουρανεί η εμπορικοποίηση/εκμετάλλευση του ανθρώπινου πόνου· κάτι που δυστυχώς παρατηρείται σε ορισμένες περιπτώσεις.

ΔΕΡΜΑ: ΤΟ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟ ΟΡΓΑΝΟ ΜΑΣ.
ΑΣΠΙΔΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΑΣ

*Νικόλαος Σταυριανέας
Δημήτριος Ιωαννίδης
Γεώργιος Χαϊδεμένος*

Μυκητιάσεις

Νικόλαος Σταυριανέας

*Αναπληρωτής Καθηγητής,
Διευθυντής Β΄ Δερματολογικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών*

Η μυκητίαση ορίζεται από το γύρω υγιές δέρμα με μια περιφέρεια που χαρακτηρίζεται από παρουσία βλατιδοφυσσαλίδων, η οποία έχει την τάση να αυξάνεται περιφερειακά, και προκαλεί ήπιο κνησμό. Αυτή είναι η κλασική εικόνα της βλάβης της ερυθματοδεπιτόδους, η οποία σταδιακά μεγεθύνεται. Πολλές μικρότερες τέτοιες βλάβες έχουν την τάση να ενώνονται μεταξύ τους και να δημιουργούν διάφορα γεωγραφικά σχήματα. Μια άλλη περίπτωση δερματικής βλάβης αποτελεί η ψωριασιόμορφη, στην οποία παρατηρούνται ερυθματολεπιδώδεις επιφάνειες, που δεν μοιάζουν με τη μόλυνση από σταφυλόκοκκο. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να διερευνηθεί το ενδεχόμενο για κάποιο δερματόφυτο.

Στις μυκητιάσεις από δερματόφυτο μεγάλων ή μυρογενετικών πτυχών παρατηρούνται υπογάστριες εντοπίσεις για τις οποίες υπεύθυνοι είναι μύκητες. Η τυπική εικόνα των μυκητιάσεων των μυρογενετικών πτυχών είναι τα κόκκινα εξανθήματα. Υπάρχει, βέβαια, και η κατηγορία των επονομαζόμενων ζυμωμύκτων, οι οποίοι προκαλούν μια υγρόσουσα επιφάνεια, που αντιστοιχεί σε μόλυνση από τον μύκητα *Candida* και είναι συνηθισμένη τόσο στα μικρά παι-

διά, όσο και σε άτομα με προδιάθεση για ανάπτυξη μύκητα, όπως τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα ή άτομα τα οποία πάσχουν από AIDS κ.ο.κ.

Οι δερματοφυτίες στα πόδια είναι διάφορων τύπων, όπως ο μεσοδακτύλιος, ο υπερκερατοσικός και ο δυσιδροσικός. Τα δερματόφυτα προάγουν την ανάπτυξη ανθεκτικών σε αντιβιοτικά βακτηριδίων, τα οποία πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη, γιατί καταστρέφουν την κερατίνη μέσω ενζύμων και παράλληλα προκαλούν καταστολή, μέσω θειούχων παραγώγων. Συνέπεια αυτών είναι η μεικτή μόλυνση η οποία χρήζει αυστηρώς ορθής επιλογής της θεραπείας.

Ο μεσοδακτύλιος τύπος είναι μια ήπια μορφή, η οποία, σπάνια, δεν ανιχνεύεται στην πρώτη καλλιέργεια, αν δεν γίνει καλή τεχνική λήψη. Ο υπερδοσικός τύπος διακρίνεται για τις χρόνιες βλάβες του και απαντάται, κυρίως, σε ατοπικά άτομα. Χαρακτηρίζεται από έντονη φαγούρα και είναι συχνότερος το καλοκαίρι.

Στη δερματοφυτία των χεριών υπεύθυνοι είναι αρκετοί διαφορετικοί μύκητες, με εκδηλώσεις στη ράχη του χεριού ή στην παλάμη. Στους υπερκερατοσικό τύπο και δυσιδροσικό τύπο παρατηρείται έντονος κνησμός.

Στη διαφορική διάγνωση μπαίνουν πολλές δερματοπάθειες και ο ειδικός θα πρέπει να τις ξεχωρίσει, ώστε να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία.

Στα παιδιά παρουσιάζονται μυκητιάσεις στο ψηλό δέρμα, δηλαδή μικρές βλάβες σαφώς αφορισόμενες, όπως στις περιπτώσεις που έχουν μολυνθεί από ζώα. Υπάρχουν, βέβαια, και τα ατοπικά παιδιά, τα οποία προσβάλλονται σε ειδικές συνθήκες, όπως σε πισίνες ή κολυμβητήρια όπου ευνοείται η ανάπτυξη των μυκήτων.

Η θεραπεία, με βάση τα γενικά μέτρα, περιλαμβάνει καλό στέγνωμα του δέρματος μετά από πλύσιμο, αποφυγή υπερθέρμανσης του σώματος, αυστηρά ατομικά είδη καθαριότητα και υγιεινής, να μην περπατάμε ξυπόλητοι σε κοινόχρηστους χώρους και βεβαίως τον έλεγχο των κατοικίδιων ζώων. Αν, για παράδειγμα, παρατηρήσουμε σε ένα κατοικίδιο ζώο να μαδάει το αυτί του ή το τρίχωμα στο κεφάλι του ή στο σώμα του, μπορεί να είναι ένδειξη ότι πάσχει από μυκητίαση και πρέπει να κάνει θεραπεία, για να εξαλειφθεί η πηγή προέλευσης και μόλυνσης.

Στην εποχή μας υπάρχουν πολύ καλά αντιμυκητιασικά φάρμακα, νέας γενιάς, όπως οι αζόλες, οι μινδαζόλες, οι τριαζόλες και οι αλιλαβίνες (π.χ. τερμινافίνη). Τα πλεονεκτήματα είναι περισσότερο δραστικά, με μικρότερη διάρκεια θεραπείας και λιγότερες ανεπιθύμητες επιδράσεις. Η τοπική θεραπεία αφορά κυρίως περιορισμένες και πρόσφατες βλάβες. Τα πλεονεκτήματά της είναι ότι είναι αρκετά αποτελεσματική, ασφαλής και αποδεκτή από τον ασθενή. Τα μειονεκτήματα είναι ο μεγάλος χρόνος της θεραπείας, η απαίτηση της σωστής εφαρμογής και οι συχνότερες υποτροπές, αν οι βλάβες είναι μεγάλες και χρόνιες. Στη συστηματική θεραπεία τα πλεονεκτήματα είναι η αποτελεσματικότητά της σε σχέση με την τοπική. Επίσης, είναι ευκολότερη για πολλούς ανθρώπους και αντιμετωπίζει τις κλινικά μη ορατές βλάβες, που μπορεί να μολύνουν κι άλλα άτομα. Τα μειονεκτήματα είναι το ψηλό κόστος και οι ανεπιθύμητες, καμιά φορά, επιδράσεις ή περενέργειες. Στη συνδυαστική θεραπεία, τοπική και συστηματική, παρατηρείται ταχύτερη κλινική ίαση και είναι απαραίτητη στις μυκητιάσεις του τριχωτού της κεφαλής που είναι αρκετά ανθεκτικές.

Τα κριτήρια επιλογής των αντιμυκητιασικών φαρμάκων εξαρτώνται από το φάσμα και τον τρόπο δράσης, το προφίλ της ασφάλειας και την πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα.

Τα θεραπευτικά σχήματα με τοπική αγωγή μπορεί να είναι η τερμινافίνη σε μορφή κρέμας, ενώ για συστηματική αγωγή η τερμινافίνη σε μορφή χαπιού, η τρακοναζόλη ή η φλουκοναζόλη. Η τερμινافίνη έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με τις άλλες θεραπείες, γιατί είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και ασφαλής. Επίσης είναι μυκητιοκτόνο, ενώ όλα τα άλλα ανάλογα είναι μη μυκητοστατικά. Επιπλέον, έχει αποδεδειγμένα λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Προσοχή απαιτείται όταν χορηγείται μαζί με σιμετιδίνη, ριφαμπικίνη ή κικλοσπορίνη. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την υπεροχή της τόσο στην τοπική εφαρμογή όσο και στη συστηματική χορήγηση, καθώς και σε ειδικές μορφές δερματοφυτιών ή ειδικές ομάδες ασθενών.

Σε περιπτώσεις δερματομυκητιάσεων, λοιπόν, προτιμάται η συστηματική αγωγή με τερμινافίνη, κυρίως όταν συντρέχουν οι εξής λόγοι: φλεγμονώδεις βλάβες, βλάβες παλαμών και πελμάτων, μεγάλης έκτασης εξάνθημα, δυσανε-

ξία τοπικών φαρμάκων ή δυσχέρεια εφαρμογής, χρόνιες παραμελημένες μορφές, ανοσοκατασταλαγμένους και διαβητικούς, ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα και φυσικά σε αποτυχία της τοπικής θεραπείας.

Μια άλλη περίπτωση μυκητιάσεων, εκτός από τα δερματόφυτα, είναι οι καλιντιάσεις, δηλαδή από *Candida*, οι οποίες συχνά ξεκινούν με περιόνηξη, δηλαδή με κόκκινο και διηθημένο το περιονύχιο το οποίο πονάει συχνά και καταστρέφει το νύχι. Οι μυκητιάσεις από δερματόφυτα προσβάλλουν, επίσης, τα νύχια και χρήζουν άμεσης θεραπείας.

Ψωρίαση

Δημήτριος Ιωαννίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας, ΑΠΘ

ΟΡΙΣΜΟΣ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ψωρίαση προσβάλλει κυρίως το δέρμα και είναι αρκετά συχνή πάθηση, αφού αφορά το 1-3% του γενικού πληθυσμού. Επομένως, πάσχουν από ψωρίαση 80-120 εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως και 200.000 ασθενείς στην Ελλάδα, περίπου. Εμφανίζεται εξίσου και στα δύο φύλα, κυρίως σε νέα άτομα. Συχνότερα μάλιστα μεταξύ της ηλικίας των 15 και των 35 ετών. Η νόσος προσβάλλει και τα παιδιά, διότι πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι το 10-15% των ασθενών με ψωρίαση είναι μικρότεροι των 10 ετών. Η δερματοπάθεια αυτή εξελίσσεται χρονίως, με εξάρσεις και υφέσεις.

Η ψωρίαση δεν είναι μεταδοτικό νόσημα, δεν μεταδίδεται, δηλαδή, αγγίζοντας το δέρμα ή τα ρούχα του πάσχοντος, ούτε είναι αποτέλεσμα κακής προσωπικής υγιεινής, όπως συχνά πιστεύεται. Η ψωρίαση, όπως πολλές παθήσεις όχι μόνο του δέρματος αλλά και άλλων οργάνων, είναι αποτέλεσμα του συνδυασμού γενετικής προδιάθεσης και διαταραχής της λειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος του οργανισμού.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Όσον αφορά την κληρονομικότητα, από επιδημιολογικά δεδομένα και παρατηρήσεις πιστεύεται ότι κληρονομείται μια προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου. Το 1/3 των ασθενών με ψωρίαση έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό, με ένα ή περισσότερα μέλη της οικογένειάς τους να πάσχουν από κάποια μορφή της νόσου. Δηλαδή, η νόσος δεν είναι κληρονομική με την έννοια της άμεσης μετάδοσης από τους γονείς στα παιδιά, αλλά με την έννοια της αυξημένης πιθανότητας να εμφανιστεί στα παιδιά, όταν πάσχουν από ψωρίαση οι γονείς.

Έτσι, η πιθανότητα να εμφανιστεί ψωρίαση στο πρώτο παιδί γονέως που πάσχει από ψωρίαση αναβιβάζεται στο 10% από το 1-3% του γενικού πληθυσμού, ενώ εάν και οι δύο γονείς πάσχουν από ψωρίαση η πιθανότητα αυτή φθάνει στο 30% των περιπτώσεων περίπου. Εάν το πρώτο παιδί δεν πάσχει από ψωρίαση, τότε η πιθανότητα το δεύτερο να πάσχει είναι ακόμη μεγαλύτερη και στις δύο περιπτώσεις.

ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ψυχική υπερένταση δεν αποτελεί αιτιολογικό αλλά εκλυτικό παράγοντα, δηλαδή μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση της νόσου μόνο σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο. Άλλοι εκλυτικοί παράγοντες πιθανόν να είναι: τραυματισμοί του δέρματος, λοιμώξεις, εμβολιασμοί, ορμονικές διαταραχές, ορισμένα φάρμακα και έντονες διακυμάνσεις της θερμοκρασίας.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Προκειμένου να γίνει κατανοητή, σε γενικές γραμμές, η παθογένεια της ψωρίασης, θα πρέπει να αναφερθεί ότι το δέρμα αποτελείται από 3 στοιβάδες: την εξωτερική στοιβάδα, ή επιδερμίδα, την ενδιάμεση στοιβάδα, ή χόριο, και την εσωτερική στοιβάδα, ή υποδερμίδα. Η επιδερμίδα, με τη σειρά της, αποτε-

λείται από 4 στοιβάδες: τη βασική, την ακανθωτή, την κοκκώδη και την κερατίνη στοιβάδα. Η επιδερμίδα ανανεώνεται συνεχώς ανά 45 περίπου ημέρες, δηλαδή ένα κύτταρο της βασικής στοιβάδας μεταμορφώνεται και φθάνει τελικά στην κερατίνη στοιβάδα, απ' όπου αποβάλλεται στο περιβάλλον, εντός του χρονικού αυτού διαστήματος. Στην ψωρίαση ο χρόνος αυτός ζωής του κυττάρου της επιδερμίδας μειώνεται δραματικά και φθάνει τις 4 ημέρες, δηλαδή τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται με πολύ εντονότερο από τον φυσιολογικό ρυθμό.

Αυτός ήταν ο λόγος για τον οποίο, μέχρι και την δεκαετία του 1980, η βαρύτητα των παθοφυσιολογικών διαδικασιών κατευθύνθηκε στο κύτταρο της επιδερμίδας, δηλαδή θεωρήθηκε ότι αυτό δεν λειτουργούσε σωστά και αναπτυσσόταν η ψωρίαση.

Στη συνέχεια, όμως, διαπιστώθηκε ότι η αιτία της νόσου δεν βρισκόταν τόσο επιφανειακά, στην επιδερμίδα, αλλά βαθύτερα μέσα στον οργανισμό. Διαπιστώθηκε, δηλαδή, ότι κύτταρα που φυσιολογικά κυκλοφορούν στο αίμα, στα αιμοφόρα αγγεία του χορίου κάτω από την επιδερμίδα, και συγκεκριμένα τα Τ λεμφοκύτταρα, εξέρχονται των αγγείων στο χόριο και προκαλούν τις διαταραχές λειτουργίας στα κύτταρα της επιδερμίδας και, επομένως, την ανάπτυξη των βλαβών της ψωρίασης. Προκειμένου τα Τ λεμφοκύτταρα να ασκήσουν αυτές τις επιδράσεις στα κύτταρα της επιδερμίδας ενεργοποιούνται από τα κύτταρα του Langerhans, τα οποία βρίσκονται στην επιδερμίδα και διεγείρονται με τη σειρά τους από άγνωστα αντιγόνα, μηχανικούς ερεθισμούς, εκκριτικές ουσίες των νευρικών απολήξεων στο δέρμα και άλλους παράγοντες υπό διερεύνηση.

Τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα ασκούν τις δράσεις τους απελευθερώνοντας ορισμένες ουσίες, όπως ο παράγοντας νεκρώσεως των όγκων α (TNF-α), η ιντερφερόνη γ (IFN-γ) και οι ιντερλευκίνες 1, 2, 6, 8, 12, 15, 17 και 23. Οι ουσίες που συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό στις μεταβολές εκείνες που οδηγούν στην εμφάνιση των βλαβών της ψωρίασης είναι οι ιντερλευκίνες 1 και 2 και ο παράγοντας νεκρώσεως των όγκων α (TNF-α).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Υπάρχουν έξι, κυρίως, διαφορετικές μορφές της ψωρίασης:

1. Η «κοινή» ψωρίαση, ή ψωρίαση κατά πλάκας,
2. Η σταγονοειδής ψωρίαση,
3. Η ανάστροφη ψωρίαση,
4. Η φλυκταινώδης ψωρίαση,
5. Η ερυθροδερμική ψωρίαση, και η
6. Η ψωριασική αρθρίτιδα (αρθροπαθητική ψωρίαση)

Η συχνότερη μορφή της ψωρίασης είναι η ψωρίαση κατά πλάκας. Περίπου το 80% των ασθενών πάσχει από αυτήν, η οποία χαρακτηρίζεται από σαφώς περιγεγραμμένες ερυθρές πλάκες που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια. Η ψωρίαση κατά πλάκας ενδέχεται να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος, ωστόσο τα γόνατα, οι αγκώνες, το τριχωτό της κεφαλής και ο κορμός αποτελούν εκλεκτικές εντοπίσεις της μορφής αυτής.

Η σταγονοειδής ψωρίαση είναι η δεύτερη συχνότερη μορφή, υπολογιζόμενη στο 18% των περιπτώσεων της νόσου. Προσβάλλει, συχνότερα, παιδιά και νέους ενήλικες και χαρακτηρίζεται από πολυάριθμες μικρές, ερυθρές, μεμονωμένες σταγονοειδείς πλάκες στο δέρμα.

Η ανάστροφη ψωρίαση εμφανίζεται κυρίως στις μηρογεννητικές πτυχές και στις μασχαλιαίες κοιλότητες, ενώ η φλυκταινώδης και η ερυθροδερμική ψωρίαση μπορεί να προσβάλουν εκτεταμένες περιοχές του δέρματος και να συνοδεύονται από γενικά συμπτώματα, όπως υψηλό πυρετό. Λιγότερο συχνά η ψωρίαση προσβάλλει τους όνυχες και τους βλεννογόνους της στοματικής κοιλότητας και των γεννητικών οργάνων.

Η ψωριασική αρθρίτιδα αποτελεί μια ξεχωριστή μορφή ψωρίασης, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη κλινικών εκδηλώσεων αρθρίτιδας και προσβάλλει περίπου 1/1000 ανθρώπους του γενικού πληθυσμού. Στη χώρα μας το αντίστοιχο ποσοστό φαίνεται να είναι 0,17% των ενηλίκων. Η έναρξη, πολύ συχνά, παρουσιάζεται μεταξύ των ηλικιών 20 και 50 ετών, με μέση ηλικία έναρξης τα 38 έτη.

Το 10-30% των ασθενών με ψωρίαση, ανεξάρτητα από το μέγεθος της προσβεβλημένης επιφάνειας, αναπτύσσουν ψωριασική αρθρίτιδα σε διάστημα 1-10 ετών μετά την εμφάνιση της δερματικής βλάβης. Άλλωστε, επειδή στο 70% των περιπτώσεων η προσβολή των αρθρώσεων ακολουθεί το δερματικό εξάνθημα, ο δερματολόγος είναι ο πρώτος θεράπων ιατρός που μπορεί, πιθανόν, να προλάβει την προσβολή των αρθρώσεων, μετά την εμφάνιση της νόσου στο δέρμα.

Γενικά, φαίνεται ότι το 65% των ασθενών παρουσιάζουν ήπια νόσο (προσβολή σε λιγότερο από 2% του σώματος), το 25% των ασθενών παρουσιάζουν μέτρια νόσο (προσβολή 2-10% του σώματος), και το 10% των ασθενών παρουσιάζουν σοβαρή νόσο (προσβολή μεγαλύτερη από το 10% του σώματος).

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ

Παρόλο που η δερματική προσβολή στην ήπια και μέτριας βαρύτητας νόσο καταλαμβάνει μικρό μέρος του σώματος, μπορεί να υπάρχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Όπως φαίνεται από ανάλογες δημοσιευμένες μελέτες, λιγότερο από 1 στους 4 ασθενείς θα προτιμούσαν την ψωρίαση σε σύγκριση με άλλη συνυπάρχουσα νόσο, όπως διαβήτης, άσθμα ή βρογχίτιδα, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με ψωρίαση θα προτιμούσαν να πάσχουν από υπέρταση, κατάθλιψη ή και ορισμένες μορφές καρκίνου.

Η κοινωνική απομόνωση αποτελεί συχνό πρόβλημα των ασθενών με ψωρίαση, αφού το 40-60% των ασθενών δηλώνουν ότι η ασθένεια επηρεάζει δραματικά τη σεξουαλική τους επαφή, το 26% των ασθενών περίπου δηλώνουν ότι, κατά τη διάρκεια της έξαρσης, άλλοι άνθρωποι αποφεύγουν να έρθουν σε επαφή μαζί τους, ενώ το 20% αισθάνθηκαν έντονη κοινωνική απομόνωση όταν τους ζητήθηκε να αποχωρήσουν από κοινόχρηστους χώρους, όπως από την πισίνα, το κομμωτήριο και το γυμναστήριο.

Όπως, άλλωστε οι ίδιοι οι ασθενείς με ψωρίαση παρατηρούν, είναι υποχρεωμένοι να εξηγούν τη φύση της πάθησής τους σε άλλους ανθρώπους μία έως δύο φορές την εβδομάδα εάν πάσχουν από ήπια ψωρίαση, ακόμη και μία-δύο φορές ημερησίως εάν πάσχουν από κάποια βαρειά μορφή της νόσου.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Το ιδανικό θεραπευτικό σχήμα εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, την ταχεία έναρξη δράσης, την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη διάρκεια ύφεσης της νόσου που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση της αγωγής, καθώς και την ασφάλεια και ανεκτικότητα της θεραπείας.

Η ψωρίαση δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με ειδική δίαιτα. Δεν υπάρχει επισημονική απόδειξη ότι κάποιες συγκεκριμένες τροφές βελτιώνουν, ή επιδεινώνουν την ψωρίαση. Υποστηρίζεται από ορισμένους ότι η ισορροπημένη διατροφή μπορεί να βοηθήσει, γενικά, οποιοδήποτε ασθενή, επομένως και τον ασθενή με ψωρίαση.

Οι θεραπευτικές μέθοδοι που εφαρμόζονται στην ψωρίαση περιλαμβάνουν τοπικές θεραπείες (εφαρμογή φαρμάκων στο δέρμα), φωτοθεραπείες (χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας με ή χωρίς φάρμακα από το στόμα), συστηματικές θεραπείες (φάρμακα από το στόμα) και, τα τελευταία χρόνια, τα φάρμακα βιοτεχνολογίας, οι βιολογικοί παράγοντες (φάρμακα σε ενέσιμη μορφή).

Η θεραπεία της ψωρίασης είναι εξατομικευμένη, αφού οι ασθενείς διαφέρουν στον τύπο, στη σοβαρότητα και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Αυτό οφείλεται στη φύση της νόσου, η οποία χαρακτηρίζεται από μια απρόβλεπτη πορεία και αντιμετωπίζεται μόνον εφόσον χορηγείται κάποιο φάρμακο σε κάποια δόση ή εφαρμόζεται κάποια άλλη θεραπευτική μέθοδος, όπως η φωτοχημειοθεραπεία.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη θεραπευτική επιλογή είναι ο τύπος της ψωρίασης, η σοβαρότητα της νόσου, η εντόπιση του ψωριασικού εξανθήματος, η ηλικία και το ιατρικό ιστορικό του ασθενή, η συναισθηματική κατάστασή του σε σχέση με το νόσημα και η επίδραση στην ποιότητα ζωής του.

Γενικά ισχύει ότι όσο σοβαρότερη είναι η μορφή της ψωρίασης, τόσο πωχότερη είναι η συμμόρφωση του ασθενή με την τοπική θεραπεία, και ότι ο 1 στους 3 ασθενείς με ψωρίαση θεωρούν ότι οι θεραπευτικές μέθοδοι δεν είναι όσο επιθετικές θα έπρεπε. Επομένως, η θεραπευτική επιλογή και η ικανότητα του ιατρού θα πρέπει να εκτιμάται περισσότερο σε σχέση με τις προσδοκίες του ασθενή για το θεραπευτικό αποτέλεσμα, παρά με τη δική του κρίση για τη βελτίωση και τον έλεγχο της νόσου.

Η τοπική θεραπεία περιλαμβάνει κερατολυτικές και ενυδατωτικές ουσίες κορτικοστεροειδή ποικίλης ισχύος, την καλσιποτριόλη (Dovonex), την καλσιποτριόλη σε συνδυασμό με βιταμεθαζόνη (Donobet), την καλσιπριόλη (Silkis), την ταζαροτένη (Zorac) και τους αναστολείς της καλσινευρίνης *pimecrolimus*, και *tacrolimus* (Elidel και Protopic αντιστοίχως).

Η φωτοθεραπεία περιλαμβάνει τις μεθόδους των Goeckerman και Ingram, τη φωτοχημειοθεραπεία με PUVA, ή UVB στενής ή ευρείας δέσμης και τη θεραπεία με ακτίνες Laser.

Όσον αφορά τη συστηματική θεραπεία, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κυρίως ξεκίνησαν με τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης το 1971, τη φωτοχημειοθεραπεία το 1975, τα ρετινοειδή ετρετινάτη το 1979 και ακιπρεκίνη το 1992, την κυκλοσπορίνη το 1998 και τα φάρμακα βιοτεχνολογίας το 2003. Δευτερευόντως, χορηγούνται η υδροξυουρία, η θειογουανίνη, η σουλφασαλαζίνη, η μυκοφеноλάτη και η αζαθειοπρίνη.

Η συστηματική αγωγή επιλέγεται όταν η απάντηση της νόσου στην τοπική θεραπεία ή φωτοθεραπεία είναι πωχή, όταν έχει συμπληρωθεί η επιτρεπόμενη δόση υπεριώδους ακτινοβολίας, όταν η νόσος καταλαμβάνει ποσοστό μεγαλύτερο του 15% της επιφανείας του σώματος, όταν η μορφή της ψωρίασης είναι σοβαρή (φλυκταινώδης, ερυθροδερμική) και, τέλος, όταν η επίδραση της πάθησης στην ποιότητα ζωής είναι σημαντική. Η συστηματική αγωγή έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε θεραπείες μικρής διάρκειας. Σε θεραπείες μεγάλης διάρκειας οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδηγούν σε διακοπόμενη χορήγηση ενός φαρμάκου, εναλλασσόμενη χορήγηση φαρμάκων ή σε συνδυασμό διαφόρων φαρμά-

κων. Έχουν εφαρμοστεί διάφοροι συνδυασμοί, όπως κυκλοσπορίνης με μεθοτρεξάτη, ρετινοειδή ή φωτοθεραπεία, ρετινοειδή με φωτοθεραπεία κ.ά.

Όπως φαίνεται από πολλές καλά σχεδιασμένες και τυχαιοποιημένες μελέτες, η κυκλοσπορίνη μάλλον είναι το φάρμακο με την ταχύτερη έναρξη δράσης, επιτυγχάνει την πλήρη υποχώρηση της νόσου στους περισσότερους ασθενείς (μέχρι και το 95%), οδηγεί σε παρατεταμένη ύφεση της ψωρίασης μετά τη διακοπή της θεραπείας, αφού οι μισοί ασθενείς παραμένουν σε ύφεση επί 4 περίπου μήνες και βελπώνει πολύ σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Όσον αφορά τα διακοπόμενα σχήματα, στην πλειονότητα των ασθενών απαιτήθηκαν 4 ή λιγότεροι θεραπευτικοί κύκλοι των 12 εβδομάδων με κυκλοσπορίνη για να ελεγχθεί η ψωρίασή τους σε διάστημα 2 ετών, ενώ δεν παρατηρήθηκε σε καμία περίπτωση επιδείνωση της ψωρίασης σε βαθμό μεγαλύτερο του αρχικού (φαινόμενο rebound).

Τα φάρμακα βιοτεχνολογίας είναι φάρμακα που δρουν στα Τ λεμφοκύτταρα, ή στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, φάρμακα έναντι κυτταροκινών και η προσδοκώμενη να λύσει πολλά προβλήματα γονιδιακή θεραπεία. Τα φάρμακα αυτά φαίνονται στους Πίνακες I, II και III.

Οι εγκεκριμένοι στην Ευρώπη βιολογικοί παράγοντες για τη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας είναι τα *efalizumab* (2004), *etanercept* (2004) και *infliximab* (2005). Πρόκειται για φάρμακα που στοχεύουν εκλεκτικά σε μόρια που συμμετέχουν παθογενετικά στην εμφάνιση της ψωρίασης (TNF-α), δεν εμφανίζουν οργανοτοξικότητα και από την υπάρχουσα, μέχρι στιγμής, εμπειρία οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται ότι ελέγχονται. Ο μακροχρόνιος έλεγχος της νόσου με τα φάρμακα αυτά δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

Όπως φαίνεται από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες σε διάστημα 12 εβδομάδων, με το *efalizumab*, το οποίο χορηγείται υποδορίως 1 φορά την εβδομάδα, 3 έως 5 στους 10 ασθενείς εμφανίζουν υποχώρηση της νόσου, με το *etanercept*, το οποίο χορηγείται υποδορίως 1 με 2 φορές την εβδομάδα 4 έως 5

στους 10 ασθενείς εμφανίζουν υποχώρηση της ψωρίασης, ενώ με το *infliximab*, το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως 1 φορά κάθε 2 μήνες σε νοσοκομειακό περιβάλλον, 8 στους 10 ασθενείς εμφανίζουν υψηλή ανταπόκριση στην θεραπεία.

Επομένως, τα νεότερα φάρμακα βιοτεχνολογίας προς το παρόν συστήνεται να χορηγηθούν σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε άλλη συστηματική θεραπεία ή παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες ή τοξικότητα στις θεραπείες αυτές ή εμφανίζουν κάποια άλλη αντένδειξη στη χρήση αυτών των θεραπειών.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι: Φάρμακα που δρουν στα Τ λεμφοκύτταρα, ή στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

- Alefacept (Amevive®)
- Efalizumab (anti-CD11a) (Raptiva®)
- OKTcdr4a (anti-CD4)
- CTLA4-Ig (anti-CD28)
- Denileukin difflitox (ιντερλευκίνη-2 συνδεδεμένη με διφθεριδική τοξίνη)
- Εμβόλια έναντι υποδοχέων των Τ λεμφοκυττάρων

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ: Φάρμακα έναντι κυτταροκινών

- Infliximab (anti-TNF-a) (Remicade®)
- Etanercept (anti-TNF-a) (Enbrel®)
- Adalimumab (anti-TNF-a)
- Onercept (anti-TNF-a)
- Anti-IL-12
- IL-4
- IL-10
- IL-11

ΠΙΝΑΚΑΣ III: Βιολογικοί Παράγοντες υπό διερεύνηση

■ Αντι-CD4 (OKTcdr4a)	Μελέτες φάσης III
■ CTLA4-Ig	Μελέτες Φάσης I
■ IL-10	Μελέτες Φάσης II
■ IL-4	Μελέτες Φάσης I
■ IL-11	Μελέτες Φάσης I
■ Αντι-IL-12	Μελέτες Φάσης II

ΣΥΝΤΟΜΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Charles C., *Handbook of Psoriasis*. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing 2004.
2. Menter A., Smith C., Barker J., *Ψωρίαση*. Αθήνα: Εκδόσεις «Βαγιονάκη», 2006.
3. Habib T., Campbell J., Quitadamo M., Zug K., *Δερματικά Νοσήματα: Διάγνωση και θεραπεία*. (επιμέλεια έκδοσης Α. Κατσάμπας). Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου 2002.

Έκζεμα - Δερματίτιδες

Γεώργιος Χαϊδεμένος

*Δρ Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας
«Δημοκρίτειου» Πανεπιστημίου Θράκης,
Αναπληρωτής Διευθυντής Κλινικής ΕΣΥ,
Νοσοκομείο Αφροδισίων και
Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης*

Ο 1 όροι «έκζεμα» και «δερματίτιδα» χρησιμοποιούνται συνήθως ως συνώνυμα και έχουν υιοθετηθεί από το σύνολο της Παγκόσμιας Ιατρικής Κοινότητας ως μια ακόμη έκφραση της συνολικής αποδοχής της αρχαίας ελληνικής γραμματείας. Η λέξη «έκζεμα» εννοεί εκείνο που «ζέει», δηλαδή φλεγμαίνει. Εκδηλώνεται με ερυθρότητα, φυσαλλιδιοπομόλυγες, οροροή και απολέπιση. Διακρίνεται στο εξωγενές, το οποίο οφείλεται σε επαφή κάποιου παράγοντα με το δέρμα, το ενδογενές, το οποίο είναι συστηματικό, και το αταξινόμητο.

ΕΞΩΓΕΝΕΣ ΕΚΖΕΜΑ

Είναι πολύ συχνό και αποτελεί το 7% όλων των δερματολογικών επισκέψεων. Συνιστά τη δεύτερη συχνότερη αιτία απώλειας χρόνου εργασίας για Ιατρικούς λόγους ενώ αποτελεί το αίτιο του 40% όλων των επαγγελματικών παθήσεων.¹ Ειδικότερα, το έκζεμα των χεριών προσβάλλει άνω του 2% του γενικού πληθυ-

σμού, κυρίως τις νοικοκυρές, τους κομμωτές, τους φυσιοθεραπευτές, τους οικοδόμους.

Η διάγνωση είναι εύκολη και στηρίζεται στην κλινική εικόνα που είναι συνήθως γραμμοειδής και ασύμμετρη, καθώς και στο ιστορικό. Ειδικότερα, ερευνάται εάν προηγήθηκε επαφή με γνωστό ερεθιστικό ή αλλεργιογόνο παράγοντα, εάν το εξάνθημα υποχωρεί με την αποφυγή του πιθανολογούμενου αιτίου, π.χ. στο διάστημα των διακοπών ή της ανάπαυσης εκτός εργασίας. Το ιστορικό ατοπίας είναι σημαντικό, διότι οι ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας ή βρογχιολίτιδας έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν εξωγενές έκζεμα.^{1,2}

ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Αποτελεί τη συχνότερη μορφή του εξωγενούς εκζέματος. Εκδηλώνεται μετά την επαφή με ουσίες όπως τα ορυκτά έλαια, τα διαβρωτικά υλικά, τα διαλυτικά υγρά, τα απορρυπαντικά, διάφορα οξέα και αλκάλια. Παραδείγματα είναι το έντονα φλεγμονώδες έκζεμα μετά την επαφή με τον οπό των σύκων (εικόνα 1), τα ερεθιστικά υλικά που χρησιμοποιούνται για καθαρισμό των χεριών ή του σώματος και τα διαλυτικά των τεχνικών της αυτοκινητοβιομηχανίας. Κλινικό



Εικόνα 1.
Εξωγενής Ερεθιστική
Δερματίτιδα από τον
οπό των σύκων.

χαρακτηριστικό αποτελεί η παρουσία του εξανθήματος ακριβώς στη θέση εφαρμογής του ερεθιστικού παράγοντα.^{1,3}

ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η μορφή αυτή του εξωγενούς εκζέματος παρουσιάζει συχνά διαγνωστικές δυσκολίες, διότι ο ασθενής συχνά δεν συνδυάζει ούτε ανακαλεί στη μνήμη του τον υπεύθυνο αιτιολογικό παράγοντα. Έτσι, η πάθηση έχει βαρύτερη πρόγνωση διότι συχνά δεν εντοπίζεται και δεν απομακρύνεται το υπεύθυνο αίτιο. Επιπρόσθετα, με την εκβιομηχάνιση και την πληθώρα των κοσμητικών που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή ζωή, είναι δύσκολο να διακριθεί ο προκλητικός παράγοντας από την πληθώρα και την ποικιλία των αιτιών που υπάρχουν. Συχνό εξάλλου, είναι το φαινόμενο της διασταυρούμενης ευαισθησίας σε δύο ή περισσότερες ουσίες με παρόμοια χημική δομή.

Ο μηχανισμός δημιουργίας της αλλεργικής δερματίτιδας είναι επιβραδυνόμενου τύπου. Μετά την επαφή του δέρματος με μια χημική ουσία, το αντιγονικό αυτό υλικό, συζευγμένο με μια πρωτεΐνη-φορέα δεσμεύεται στην κυτταρική μεμβράνη του ενδοεπιδερμικού κυτάρου τύπου Langerhans. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά αυτά κύτταρα, οδηγούν το αντιγονικό σύμπλοκο σε φαγοκυττάρωση από ειδικά φαγοκύτταρα. Τα τελευταία, μεταναστεύουν μέσω του λεμφικού συστήματος στους τοπικούς λεμφαδένες, όπου παράγονται ειδικά Τ-λεμφοκύτταρα. Η διαδικασία αυτή χρειάζεται περίπου 10 ημέρες για να πραγματοποιηθεί. Μεταγενέστερα, όταν ο ασθενής εκτεθεί στο ίδιο ή σε άλλο, αλλά με παρόμοια χημική ομάδα, αντιγόνο, τα Τ-λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν γρήγορα στην περιοχή εφαρμογής και οδηγούν στην απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής και κυτοκινών. Έτσι, στο σύντομο διάστημα των 2-3 ημερών, εμφανίζεται η εκζεματική αντίδραση.^{1,4}

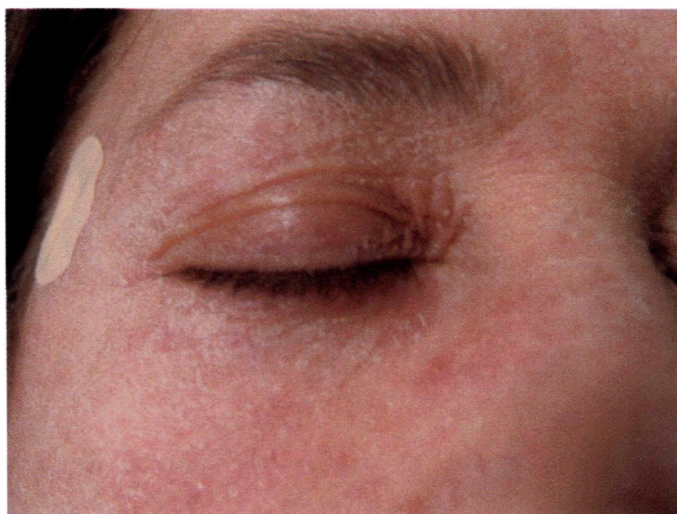
Αντίθετα προς το ερεθιστικό έκζεμα, η ένταση του εξανθήματος δεν εξαρτάται από την ποσότητα του αιτιολογικού παράγοντα ενώ η έκτασή του συχνά επεκτείνεται πέρα από το σημείο επαφής. Έτσι, η ερεθιστική εξ' επαφής δερματίτιδα από τα αποσμητικά, π.χ. στις μασχάλες, έχει σαφή και περιορισμένα όρια, ενώ το αντίστοιχο εξάνθημα στην αλλεργική εξ' επαφής δερματίτιδα έχει ασαφή και ακανόνιστα όρια. Όσον αφορά την κλινική εικόνα, αυτή εξαρτάται

από τη διάρκεια παραμονής του εξανθήματος, δηλαδή είναι φυσαλιδοπομφολυγώδες στο αρχικό οξύ και ύποξυ στάδιο ενώ αργότερα, στη χρόνια φάση, παρατηρούνται εφελκίδες, λέπια, ακόμη και λεικνοποίηση.

Ορισμένες ομάδες πληθυσμού, όπως π.χ. οι κομμωτές έχουν μεγάλη συχνότητα παρουσίας εκζέματος (16%), κυρίως από αλλεργιογόνα και λιγότερο συχνά από ερεθιστικά αίτια, όπως τα υλικά των σαμπουάν ή των τριχοβαφών.⁵ Τα συνηθέστερα αλλεργιογόνα, η συχνότητά τους και οι ουσίες στις οποίες συνήθως ανευρίσκονται, αναγράφονται στον Πίνακα 1.^{1,3,6} Υπάρχουν βεβαίως και αλλεργιογόνα στις τροφές που μπορεί να προκαλέσουν γενικευμένα ή περιορισμένα εξανθήματα στα προδιατεθειμένα άτομα. Για παράδειγμα, τα τρόφιμα με Βάλαμο του Περού (πίνακας 2)^{1,3,6} μπορεί να δημιουργήσουν δερματίτιδα στα χέρια, πρόσωπο ή περιγεννητική περιοχή, μετά την ευαισθητοποίηση από αρώματα (εικόνα 2).

ΦΩΤΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Οι φωτοδερματίτιδες κατατάσσονται στις εξωγενείς δερματίτιδες, διότι έχουν όλα τα στοιχεία και στάδια εξέλιξης της φλεγμονής που παρατηρείται στα εκζέματα. Οφείλονται στο φως, συνήθως στην UVA ακτινοβολία. Διακρίνο-



Εικόνα 2.
Αλλεργική Δερματίτιδα
από βάλαμο του
Περού που υπήρχε σε
άρωμα
με μορφή σπρέι.

νται στις φωτοτοξικές δερματίτιδες, αντίστοιχες της ερεθιστικής δερματίτιδας, που οφείλονται σε τοπικά φάρμακα (προϊόντα λιθανθρακόπισσας, ψωραλένες, φουροκουμαρίνες) ή συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα (τετρακυκλίνες, φαινοθειαζίνες, ανθελονοσιακά, θειαζίνες), και τις φωτοαλλεργικές δερματίτιδες, αντίστοιχες της αλλεργικής δερματίτιδας, που οφείλονται σε τοπικά φάρμακα (αλογονούχες σαλικυλαμίδες) ή συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα (σουλφοναμίδες, φαινοθειαζίνες).^{1,2}

Η χρήση των δερματικών δοκιμασιών (patch tests) θα επιτρέψει την πιστοποίηση του υπεύθυνου παράγοντα. Έπειτα από 48 ώρες από την εφαρμογή τους στην πλάτη και ημίωρη αναμονή πριν από την ανάγνωση, μπορούν να ανιχνευθούν τα συνήθη αλλεργιογόνα. Εάν θεωρείται υπεύθυνο το φως, ακολουθεί η ακτινοβολία των αρνητικών tests με UVA και ανάγνωση σε τρεις βαθμούς θετικότητας (Photo-patch test).

ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΕΚΖΕΜΑ

ΑΤΟΠΙΚΟ ΕΚΖΕΜΑ

Αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο του ενδογενούς εκζέματος. Προσβάλλει το 5% των παιδιών ηλικίας κάτω των 6 μηνών και το 9-10% των παιδιών ηλικίας 6-13 ετών. Η πάθηση μπορεί να υποχωρήσει με την ενηλικίωση. Περί το 50-70% των ασθενών έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με εκδηλώσεις ατοπίας, όπως αλλεργική βρογχίτιδα, άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα ή επιπεφυκίτιδα.^{1,2}

Η πάθηση εκδηλώνεται ως έντονα κνησμώδης δερματοπάθεια που υποτροπιάζει και προτιμά τις καμπικές επιφάνειες των μεγάλων πτυχών του σώματος και των άκρων, π.χ. ιγνύα, κατ' αγκώνα κ.ά. (εικόνα 3). Στη βρεφική ηλικία ωστόσο, η θέση εμφάνισης είναι διαφορετική, διότι προτιμά τις κυρτές επιφάνειες του προσώπου (βρεφικό έκζεμα), του κορμού και των άκρων. Χαρακτηριστική είναι η απουσία βλαβών στην περιγεννητική περιοχή, σε αντίθεση με το σημνηματορροϊκό έκζεμα ή τη δερματίτιδα εκ σπαργάνων που εντοπίζονται σε αυτή την περιοχή.



Εικόνα 3.
Ατοπική Δερματίτιδα

Υπάρχουν δύο ανοσολογικά πρότυπα της νόσου. Η ατοπική δερματίτιδα με αυξημένη IgE και ειδικά IgE ορού, η οποία συνδυάζεται με άλλες εκδηλώσεις ατοπίας, όπως άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα ή επιπεφυκίτιδα. Όταν τα επίπεδα της IgE ορού είναι φυσιολογικά, η ατοπική δερματίτιδα αποκαλείται ενδογενής ή μη αλλεργική και δεν συνοδεύεται από άλλες εκδηλώσεις ατοπίας.⁴

Οι παράγοντες που επιδεινώνουν ή προκαλούν το ατοπικό έκζεμα στα γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, περιλαμβάνουν:¹⁻⁴ Ερεθιστικές ουσίες, όπως τα απορρυπαντικά, το ντύσιμο με στενά ρούχα, ιδιαίτερα από μαλλί ή νάυλον, ο έντονος ιδρώτας, όπως π.χ. από τα κλειστά αθλητικά παπούτσια στα σημεία πίεσης. Συχνά υπεύθυνα είναι αλλεργιογόνα, όπως οι τροφές από γάλα αγελάδας και αυγό στις ηλικίες, κάτω των 18 μηνών. Η συγκινησιακή φόρτιση, στους έφηβους και ενήλικες. Ορισμένες τροφές, όπως η σόγια, σοκολάτα, τυρί, καφές, γιαούρτι, ξηροί καρποί, ψάρια. Επίσης, αρκετές φορές είναι υπεύθυνα αλλεργιογόνα όπως το τρίχωμα της γάτας. Οι λοιμώξεις από ιούς και κυρίως από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο μπορεί να επιδεινώσουν την ατοπική δερματίτιδα. Ο σταφυλόκοκκος ενοικεί το 95% των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, συγκριτικά με το 5% των υγιών ατόμων. Τα υπεραντιγόνα που εκλύει, συντηρούν τη φλεγμονώδη απάντηση των ενεργοποιημένων μακροφάγων και την παραμονή του εξανθήματος. Η προτίμηση του μικροβίου αυτού προς τα άτομα

με ατοπική δερματίτιδα, αποδίδεται σε εγγενή δυσλειτουργία των Toll-like 2 υποδοχέων των κυτάρων της επιδερμίδας. Αυτή οδηγεί σε ανεπαρκή παραγωγή της πρωτεΐνης β-defensin 2 που μαζί με τις κανθελισιδίνες αποτελούν την κύρια αντιβακτηριακή μορφή της πρωτογενούς άμυνας του οργανισμού. Ως φυσιολογική συνέπεια, ακολουθεί η ελλειμματική αντιμετώπιση των παθογόνων μικροοργανισμών, ενώ η μείωση των βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων (Th1) μετατοπίζει την ισορροπία της ανοσολογικής απάντησης προς το πρότυπο Th2.⁷

Τα patch tests στα πνευμαλλεργιογόνα και τροφικά αλλεργιογόνα είναι υπό εξέλιξη στην ατοπική δερματίτιδα. Τα ειδικά IgE του ορού εκτιμώνται όταν ανευρίσκονται σε πολύ υψηλούς τίτλους. Τα ειδικά tests πρέπει να εξετάζονται στα παιδιά με βαρεία ατοπική δερματίτιδα ή όταν συνυπάρχει διαταραχή στην ανάπτυξη ή εκδηλώσεις άμεσου τύπου αντίδρασης, όπως κνίδωση, αγγειοοίδημα, εμετός, διάρροια κ.λπ.⁴

Ο αποκλειστικός θηλασμός με μητρικό γάλα επί τρίμηνο, πιστεύεται πως περιορίζει τις πιθανότητες εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας στα προδιατεθειμένα άτομα. Ανάλογα ισχύουν και για τη λήψη προβιοτικών με *Lactobacillus Rhamnosus*, έναν μήνα πριν και τρεις μήνες μετά τον τοκετό.

Η αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνει: Τους τοπικούς ενυδατικούς παράγοντες, π.χ. με ουρία ή οξείδιο του ψευδαργύρου. Τοπικά μαλακτικά, με αραχιδέλαιο, βαζελίνη, γαλακτώματα, τουλάχιστον τρεις φορές την ημέρα. Μέτρα υγιεινής προστασίας, όπως χλιαρά λουτρά με γέλες ή σαπούνια με ουδέτερο Ph. Μέτρα σωστής ένδυσης, όπως ρούχα από βαμβάκι, μετάξι ή πολυεστέρα με λεπτές ίνες.

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή ανακόπτουν τη φλεγμονή και έχουν τη μεγαλύτερη προτίμηση στην αντιμετώπιση της νόσου. Πρέπει ωστόσο να αποφεύγεται η παρατεταμένη χρήση τους διότι οδηγεί σε δερματική ατροφία ή ακόμη και διαταραχή του φλοιοεπινεφριδιακού άξονα. Αυτό συνήθως συμβαίνει όταν χρησιμοποιούνται τα πολύ ισχυρά στεροειδή για διάστημα μεγαλύτερο των τριών εβδομάδων. Οι τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης, όπως τα Pimecrolimus (Elidel®), και Tacrolimus δεν έχουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες και μπο-

ρούν να χρησιμοποιηθούν στα άτομα άνω των δύο ετών. Πολλές μελέτες έδειξαν τη δραστικότητα και ασφάλεια του Pimecrolimus και στις ηλικίες άνω των τριών μηνών, αλλά η τελική απόφαση ανήκει στον θεράποντα ιατρό. Ένα μεγάλο πλεονέκτημα του Pimecrolimus είναι η αιτιολογική παρέμβασή του στην αντιμετώπιση της νόσου, διότι αντίθετα με τα τοπικά στεροειδή, δεν διαταράσσει τον δερματοεπιδερμидικό φραγμό ύδατος που είναι μειονεκτικός στα άτομα με ατοπική δερματίτιδα.⁸ Τα κινεζικά προϊόντα τύπου Chinese herbal πρέπει να αποφεύγονται διότι έχουν συνδυαστεί με ηπατοτοξικότητα και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.⁴ Τα ωμέγα 3 και 6 δεν βοηθούν, παρά τον αρχικό ενθουσιασμό. Οι συστηματικές θεραπείες, όπως η φωτοθεραπεία (UVA-UVB, UVA1, UVB στενούς φάσματος), 2-3 φορές την εβδομάδα, μετά την ηλικία των 8 ετών, η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη, οι ανοσοσφαιρίνες, η κορτιζόνη, η ιντερφερόνη-γ είναι το θεραπευτικό καταφύγιο στις σοβαρές περιπτώσεις της νόσου.¹⁻⁴

ΣΜΗΓΜΑΤΟΡΡΟΙΚΟ ΕΚΖΕΜΑ

Αυτή η μορφή του ενδογενούς εκζέματος εκδηλώνεται με ερύθημα και απολέπιση στις πλούσιες σε σμήγμα περιοχές, όπως το μεσόφρυο και τα φρύδια, την παρυφή του τριχωτού, τις ρινοπαραρρινικές αύλακες, τη μεσότητα του κορμού και τις μηρογεννητικές πτυχές. Αιτιολογικά η πάθηση αποδίδεται στον συνδυασμό υπερέκκρισης σμήγματος, υπεριδρωσίας και υπερανάπτυξης του μικροοργανισμού *pityrosporum ovale*. Γι' αυτό, στην αντιμετώπισή της περιλαμβάνονται και τα τοπικά αντιμυκητιασικά ιμιδαζολούχα.^{1,2}

ΝΟΜΙΣΜΑΤΟΕΙΔΕΣ ΕΚΖΕΜΑ

Η ονοματολογία του προέρχεται από το σχήμα νομίσματος που έχουν οι βλάβες. Εντοπίζεται συνήθως στα άκρα και συνιστά μια οξεία αντίδραση σε ποικίλα αίτια με συνοδό επιμόλυνση. Η λεικνοποιημένη μορφή του είναι γνωστή ως οζώδης κνήφη.^{1,2}

ΔΥΣΙΔΡΩΣΙΚΟ ΕΚΖΕΜΑ

Εντοπίζεται στα πλάγια των δακτύλων των άκρων χειρών και προκαλείται από τη θερμότητα, το στρες, την ενεργό μυκητίαση των άκρων ποδών ("id" reaction). Συνήθως χαρακτηρίζεται από έντονα κνησμώδεις τεταμένες φυσαλλίδες, που όταν ραγούν δημιουργούν κρινόφαιες εφελκίδες (εικόνα 4). Η πάθηση υποτροπιάζει συχνά και ταλαιπωρεί τον ασθενή, που ανακουφίζεται μόνο προσωρινά



Εικόνα 4.
Δυσιδρωσικό
έκζεμα.

με τα τοπικά στεροειδή. Η συστηματική θεραπεία έχει μονιμότερα αποτελέσματα, όπως και η απομάκρυνση των αιτιολογικών παραγόντων.^{1,2}

ΕΚΖΕΜΑ ΕΚ ΣΤΑΣΕΩΣ

Το έκζεμα εκ στάσεως εντοπίζεται στα κάτω άκρα των ενηλίκων που παρουσιάζουν συνοδό φλεβική ανεπάρκεια. Η μελανόφαινη όψη των κνημών οδηγεί εύκολα στη διάγνωση. Δεν είναι ασυνήθιστη η εμφάνιση ατόνων ελκών στην περιοχή του εκζέματος. Η χρονιότητα της πάθησης συχνά οδηγεί σε οίδημα, πάχυνση και ίνωση του δέρματος, ενώ η κατάχρηση τοπικών σκευασμάτων συχνά οδηγεί σε επιδείνωση λόγω της δημιουργίας και αλλεργικής δερματίτιδας.¹

ΑΤΑΞΙΝΟΜΗΤΟ ΕΚΖΕΜΑ

ΑΣΤΕΑΤΩΤΙΚΟ ΕΚΖΕΜΑ

Εντοπίζεται στα κάτω άκρα των ηλικιωμένων, κυρίως τον χειμώνα. Η ατροφία των σμηγματογόνων αδένων και η χρήση ακατάλληλων προϊόντων καθαρισμού, θεωρούνται υπεύθυνα για την εμφάνιση της πάθησης. Ο φαύλος κύκλος κνησμού, ξεσμού και φλεγμονής συντηρεί την κατάσταση εάν δεν αποφευχθούν οι επιδεινωτικοί παράγοντες και δεν εφαρμοστούν τα τοπικά ενυδατωτικά που θεωρούνται θεραπεία εκλογής.¹

ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ Η ΧΡΟΝΙΟΣ ΑΠΛΟΣ ΛΕΙΧΗΝΑΣ

Αποδίδεται στη συγκινησιακή φόρτιση και εκδηλώνεται με επαναλαμβανόμενη τριβή και ξεσμό που οδηγούν στην πάχυνση του δέρματος, την εκσήμενση των πτυχώσεων του και την υπέρχρωση.¹

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Τοπικά Αλλεργιογόνα

1. Μεθυλικές αλκοόλες (30%): Λανολίνη
2. Βάλσαμο του Περού (25%): Κίτρο, αρώματα
3. Κολοφόνιο (20%): Κολλητικά υλικά, λευκοπλάστης
4. Νεομυκίνη (20%): Φάρμακα
5. Παραβένες (15%): Κοσμητικά
6. Νικέλιο (5%): Κοσμήματα, κουμπιά, εργαλεία
7. Διχρωμικά: Τσιμέντο, δέρμα, σπέρτα
8. Παραφενυλενεδιαμίνη: Τριχοβαφές ανιλίνης, ρουχισμός
9. Χημικά ελαστικά: Παπούτσια, γάντια, ρουχισμός
10. Βενζοκαΐνη: Τοπικά αναισθητικά
11. Ακρυλικές ρητίνες: Κόλλες
12. Φορμαλδεϋδη (ένυδρη): Ρουχισμός, κοσμητικά, κόλλες, χαρτί.
13. Βενζοφαινόνη: Ορισμένα αντιηλιακά

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Συστηματικά (τροφικά) αλλεργιογόνα

1. Συντηρητικά πακεταρισμένων τροφών (Παραβένες, προπυλενική γλυκόλη, σορβικό οξύ, ασπαρτάμη)
2. Βενζοϊκό οξύ: Βατόμουρα
3. Τροφές που περιέχουν Βάλσαμο του Περού: Ντομάτες, κίτρο, μπαχαρικά, κόκα-κόλα, τσίλι, σοκολάτα
4. Τροφές που περιέχουν νικέλιο σε μεγάλη ποσότητα: Πράσινες σαλάτες, βρώμη, ολικό σπάρι, σπανάκι, αμύγδαλα, φασόλια, μπιζέλια, όξινες τροφές μαγειρεμένες σε μη ανοξείδωτα σκεύη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Cerio R. Eczema/Dermatitis. In: Jackson W.F. *Colour guide to the diagnosis and management of Allergic Disorders*. Mosby-Wolfe Medical Communications, London, Times Mirror International Publishers Ltd 1997.
2. Marks R. *Eczema*. Martin Dunitz Ltd, London 1992.
3. Pons-Guiraud A., Vigan M. *Allergies and Cosmetics*. Expansion Scientific Francaise, Paris 2004.
4. Claudel J.-P., Le Maitre M. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Nouv Dermatol* 24 ; 1-20, 2005.
5. Khumalo N.P., Jessop S., Ehrlich R. Prevalence of cutaneous adverse effects of hairdressing: a systematic review. *Arch Dermatol* 2006, 142:377-383.
6. Fowler J.F. Contact dermatitis. *American Academy*. July 20-24, 2005, Chicago.
7. Kang S.S., Kauls L.S., Gaspari A.A. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *JAAD* 2006, 54:951-983.
8. Paul C., Cork M., Rossi A.B., *et al*. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics* 2006; 117: 118-128.

ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ:
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ
ΤΗΣ ΒΑΣΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Φραγκίσκος Κολίσης
Γεώργιος Γκούτος

Βιοπληροφορική, συστημική βιολογία και εξατομικευμένη θεραπεία

Φραγκίσκος Κολίσης

*Καθηγητής Βιοτεχνολογίας,
Σχολή Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ,
Διευθυντής Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών
και Βιοτεχνολογίας, ΕΙΕ*

Tο ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει περίπου 3 δις ζευγάρια βάσεων (Α, Τ, C, G) που βρίσκονται στα 23 ζευγάρια χρωματοσωμάτων στον πυρήνα του κυττάρου. Κάθε χρωματόσωμα περιέχει εκατοντάδες έως και χιλιάδες γονιδίων που μεταφέρουν τις οδηγίες για τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Το ανθρώπινο γονιδίωμα υπολογίζεται ότι έχει 30.000-40.000 γονίδια. Χαρτογράφηση είναι ο ακριβής προσδιορισμός της θέσης του κάθε γονιδίου στο χρωματόσωμα και ο καθορισμός αλληλουχίας είναι ο προσδιορισμός της ακριβούς σειράς των βάσεων. Στις 23 Απριλίου του 2003 ανακοινώθηκε η τελική έκδοση για το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος, στην οποία το κοινό έχει ελεύθερη πρόσβαση και παρέχει πληροφορίες απαραίτητες για την έρευνα (καλύπτεται το 99% του γενώματος, υπάρχουν λιγότερα από 400 κενά και έχει ακρίβεια 1 λάθος ανά 10.000 βάσεις).

Στην ανατολή λοιπόν της μεταγονιδιωματικής εποχής, όπως αυτή χαρακτηρίζεται μετά τη χαρτογράφηση ολόκληρου του ανθρώπινου γονότυπου (όπως

και εκείνης τουλάχιστον άλλων 20 οργανισμών), το επίκεντρο της βιολογικής έρευνας μετατοπίζεται σταδιακά από την ποιοτική ανάλυση των βιολογικών μηχανισμών στον ποσοτικό προσδιορισμό όσον αφορά:

- τα επίπεδα έκφρασης του γονότυπου ενός οργανισμού
- τον τρόπο με τον οποίο αυτή η έκφραση ρυθμίζεται
- τις συνέπειες των παραπάνω ενεργειών στο επίπεδο της πρωτεϊνικής έκφρασης και
- τους τρόπους με τους οποίους οι πρωτεΐνες δρουν ταυτόχρονα ή συνεργατικά σε διαφορετικά βιοχημικά μονοπάτια, τα οποία δύναται να οριστούν ως λειτουργικά δίκτυα που συντηρούν και αναπτύσσουν βιολογικές πληροφορίες.

Μεγάλες βιολογικές βάσεις δεδομένων έχουν δημιουργηθεί, οι οποίες ήδη λειτουργούν και είναι προσβάσιμες μέσω του διαδικτύου, για την αποθήκευση του τεράστιου όγκου των σχετικών με τα διαφορετικά επίπεδα της βιολογικής έρευνας πληροφοριών. Μερικές από αυτές τις βάσεις δεδομένων είναι οι εξής:

- MIAME-ArrayXpress του Ευρωπαϊκού Ινστιτούτου Βιοπληροφορικής (EBI/EMBO).
- Gene Expression Omnibus του NCBI, που αφορά στην έκφραση γονιδιακών πληροφοριών.
- LocusLink, που αφορά την εύστοχη χαρτογράφηση της γονιδιακής αλληλουχίας ενός οργανισμού, στο αντίστοιχο τοπικό χρωμόσωμα.
- UCSF, που αφορά την ανάλυση της διάρθρωσης των γονιδιακών αλληλουχιών.
- SWISSPROT, που αφορά τις πληροφορίες της πρωτεομικής.
- BRENDA, που αφορά τις ιδιότητες της κινητικής των ενζύμων των αντίστοιχων πρωτεϊνών.
- KEGG, που αφορά την ορθή αποτύπωση και λειτουργική αντιστοίχιση των γονιδίων σε ξεχωριστά βιοχημικά μονοπάτια.
- QUICKGo και AmiGo, που αφορούν τη δημιουργία λειτουργικών γονιδιακών οντολογιών σύμφωνα με τις οποίες τα γονίδια κατηγοριοποιούνται σε ομάδες βάση των βιολογικών τους δράσεων.

Στη βιολογική έρευνα έχει γίνει το πέρασμα από τη γενετική στη γενωμική και γενικότερα στην εποχή των -omics (-ομικη), δηλαδή χρησιμοποιούνται πλέον οι όροι γενωμική αντί της γενετικής, πρωτεομική αντί της πρωτεϊνικής, μεταβολομική αντί της μεταβολικής. Με άλλα λόγια το αντικείμενο μελέτης πλέον είναι η ταυτόχρονη μελέτη όλων των γονιδίων, όλων των πρωτεϊνών και όλων των μεταβολικών του κάθε συστήματος. Ακόμη η έρευνα στηρίζεται πλέον σε έννοιες όπως:

Τα κύτταρα κάθε τύπου στο σώμα περιέχουν στον πυρήνα τους DNA και η διαφοροποίηση σε κάθε τύπο κυττάρου, που θα δώσει, π.χ., μυϊκό ιστό ή ένα όργανο όπως το συκώτι, προέρχεται από γονίδια που εκφράζονται, είναι «ON». Αυτά που εκφράζονται σε κάποιο μικρότερο βαθμό ή δεν εκφράζονται καθόλου είναι «OFF».

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια, οι επιστήμονες εφάρμοζαν τεχνικές όπως κλωνοποίηση, μετάλλαξη, αλληλούχηση, χαρτογράφηση κ.ά., σε ένα ή μερικά γονίδια. Στις μέρες μας απαιτείται η ταυτόχρονη μελέτη όλων ή τουλάχιστον πολλών γονιδίων σε ένα μόνο πείραμα. Η μελέτη των κυττάρων και των οργανισμών πρέπει να γίνεται «ολιστικά». Η βιολογία περνά από την αναγωγική στη στοχαστική περίοδο.

Η ποσοτικοποιημένη μελέτη των βιοδιεργασιών ως ολοκληρωμένων συστημάτων κι όχι ως μεμονωμένων τμημάτων συνιστά το μέλλον της βιολογίας στον 21ο αιώνα. Το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος έχει χαρτογραφήσει το σύνολο σχεδόν των γονιδίων που περιέχονται στο ανθρώπινο DNA και αποτελεί τη βάση για τη συσχέτισή τους με την πρωτεϊνοσύνθεση, τη μεταβολική ρύθμιση και τις φυσιολογικές λειτουργίες στον άνθρωπο. Έως τώρα, η πρόοδος για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα συγκεκριμένα αυτά μέρη αλληλεπιδρούν μεταξύ τους ώστε να διαμορφώνουν συστήματα που εκτελούν πολύπλοκες βιολογικές λειτουργίες, ακολουθεί έναν αργό ρυθμό. Η πολυεπίπεδη θεώρηση ενός συστήματος, είναι απαραίτητη για την κατανόηση της δυναμικής πολυπλοκότητας που υποκρύπτει η φυσιολογία των κανονικών και των παθολογικών καταστάσεων.

Η εντυπωσιακή ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας έχει οδηγήσει στη δημιουργία μιας ολοκληρωμένης αποτύπωσης της χαρτογράφησης των λειτουργιών της ζωής. Η επόμενη πρόκληση που αναδύεται είναι η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αναρίθμητων υποκυτταρικών συστατικών. Η γνώση του Ανθρώπινου Γονιδιώματος και η πρόσφατη πρόοδος στα πεδία της Πρωτεομικής, η γνώση δηλαδή της λειτουργικής συμπεριφοράς και της δομής όλων των πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε ένα υπό μελέτη σύστημα, της ανάλυσης των μεταβολικών δικτύων (μεταβολομική) και στην τεχνολογία των μικρο-συστοιχιών του DNA (γενωμική), η γνώση του πόσο και ποια γονίδια υπέρ- ή υπό- εκφράζονται αναδεικνύουν την αναγκαιότητα της συστημικής ενσωμάτωσης των δεδομένων των πειραμάτων και της θεωρίας, ώστε να αποκωδικοποιηθεί η λειτουργία της ζωής. Στη βιολογία συστημάτων, επιστημονικά πεδία που δεν συνδέονται μεταξύ τους, όπως η χημεία, η βιοχημεία, η μοριακή βιολογία, η κυτταρική φυσιολογία και η λειτουργία των πολυκυτταρικών οργανισμών, ενοποιούνται μέσω υπολογιστικών πρότυπων, μοντέλων, σύμφωνα με τις αρχές της εφαρμοσμένης μηχανικής.

Στόχο της συστημικής ή βιολογίας συστημάτων αποτελεί η ακριβής πρόβλεψη και ο προσδιορισμός της συμπεριφοράς των βιολογικών συστημάτων. Το παραπάνω προαπαιτεί την ικανότητα της περιγραφής όλων των αποκρίσεων των στοιχείων που ορίζει το σύστημα χρησιμοποιώντας:

1. Συστημικές, γενετικές και περιβαλλοντικές διαταραχές ενός πρότυπου συστήματος.
2. Την ακριβή παρακολούθηση όλων των αποκρίσεων που συνεπάγονται οι παραπάνω διαταραχές σε επίπεδο γονιδιακό, πρωτεϊνικό, πληροφοριακό για τα διάφορα προκύπτοντα μονοπάτια καθώς και φαινοτυπικό.
3. Την ενσωμάτωση αυτών των μετρήσεων σε μια δυναμική δομή πληροφοριών.
4. Τη διατύπωση και τον επαναληπτικό έλεγχο των μαθηματικών μοντέλων που περιγράφουν το σύστημα, με τον αντίστοιχο τρόπο που ένας μηχανολόγος σχεδιάζει και ελέγχει ένα πολύπλοκο κύκλωμα, επιτρέποντας τελικά τη χρήση αυτών των πρότυπων μοντέλων στην πρόβλεψη των

αποτελεσμάτων κάποιων διαφορετικών διαταραχών. Η παραπάνω στρατηγική αλληλεπίδραση ανάμεσα στην υπόθεση και τη διαπίστωση αποτελεί ένα καίριο χαρακτηριστικό της βιολογίας των συστημάτων.

Οι πρόσφατες εξελίξεις άνοιξαν τους ορίζοντες σε νέους προβληματισμούς αναφορικά με τη μοναδικότητα των γονιδίων να ελέγχουν τα κληρονομικά χαρακτηριστικά. Όπως αναφέρθηκε επανειλημμένα, τα γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος βρέθηκαν να είναι περίπου 30.000-40.000, όχι και πολύ περισσότερα από τα γονίδια μιας μύγας, της δροσόφιλας, κι όμως αναφερόμαστε σε διαφορές ανάμεσα στο τελειότερο ίσως ον του πλανήτη και σε μια μύγα. Να σημειωθεί ότι τα γονίδια του πεύκου υπολογίζονται σε 100.000. Δεν μπορούμε πλέον να μιλούμε για την ευθύνη ενός ή μερικών γονιδίων για την εμφάνιση κάποιων χαρακτηριστικών, αλλά για τη δυναμική συνεργασία δεκάδων ή εκατοντάδων από αυτά, ακόμη τη γνώση του πόσα από αυτά υπέρ-εκφράζονται πόσα υπό- εκφράζονται και σε ποιο βαθμό.

Οι πληροφορίες λοιπόν που προκύπτουν από το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος δίνουν ελπίδες σχετικά με την αντιμετώπιση πολλών ασθενειών. Νέοι φιλόδοξοι στόχοι προσδιορίζονται, όπως αυτοί της εξατομικευμένης θεραπείας, της θεραπείας δηλαδή που θα στηρίζεται στη γνώση του γονιδιώματος του ασθενή και όχι σε εμπειρικές προσεγγίσεις, και της φαρμακογενομικής, του σχεδιασμού δηλαδή φαρμάκων ή κατάλληλων δοσολογιών ειδικά για τον συγκεκριμένο ασθενή στηριζόμενοι στη γνώση του γονιδιώματός του. Ακόμη τα Σύγχρονα Διαγνωστικά Εργαλεία οδηγούν στη δυνατότητα προσυμπτωματικών ελέγχων με προφανή ευεργετήματα λόγω της πρώιμης διάγνωσης όσον αφορά τον ασθενή.

Γενετική, βιοπληροφορική και οντολογία: Από τον γονότυπο στον φαινότυπο

Γεώργιος Γκούτος
*Τμήμα Γενετικής,
Πανεπιστήμιο του Cambridge*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο σημαντικότερος ίσως στόχος κάθε βιοϊατρικής έρευνας είναι η κατανόηση του μοριακού υπόβαθρου της ανθρώπινης ασθένειας. Κάτι τέτοιο σε ιδεατές συνθήκες θα εξισωνόταν με τη συσχέτιση μιας ομάδας συμπτωμάτων με πλήρως περιγεγραμμένες βιολογικές διαδικασίες, όπου κάθε μοριακή οντότητα καθώς και οι σχέσεις τους είναι γνωστές. Μια τέτοια γνώση όχι μόνο θα οδηγούσε σε νέες θεραπείες, αλλά και θα επέτρεπε στις ήδη υπάρχουσες να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικότερα. Μια τέτοια αντίληψη της υποκείμενης βιολογίας θα οδηγούσε στη βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης.

Με την καλύτερη κατανόηση της αίτιας, της επίδρασης, άλλα και του αποτελέσματος, η υγειονομική περίθαλψη μπορεί να εστιάσει ακριβώς στην καταλληλότερη θεραπεία για κάθε μεμονωμένο ασθενή με δύο πολύ συναφείς συνέπειες. Κατά πρώτο λόγο, εστιάζει στην καλύτερη κατανόηση των θεμελιω-

δών βιολογικών διαδικασιών που προκαλούν την ασθένεια, ενώ, μέσω της μελέτης των περιστάσεων των μεμονωμένων ασθενών, οδηγεί στην καλύτερη αντίληψη του βιολογικού πλαισίου μέσα στο οποίο εμφανίζεται η ασθένεια.

Είναι προφανές ότι στην ιατρική δεν υπάρχουν ολικές απαντήσεις. Πολλές θεραπείες είναι αποτελεσματικές σε ένα μονό μέρος του πληθυσμού και σε διαφορετική κλίμακα. Ένας από τους βασικότερους λογούς αυτών των διαφορών έγκειται στο γενετικό υλικό του κάθε ατόμου – στο σύνολο δηλαδή των γενετικών πληροφοριών ή αλλιώς στον γονότυπο του. Θα είναι σύντομα τεχνητά εφικτή η γρήγορη και με χαμηλό κόστος χαρτογράφηση του πλήρους γονότυπου οποιουδήποτε μεμονωμένου ατόμου – αξιολογώντας όχι μόνο ένα μεμονωμένο γονίδιο, άλλα χιλιάδες γονίδια ταυτόχρονα. Ωστόσο, αυτή η εξατομικευμένη γενετική γνώση θα αποβεί χρήσιμη μόνο αν συνοδευτεί από ανάλογη υποδομή, η οποία να μπορεί να συσχετίσει αυτή τη γνώση με την ελλοχεύουσα βιολογία της ασθένειας. Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για να επιτευχθεί ένας τέτοιος σκοπός είναι μέσω των δεδομένων που συλλέγονται από πειράματα που πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας οργανισμούς, η μελέτη των οποίων μπορεί να αποτελέσει μοντέλο της ανθρώπινης ασθένειας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σημαντικότερη απασχόληση των γενετιστών είναι τι ακριβώς κάνουν τα γονίδια, δηλαδή ποια είναι η λειτουργία κάθε μεμονωμένου γονιδίου μέσα στο πλαίσιο ενός ολόκληρου οργανισμού. Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους ένας γενετιστής μπορεί να ανακαλύψει τη «λειτουργία» ενός γονιδίου. Αυτές οι τεχνικές, είτε είναι σχετικές με αναλύσεις διαγραφής γονιδίων, πειράματα RNAi, τεχνικές υπερέκφρασης, ή άλλες τεχνικές, ακολουθούν μια στρατηγική που είναι ουσιαστικά ίδια: μετάλλαξη ενός γονιδίου και παρατήρηση του φαινοτυπικού αποτελέσματος της γενετικής αλλαγής. Με άλλα λόγια, συσχέτιση του γονότυπου ενός οργανισμού με τον φαινότυπό του – δηλαδή τα ορατά φυσικά ή βιοχημικά χαρακτηριστικά του, όπως αυτά καθορίζονται από τον συνδυασμό του γενετικού υλικού και των περιβαλλοντολογικών επιρροών του.

Πολλές μεταλλάξεις έχουν σαφείς φαινοτυπικές συνέπειες, πιο συγκεκριμένα επιφέρουν επιπτώσεις, όπως αλλαγές στην εμφάνιση ενός οργανισμού. Παραδείγματος χάριν, μια μεταλλαγή σε ένα ανθρώπινο γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο τυροσινάση προκαλεί τον φαινότυπο του αλμπινισμού, με άλλα λόγια, την απουσία χρωστικής ουσίας από το δέρμα, του τριχωτού του σώματος και τα μάτια του ασθενούς. Φυσικά, οι γενετιστές δεν μπορούν πειραματικά να προκαλέσουν τέτοιες μεταλλάξεις στους ανθρώπους, μπορούν όμως να τις επιφέρουν σε οργανισμούς, όπως οι μύγες και τα ποντίκια, η μελέτη των οποίων είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο για τη λειτουργία γονιδίων στον άνθρωπο. Επί του παρόντος, διάφορα πειράματα πολύ μεγάλης κλίμακας λαμβάνουν χώρα σε αυτούς τους οργανισμούς και στοχεύουν στην συστηματική μετάλλαξη όλων των γονιδίων τους.

Δεν είναι όμως μόνο αρκετή η φαινοτυπική περιγραφή αυτών των μεταλλαγών, είναι απολύτως αναγκαίο αυτές οι περιγραφές να αντιπροσωπευθούν με συνέπεια σε υπολογιστικά συστήματα διαχείρισης, και να συσχετιστούν με άλλες ιδιότητες των γονιδίων (π.χ. τη φύση των πρωτεϊνών τους, τον χώρο και τον χρόνο που εκφράστηκαν κτλ.) που απαιτεί μια συστηματική μέθοδο περιγραφής των μεταλλαγών, συστηματική υπό την έννοια ότι η γλώσσα που χρησιμοποιείται για την περιγραφή είναι ελεγχόμενη και ότι οι περιγραφές αντιπροσωπεύονται με υπολογιστικά κατανοητό τρόπο.

Η ΠΑΡΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Η πρόοδος στη γενετική την τελευταία δεκαετία είναι εκπληκτική. Η σχεδόν ολοκληρωμένη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και των άλλων μοντέλων, μας αποκαλύπτει ότι το «βιβλίο της ανθρωπότητας» είναι ακόμα πιο θαυμάσιο και μυστήριο απ' ό,τι προηγουμένως θεωρούσαμε. Τα πρώτα πειράματα μας αποκαλύπτουν/ δείχνουν ότι το ανθρώπινο γονιδίωμα κατέχει ένα εξαιρετικό καταστατικό των απαιτούμενων πληροφοριών για την ανθρωπινή ανάπτυξη, φυσιολογία και εξέλιξη. Γνωρίζουμε πια ότι υπάρχουν περίπου 30.000 με 40.000 γονίδια, ένας αριθμός πολύ χαμηλότερος από τον

αναμενόμενο και μόλις δυο φορές μεγαλύτερος από τον αριθμό γονιδίων πολύ απλούστερων οργανισμών, όπως τα σκουλήκια και οι μύκητες. Αυτό που σταδιακά αποκαλύπτεται είναι το γεγονός ότι πολλά γονίδια στον ανθρώπινο οργανισμό φαίνεται να παίρνουν μέρος στην οργάνωση της λειτουργίας άλλων γονιδίων δημιουργώντας, έτσι, περίπλοκα δίκτυα γονιδίων, η μελέτη των οποίων αποτελεί βασική ανάγκη.

Ως αποτέλεσμα, υπάρχουν εργαστήρια και προγράμματα μεγάλης κλίμακας σε παγκόσμιο επίπεδο [1, 2, 3, 4, 5, 6] που αναλαμβάνουν εξονυχιστικές έρευνες για να επιτύχουν την πλέον απαραίτητη εις βάθος κατανόηση των σχέσεων και διαδικασιών που συμμετέχει κάθε γονίδιο. Πολλά από αυτά τα προγράμματα έχουν σκοπό τη συστηματική μετάλλαξη όλων των γονιδίων των μοντέλων οργανισμών και την καταγραφή των φαινοτυπικών αποτελεσμάτων της.

Δεν είναι όμως αρκετή μόνο η φαινοτυπική περιγραφή αυτών των μεταλλαγών, αφού είναι απολύτως αναγκαίο αυτές οι περιγραφές να συσχετιστούν με άλλες ιδιότητες των γονιδίων (π.χ. τη φύση των πρωτεϊνών τους, τον χώρο και τον χρόνο που εκφράστηκαν κτλ.).

Η ΕΠΟΜΕΝΗ ΜΕΓΑΛΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Αυτές οι προσπάθειες οδήγησαν στη δημιουργία ενός τεράστιου αριθμού βιολογικών δεδομένων που αυξάνεται εκθετικά. Ο αριθμός αυτών των δεδομένων είναι μάλιστα τόσο μεγάλος που μας έκανε να αρχίζουμε να συνειδητοποιούμε ότι η πληροφορία είναι, κατά πρώτο λόγο, τόσο αξιόπιστη όσο και η πηγή απ' όπου προέρχεται και, κατά δεύτερο λόγο, ότι από μόνή της είναι σχεδόν μη εκμεταλλεύσιμη. Συνεπώς, είναι αναγκαίες οι υπολογιστικές υποδομές που θα μας επιτρέπουν την αναζήτηση, την ανάλυση, άλλα και τη σύγκριση αυτών των πληροφοριών.

Τα τελευταία έξι έτη έχει σημειωθεί ιδιαίτερη πρόοδος στη χρήση των δομημένων ελεγχόμενων λεξιλογίων (γνωστά ως οντολογίες) από τις βάσεις δεδομένων μοντέλων οργανισμών για την αντιπροσώπευση και αποθήκευση

βιολογικών πληροφοριών με αποτέλεσμα οι σημαντικότερες από αυτές, αλλά και πολλά από τα μεγάλης κλίμακας προγράμματα γενετικών μεταλλάξεων να χρησιμοποιούν στην οντολογία γονιδίων, γνωστή ως Gene Ontology (GO) για την αντιπροσώπευση λειτουργικών γονιδιακών «ιδιοτήτων» με δύο σημαντικές συνέπειες. Η πρώτη είναι ότι τα δεδομένα είναι πια προσπα σε υπολογιστικές μεθόδους, όπως βεβαιώνεται από τη μεγάλη χρήση των GO σχολιασμών για την ανάλυση, παραδείγματος χάρη, microarray δεδομένων, και η δεύτερη ότι υπάρχει, τουλάχιστον σε αυτόν τον περιορισμένο τομέα, μια *de facto* ενσωμάτωση αυτών των δεδομένων από έναν μεγάλο αριθμό διάσπαρτων βάσεων δεδομένων. Ο συνδυασμός αυτός προκάλεσε ιδιαίτερο ενδιαφέρον εντός της κοινότητας για την επέκταση αυτού του μοντέλου και σε άλλες γνωστικές περιοχές, όπως στην οντολογία ακολουθίας (Sequence Ontology) που χρησιμοποιείται από διάφορες βάσεις δεδομένων για την αντιπροσώπευση ακολουθιών, αλλά και την οντολογία ανατομίας που είναι ανεξάρτητη συγκεκριμένου οργανισμού με συνεπεία την ενσωμάτωση δεδομένων από διάφορους πόρους. Στις αρχές του 2003, ο Ashburner και ο Γκούτος πρότειναν την ανάπτυξη ενός εννοιολογικού πλαισίου για την αυστηρή αντιπροσώπευση των φαινοτυπικών δεδομένων οδηγώντας στη δημιουργία ενός εννοιολογικού μοντέλου που αποκάλεσαν οντολογία φαινότυπου και γνωρίσματος (Phenotype & Trait Ontology - PATO).

ΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ

Η οντολογία ως κλάδος της φιλοσοφίας είναι η επιστήμη που εξετάζει την υπόσταση των διαφόρων ειδών και δομών των αντικειμένων, των ιδιοτήτων τους καθώς και των σχέσεών τους σε κάθε τομέα της πραγματικότητας. Ως όρος, προερχόμενος από την ελληνική γλώσσα, δημιουργήθηκε το 1613 ανεξάρτητα από δύο φιλοσόφους, τους Rudolf Göckel (*Lexicon philosophicum*) και Jacob Lorhard (*Theatrum philosophicum*), ενώ στη φιλοσοφία συνήθως αποτελεί τη μελέτη της υπόστασης των διάφορων ειδών και δομών των αντικειμένων, των ιδιοτήτων τους καθώς και των σχέσεών τους σε κάθε τομέα της πραγματικότητας. Η έννοια της οντολογίας χρησιμοποιείται συχνά από τους

φιλοσόφους ως συνώνυμο των μεταφυσικών, ενός όρου που χρησιμοποιήθηκε από τους πρώτους μαθητές του Αριστοτέλη για να αναφερθούν σε αυτό που ο ίδιος ο Αριστοτέλης αποκαλούσε Πρώτη Φιλοσοφία. Η οντολογία ασχολείται με το τι υπάρχει ή καλύτερα την έννοια της ύπαρξης, ενώ ορισμένες φορές κατά μια γενικότερη έννοια πραγματεύεται τη μελέτη του τι μπορεί να υπάρχει. Στη φιλοσοφία έχει τουλάχιστον τέσσερις καθιερωμένες έννοιες.

Την οντολογία υπό την καθαρή φιλοσοφική έννοια (που ασχολείται με το γιατί υπάρχει κάτι από το να μην υπάρχει τίποτα), την οντολογία ως τομέας γνώσεως που ασχολείται με τα φιλοσοφικά προβλήματα των οντοτήτων, την οντολογία ως κλάδο που πραγματεύεται τη μελέτη του αποτελέσματος της οντολογίας ως τομέα γνώσεως και, τέλος, την εφαρμοσμένη επιστημονική οντολογία που επικεντρώνεται στη μελέτη ενός συγκεκριμένου επιστημονικού τομέα γνώσεως που εξετάζει τι υπάρχει στην πραγματικότητα. Ο τελευταίος τομέας χωρίζεται στην οντολογία ως *θεωρητικό* κλάδο που παρέχει μια περιγραφή των πραγμάτων που υποτίθεται ότι υφίστανται σύμφωνα με μια ιδιαίτερη θεωρία, άλλα που δεν είναι αναγκαίο να είναι αληθινά και στην οντολογία, ως *υφιστάμενο* κλάδο που ασχολείται με τον πραγματικό κόσμο όλων των υπάρχουσών οντοτήτων που προσδιορίζονται από μια τελείως πλήρη εφαρμοσμένη οντολογική θεωρία.

ΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

Αντιθέτως, η οντολογία στην πληροφορική έχει μια διαφορετική και πάρα πολύ πρακτική σημασία. Το λεξικό του Webster ορίζει την οντολογία στην πληροφορική ως:

«μια κατηγοριοποίηση όλων των σημαντικών κατηγοριών αντικείμενων ή εννοιών που υπάρχουν σε κάποιο τομέα γνώσης συμπεριλαμβάνοντας και τις αναμεταξύ τους σχέσεις. Όταν είναι πλήρης η οντολογία αποτελεί την κατηγοριοποίηση όλων των εννοιών σε κάποιο τομέα γνώσης, συμπεριλαμβανομένων των αντικείμενων και των ιδιοτήτων τους, καθώς και των λειτουργιών που απαιτούνται για να τα καθορίσουν πλήρως. Μια απλου-

στευμένη οντολογία μπορεί να περιέχει μόνο μια ιεραρχική ταξινόμηση που παρουσιάζει τις σχέσεις μεταξύ των εννοιών που περιέχει. Μια οντολογία μπορεί να απεικονιστεί ως μια θεωρητική γραφική παράσταση με τους κόμβους και τα τόξα που αντιπροσωπεύουν τα αντικείμενα και τις σχέσεις».

Σύμφωνα με τον ορισμό του Webster η οντολογία είναι μια συστηματική κατανομή, κατηγοριοποίηση των εννοιών, ιεραρχική ταξινόμηση κτλ., ενώ σύμφωνα με τον πλέον διαδεδομένο ορισμό του Gruber η οντολογία είναι ένας ρητός και τυπικός ορισμός μιας εννοιολογικής σύλληψης. Έτσι λοιπόν, στον τομέα της Τεχνητής Νοημοσύνης αλλά και της (βιο)πληροφορικής, η οντολογία παίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο εξυπηρετώντας τις τεχνολογικές ανάγκες εκμετάλλευσης της πληροφορίας. Συνεπώς, συχνά αναφερόμαστε σε μια ορολογία δανεισμένη από τη φιλοσοφία που δεν αποτελεί μια θεωρία όπως στη φιλοσοφία, άλλα έναν ορισμό μιας εννοιολογικής σύλληψης που αποσκοπεί στην αντιπροσώπευση της πληροφορίας. Αυτό όμως που γίνεται συνεχώς όχι μονό επιθυμητό, άλλα και απολύτως αναγκαίο κατά τον σχεδιασμό της οντολογίας, είναι η ανάγκη εκμετάλλευσης βασικών αρχών προσαρμοσμένων από την εφαρμοσμένη επιστημονική οντολογία. Αυτές οι φιλοσοφικές αρχές θα μας βοηθήσουν στην οργάνωση και εκμετάλλευση της γνώσης.

ΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Λαμβάνοντας υπόψη την ιστορία της έρευνας στον τομέα της γενετικής των τελευταίων 50 ετών, η συμβολή της φαινοτυπικής ανάλυσης των γενετικών μεταλλάξεων έπαιξε ρόλο ζωτικής σημασίας στην κατανόηση της *ομαλής* λειτουργίας των γονιδίων καθώς οι φαινοτυπικές αναλύσεις μιας μετάλλαξης, αλλά και των συνδυασμών τους, προσδιόρισαν όχι μόνο τον βιολογικό σκοπό των μεμονωμένων γονιδίων αλλά και τη λειτουργία σύνθετων βιολογικών διαδικασιών. Εντούτοις, έχουν υπάρξει, με ελάχιστες εξαιρέσεις, πολύ λίγες οργανωμένες προσπάθειες συστηματοποίησης της περιγραφής των φαινοτυπικών πληροφοριών, ακόμη και σε πολύ καλά μελετημένους οργανισμούς, όπως π.χ. τη *δροσόφylla*.

Η περιγραφή και απεικόνιση των φαινοτυπικών πληροφοριών παρουσιάζει ένα τεράστιο εννοιολογικό και πρακτικό πρόβλημα για πολλούς και διάφορους λόγους ξεκινώντας από το γεγονός ότι οι φαινότυποι μπορούν να περιγραφούν σε πολλά διαφορετικά επίπεδα, από το κυτταρικό ως την εξέταση ενός πληθυσμού. Το ότι παρατηρούνται και καταγράφονται με διάφορες μεθόδους καθώς επίσης το ότι καθορίζονται (τουλάχιστον στην κλασική γενετική) με μεθοδολογίες χαμηλής απόδοσης και περιγράφονται σε μη δομημένη ελεύθερη μορφή. Συνήθως, η οντολογική περιγραφή ενός φαινότυπου συνδέεται με μεμονωμένες βάσεις δεδομένων και έχει εξελιχθεί με εξειδικευμένες μεθοδολογίες που καλύπτουν διαφορετικές ανάγκες. Εννοιολογικά, η περιγραφή των φαινότυπων απαιτεί τους συνδυασμούς ορθογώνιων οντολογιών με τη δυνατότητα συσχέτισης παραγόντων ανάλογα με τις πειραματικές τιμές. Σε πρακτικό επίπεδο, εάν τα βιολογικά δεδομένα πρόκειται να αναλυθούν υπολογιστικά με αποτελεσματικό τρόπο, υπάρχει ανάγκη για συνέπεια μεταξύ των εκφράσεων που χρησιμοποιούνται από διαφορετικές φαινοτυπικές περιοχές καθώς επίσης και από διαφορετικούς οργανισμούς.

Η αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος είναι, εντούτοις, αναγκαία και ενώ, ακόμη και πριν από μόλις μία δεκαετία, ένας ερευνητής που εργαζόταν στη γενετική του ανθρώπου ή του ποντικού μπορούσε εύλογα να αγνοήσει τις φαινοτυπικές πληροφορίες σχετικές με, παραδείγματος χάριν, τη *δροσόφυλλα*, αυτό δεν ισχύει πλέον. Αν μας δίδαξε κάτι η εξέλιξη της γενετικής στην ανάλυση των διαφόρων γονιδιωμάτων και μεμονωμένων γονιδίων είναι ότι πάρα πολλές σύνθετες βιολογικές διαδικασίες είναι πολύ παρόμοιες και χρησιμοποιούν τις ίδιες πρωτεΐνες, σε πολύ διαφορετικούς οργανισμούς. Λίγοι, ενδεχομένως, θα είχαν προβλέψει δέκα χρόνια πριν ότι τα γονίδια που, για παράδειγμα, περιλαμβάνονται στην ανάπτυξη των οφθαλμών ή της καρδιάς, στη *δροσόφυλλα*, θα περιλαμβάνονταν επίσης στις ίδιες διαδικασίες και στα θηλαστικά ή ότι η ανοσοολογική απάντηση των εντόμων στα παθογόνα και η οξεία ανοσοολογική απάντηση των θηλαστικών είναι ομόλογες διαδικασίες.

Η συνέπεια του προαναφερθέντος είναι ότι όλοι οι βιοϊατρικοί ερευνητές χρειάζονται εύκολη και συστηματοποιημένη πρόσβαση σε φαινοτυπικές πληροφορίες όλων των μοντέλων οργανισμών (και εδώ περιλαμβάνουμε και τον

άνθρωπο) με τη δυνατότητα διατύπωσης ερωτημάτων, όπως για παράδειγμα: λαμβάνοντας υπόψη ποιοι είναι οι φαινότυποι των μεταλλάξεων αλληλόμορφων γονιδίων ενός γονιδίου που εκφράζεται στον οργανισμό Α καθώς και έναν φαινότυπο, π.χ. υπερτροφία της καρδιάς, και ποιες μεταλλάξεις αλληλόμορφων γονιδίων σε οποιοδήποτε σχετικό οργανισμό έχουν τον ίδιο φαινότυπο. Είναι πια σαφές ότι ο μόνος τρόπος με τον οποίο αυτή η απαίτηση μπορεί να ικανοποιηθεί είναι η αυστηρή αντιπροσώπευση των φαινοτυπικών πληροφοριών όσον αφορά τη σημασιολογία αυτής της απεικόνισης. Κατά συνέπεια, η πρόκληση είναι καταρχήν στη δημιουργία ενός δομημένου ελεγχόμενου λεξιλογίου για την αντιπροσώπευση των φαινοτυπικών δεδομένων μέσα στο πλαίσιο των βάσεων δεδομένων μοντέλων οργανισμών, καθώς και στη καθιέρωση της χρήσης αυτού του λεξιλογίου για την επισημείωση πραγματικών δεδομένων.

Οι οντολογίες αποτελούν σημαντικό μέσο για την απεικόνιση βιολογικών πληροφοριών από τον καιρό του Linnaeus και με τη σχετικά πρόσφατη εμφάνιση της οντολογίας των γονιδίων (Gene Ontology GO) το 2000. Αυτές οι τεχνικές αυστηρής διευκρίνισης των σημασιολογικών σχέσεων μεταξύ ορισμών έχουν γίνει πρότυπα που χρησιμοποιούνται για τη υποστήριξη της αντιπροσώπευσης της γνώσης στον τομέα της γενετικής. Οι ιεραρχικές οντολογίες φυλάσσουν τις πληροφορίες για τη δομή μιας ιδιαίτερης γνωστικής περιοχής με ποικίλους βαθμούς λεπτομέρειας, επιτρέποντας κατά συνέπεια, την ενσωμάτωση των εννοιών και των περιγραφών σε διαφορετικά επίπεδα διάκρισης. Αυτή η προσέγγιση αποτελεί τη βάση νέων μεθόδων υπολογιστικής ανάλυσης βιολογικών πληροφοριών. Μια δικαιολογημένη ερώτηση είναι γιατί να χρησιμοποιήσουμε μια οντολογία και όχι μια σειρά από αποσυνδεδεμένους, τυποποιημένους ορισμούς, όπως αυτοί παρέχονται από ένα ελεγχόμενο λεξιλόγιο; Τα πλεονεκτήματα της χρήσης οντολογιών έχουν υποστηριχτεί εκτενώς, αλλά ο κύριος λόγος είναι ότι οι οντολογίες προσπαθούν να συλλάβουν την ακριβή έννοια των όρων, με τρόπο που μπορεί να είναι υπολογιστικά εκμεταλλεύσιμος και συμπεριλαμβάνει την αυτοματοποιημένη λογική συναγωγή συμπερασμάτων, την τυπική συλλογιστική, τον έλεγχο συνέπειας κτλ. Από τη

σκοπία της φαινοτυπικής γνώσης, ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η ανάγκη συνδυασμού πληροφοριών από διαφορετικές φαινοτυπικές επισημειώσεις ή από διαφορετικά πρωτόκολλα (βιολογικές δοκιμασίες), καθώς επίσης και τις σχέσεις μεταξύ τους.

Η περιεκτικότερη προσπάθεια απεικόνισης φαινοτυπικών πληροφοριών μέχρι σήμερα, είναι η οντολογία φαινότυπου των θηλαστικών υπό ανάπτυξη από το Jackson Laboratory που αποκαλείται Mammalian Phenotype (MP), με δομή OBO κατασκευασμένη στο OBO-edit, το κοινό εργαλείο της κοινότητας, επιτρέποντας μια ιεραρχική κατάταξη των όρων και των ορισμών τους. Αυτοί οι όροι περιλαμβάνουν έναν συνδυασμό οντοτήτων και τιμών, π.χ. ο κωδικός MP:0001509, που αντιστοιχεί στην *ανώμαλη θέση σώματος*, και προσφέρει ικανοποιητική, χαμηλής ευκρίνειας περιγραφή της φαινοτυπικής πληροφορίας. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει μια αντίστοιχης ευκρίνειας πρόσβαση στη γνώση που περιέχεται στην οντολογία, αλλά έχει ορισμένα σημαντικά μειονεκτήματα παρόμοια με αυτά που απαντώνται στην οντολογία γονιδίων (GO), με κυριότερο την ανεξέλεγκτη δημιουργία νέων ορισμών και την παραγκώνιση των σχέσεων προέλευσης τους για την κάλυψη ιδιομορφιών. Για παράδειγμα, δημιουργώντας μόνο τους αναγκαίους νέους όρους, συνοδευόμενους από την πρόσθεση των ποσοτικών ιδιοτήτων «αυξανόμενο» και «μειωμένο», το μέγεθος της οντολογίας αυξάνεται σε τεράστιο βαθμό, ενώ για να επιτραπεί μια συστηματική προσέγγιση του μοντέλου, είναι αναγκαία η δημιουργία συνδυασμών οντοτήτων που πιθανότητα δεν θα χρησιμοποιηθούν ποτέ. Για πρακτικούς λόγους, επίσης, θα πρέπει να τεθούν περιορισμοί στη δημιουργία νέων ορισμών, με αποτέλεσμα, αναπόφευκτα, να ληφθούν πιθανόν εσφαλμένες ή κακώς ενημερωμένες αποφάσεις ως προς το ποιοι συνδυασμοί οντοτήτων περιγράφουν καλύτερα τις διάφορες φαινοτυπικές παρατηρήσεις. Σημειώνουμε εδώ ότι η ανάπτυξη του MP έγινε κατ' αυτό τον τρόπο, λόγω πρακτικών αναγκών, παρόμοιων με αυτών του GO και οι υπεύθυνοι για τη δημιουργία του είναι μέρος του Phenotype Consortium, αναπτύσσοντας σκόπιμα την οντολογία τους κατά τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί να επεκταθεί εύκολα σύμφωνα με το προτεινόμενο μοντέλο του PATO.

Άλλη μια προσπάθεια είναι η οντολογία συμπεριφοράς των ποντικών που αναπτύχθηκε από τον Γκούτο μέσα στο πλαίσιο του μεγάλης κλίμακας ευρωπαϊκού προγράμματος EUMORPHIA. Η οντολογία αυτή βασίζεται στο προτεινόμενο μοντέλο και αποτελεί το πρώτο παράδειγμα του συνδυασμού μιας ανεξάρτητης οντολογίας με το ΡΑΤΟ (συνεπώς την πρώτη οντολογία φαινότυπων - ΡΟ) και είναι υπεύθυνη για την επισημείωση 600.000 φαινοτυπικών παρατηρήσεων.

ΡΑΤΟ - ΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΚΑΙ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΟΣ

Η οντολογία φαινότυπου και γνωρίσματος αποσκοπεί στην παροχή ενός εννοιολογικού πλαισίου που θα διευκολύνει την αμοιβαία κατανόηση και διαλειτουργικότητα φαινοτυπικών πληροφοριών διάφορων ειδών και περιοχών γνώσεως μεταξύ ανθρώπων και υπολογιστών. Η κεντρική ιδέα του ΡΑΤΟ βασίζεται στο γεγονός ότι οι φαινότυποι μπορούν να περιγραφούν σε πολλές διαφορετικές διαστάσεις, π.χ., σε βιοχημικό επίπεδο («αυξημένη παρουσία αλκοολικής αφυδρογονάσης»), σε κυτταρικό επίπεδο («διακοπή της κυτταροδιαίρεσης στη μετάφραση»), σε ανατομικό επίπεδο («απουσία οφθαλμού»), ή σε επίπεδο συμπεριφοράς («αυξημένη επιθετικότητα»). Εντούτοις, σε όλα τα επίπεδα υπάρχουν κοινά χαρακτηριστικά που επιτρέπουν την αποσύνθεση της πλειονότητας των φαινοτυπικών περιγραφών σε τρία μέρη:

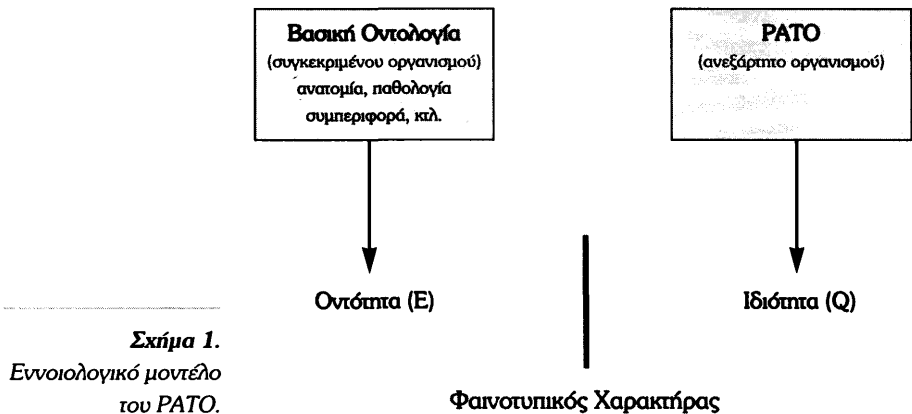
- Στην επηρεασμένη οντότητα (entity E) που μπορεί να είναι ένα ένζυμο, μια ανατομική δομή ή μια σύνθετη βιολογική διαδικασία.
- Στις ιδιότητες (quality Q) αυτής της οντότητας.
- Στην τιμή αυτών των ιδιοτήτων που μπορεί να είναι ποσοτική ή ποιοτική.

Οντότητες: Μέσα στο πλαίσιο της οντολογίας φαινότυπου (Phenotype Ontology - ΡΟ) ο ορισμός της «οντότητας» προέρχεται από μια ανεξάρτητη οντολογία ή μια βάση δεδομένων. Έτσι, η οντότητα αυτή μπορεί να προέρχεται από μια οντολογία βιολογικών διαδικασιών (π.χ. η οντολογία του GO biological process), μια βάση πρωτεϊνικών δεδομένων (π.χ. από UniProt), μια ανατομική οντολογία (όπως υπάρχει τώρα για διάφορα μοντέλα οργανισμούς) κτλ.

Ιδιότητες: Αυτές είναι οι κατηγορίες ιδιοτήτων της οντότητας που διαφέρουν ανάλογα με την οντότητα. Κατά συνέπεια, μια ανατομική οντότητα μπορεί να έχει τις ιδιότητες της «μορφής», του «μεγέθους», σε μερικές περιπτώσεις του «χρώματος», μια πρωτεϊνική οντότητα μπορεί να έχει την ιδιότητα της «σταθερότητας», ενώ μία βιολογικής διαδικασίας οντότητα μπορεί να πάρει την ιδιότητα του «ρυθμού».

Τιμές: Για οποιοσδήποτε δεδομένες ιδιότητες θα υπάρχει μια σειρά επιτρεπόμενων τιμών που μπορούν να είναι απόλυτες ή σχετικές και μπορούν να εκφραστούν με διάφορες δεδομένες επιτρεπόμενες μονάδες. Η ιδιότητα του χρώματος θα μπορούσε να πάρει τιμές, όπως «άσπρο | μαύρο | γκρι | κόκκινο |...», μια ανατομική δομή να έχει την ιδιότητα του «μεγέθους» με τιμές, όπως «μεγάλο | μικρό» ή απόλυτες τιμές «2 κιλ.» κτλ.

Η οντολογία ιδιοτήτων και τιμών (ως μέρος του PATO), η οποία βρίσκεται στην ιστοσελίδα του Open Biological Ontologies, περιλαμβάνει 1.562 όρους, και ο συνδυασμός του PATO με τις ανεξάρτητες οντολογίες (π.χ. την ανατομία) και τις βιολογικές δοκιμασίες αποκαλείται οντολογία φαινότυπου (Phenotype Ontology - PO). Το μοντέλο αυτό έχει εφαρμοστεί με μεγάλη επιτυχία σε πειραματικό επίπεδο στο πλαίσιο της FlyBase (P. Drysdale, *pers. comm.*), του FIN τη βάση δεδομένων του μοντέλου zebra fish (E. Segerdell, *pers. comm.*, http://www.cs.uoregon.edu/~eriks/Documents/ZFIN_PATO_trial_data.htm) και του MRC (Γκούτος *pers. comm.*).



Το εννοιολογικό μοντέλο του ΡΑΤΟ συνδυάζει τις βασικές οντολογίες, συγκεκριμένες κάποιου οργανισμού π.χ. ανατομία της Δροσόφylla, ανατομία του ποντικού κτλ. και που καθορίζουν τις σχετικές οντότητες, με την οντολογία του ΡΑΤΟ, που συλλέγει όλες τις ιδιότητες που παίρνουν μέρος σε μια φαινοτυπική έκφραση και το οποίο είναι ανεξάρτητο οποιαδήποτε οργανισμού. Αποκαλούμε τον συνδυασμό αυτών των δύο «φαινοτυπικό χαρακτήρα», που όχι μόνο είναι ικανός να δημιουργεί φαινοτυπικές οντολογίες συγκεκριμένου οργανισμού, αλλά ίσως κυριότερα επιτρέπει μια κοινή φαινοτυπική πλατφόρμα μεταξύ διάφορων οργανισμών.

Το μοντέλο του ΡΑΤΟ επιτρέπει την απεικόνιση του τρόπου που αντιλαμβανόμαστε τον βιολογικό κόσμο, καταγράφοντας παρατηρήσεις μιας βιολογικής πραγματικότητας σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, όπως, για παράδειγμα, ότι τα ποντίκια έχουν κάποιο βάρος ή ότι το χρώμα των ματιών της δροσόφylla είναι κόκκινο ή ότι τα άτομα που πάσχουν από διαβήτη έχουν ανεβασμένα επίπεδα σακχάρου κτλ. Από αυτές τις παρατηρήσεις εξάγουμε κάποιες σταθερές και αποικοδομούμε διάφορους τομείς γνώσεως καθώς και σχέσεις αναμεταξύ τους. Για να περιγράψουμε τους διάφορους φαινοτυπικούς χαρακτήρες συνδυάζουμε οντότητες προερχόμενες από τις διάφορες βασικές οντολογίες, όπως την ανατομία του ποντικού, της δροσόφylla κτλ. με ιδιότητες προερχόμενες από το ΡΑΤΟ, όπως το βάρος, το χρώμα, τη συγκέντρωση (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Παραδείγματα δημιουργίας φαινοτυπικών χαρακτήρων βάση του ΡΑΤΟ.

Φαινοτυπικός Χαρακτήρας	Οντότητα	Ιδιότητα
βάρος σώματος	ανατομία ποντικού: σώμα	ΡΑΤΟ: βάρος
χρώμα ματιών	Ανατομία Δροσόφylla: οφθαλμός	ΡΑΤΟ: χρώμα
συγκέντρωση γλυκόζης	ChEBI: γλυκόζη	ΡΑΤΟ: συγκέντρωση

ΠΡΟΣ ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΕΝΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΥ ΣΗΜΑΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Υπάρχουν δεκάδες χιλιάδες γονίδια και ο αριθμός των πιθανών αλληλεξαρτήσεων μεταξύ τους είναι τεράστιος. Η ρύθμιση της μεταγραφής και μετάφρασης, τα *positive* και *negative controls*, τα *upstream* και *downstream effects*, και τα *redundant systems* αποτελούν τρόπους με τους οποίους τα γονίδια μπορούν να αλληλεπιδράσουν και ένα μεγάλο κομμάτι της έρευνας στη γενετική αποτελείται από προσπάθειες συγκέντρωσης τέτοιου είδους πληροφοριών. Αυτά τα σύνολα δεδομένων είναι μεγάλα και σύνθετα και, προφανώς, απαιτούν καλή διαχείριση καθώς και καλά ανεπτυγμένους και στοιχειοθετημένους τρόπους καταγραφής, ξεκινώντας από το εργαστηριακό επίπεδο. Υπάρχει όμως ένας πιο αναγκαίος λόγος για μια εξελιγμένη διαχείριση πληροφοριών, πέρα των αναγκών οποιασδήποτε ανεξάρτητης ερευνητικής ομάδας, και αυτός είναι η ανάπτυξη της βιολογικής έρευνας σε συλλογικό επίπεδο. Οι προσπάθειες μας, μέσω του OBO [22] και του CBIO [23], αποσκοπούν στη δημιουργία μιας σηματολογικής υποδομής βασισμένης σε μια οντολογική αντιπροσωπευση της γνώσης μας, που θα συνοδεύεται από συνεπή περιγραφή των βιοϊατρικών αποτελεσμάτων και πειραμάτων, σηματολογική διαλειτουργικότητα των resources, Grid υποδομές για τη συλλογή, σχολιασμό, αποθήκευση, ανάληψη, πρόσβαση και σύγκριση βιολογικών δεδομένων που επιτυγχάνει την πρώτη πραγματοποίηση της κρισιμότερης πρόκλησης στη βιοπληροφορική σήμερα - αυτή της ερμηνείας της έννοιας της βιοϊατρικής πληροφορίας. Στόχος μας είναι η ενσωμάτωση πληροφοριών, βάση οντολογικών αρχών, επιτρέποντας την ερμηνεία των δεδομένων και τη δημιουργία συμπερασμάτων που μπορούν να προκύψουν βασισμένα στην υπάρχουσα γνώση, ενώ θα χρησιμοποιήσει τις βιοϊατρικές πληροφορίες με τρόπο που να επιτρέπει στους επιστήμονες και στους υπολογιστικούς πόρους τη διαμόρφωση υποθέσεων, τη θέση προτεραιοτήτων, αλλά και τη συμμετοχή στη διαδικασία λήψης αποφάσεων, η οποία είναι έμφυτη σε οποιοδήποτε πείραμα, καθιστώντας, λοιπόν, εφικτό τον αυτόματο υπολογισμό που θα βοηθήσει στην αποφυγή πειραματικών αδιεξόδων αυξάνοντας τις πιθανότητες ανακάλυψης λανθασμένων δεδομένων.

Σύμφωνα με την ανάλυση της έρευνας στο γενικό τομέα της γενετικής, όπως αυτός υποστηρίζεται από το FP6 (έκθεση EYP-208111 2004 της Ευρωπαϊκής Επιτροπής), η ανταλλαγή βιοϊατρικών πληροφοριών, βασισμένη στα υποστηριγμένα από το FP5 έργα, τονίζεται ως ευρωπαϊκή ανάγκη αλλά η βιοπληροφορική κρίνεται ανεπαρκής και επισημαίνεται ως προτεραιότητα για το FP7. Ο όγκος των δεδομένων φαινοτυπικών μεταλλάξεων που προκύπτουν από ποικίλα μεγάλα ευρωπαϊκά προγράμματα (όπως το EUMORPHIA, EUCOMM, Europhenome, PRIME) και διάφορων άλλων προγραμμάτων χρηματοδοτούμενων από το FP6, καθώς επίσης και τα εξίσου μεγάλα προγράμματα υπό εξέλιξη στις ΗΠΑ (π.χ. The Mouse Phenome Project), τον Καναδά, την Αυστραλία και την Ιαπωνία, καθιστά απολύτως αναγκαία τη δημιουργία κατάλληλων υποδομών βιοπληροφορικής. Το εννοιολογικό πλαίσιο του PATO ενσωματώνει μια εφικτή, διεθνώς αποδεκτή και επικυρωμένη, προσέγγιση για μια τέτοια υποδομή. Ο αντίκτυπος της σημασιολογικής αντιπροσώπευσης των φαινοτυπικών δεδομένων (PATO), ο τρόπος που παράγονται και συλλέγονται (δομημένο λεξιλόγιο βιολογικών δοκιμασιών), η πραγματοποίηση μιας σημασιολογικής διαλειτουργικότητας των πόρων (η κατασκευή του σημασιολογικού πλέγματος για τους φαινότυπους), η υποδομή (βοηθούμενη από τα εργαλεία και παραδείγματα) για τη φαινοτυπική συλλογή δεδομένων, ο σχολιασμός, η αποθήκευση, η ανάλυση, η πρόσβαση και η σύγκριση βιολογικών δεδομένων, όχι μόνο θα βελτιώσει την ανταγωνιστικότητα της ευρωπαϊκής έρευνας σε παγκόσμιο επίπεδο, αλλά εξετάζει μερικά από τα τρέχοντα θεμελιώδη και τεχνολογικά προβλήματα. Σήμερα, η ευρωπαϊκή ακαδημαϊκή και βιομηχανική έρευνα στη γενετική, ειδικά η σχετική με το ποντίκι ως μοντέλο, υπερέχει σε σχέση με τον υπόλοιπο κόσμο. Η επίτευξη του προτεινόμενου μοντέλου θα καλύψει μια κρίσιμη ανάγκη (χαρκτηριζόμενη ως η επόμενη πρόκληση σε αυτό τον τομέα) για μια συνεπή υπολογιστική στρατηγική για τη δημιουργία σημασιολογικής υποδομής για τη διαχείριση δεδομένων. Η διαλειτουργικότητα των πόρων παραδίδει ενδεχομένως την ποθητή σύμπραξη της ολοκλήρωσης και ανάλυσης ενός εκτεταμένου φάσματος δεδομένων με τη συνακόλουθη προστιθέμενη αξία για τα ερευνητικά προγράμματα. Επιπλέον, οι θεωρητικές

και τεχνολογικές προκλήσεις που απαντώνται, μπορούν να εφαρμοστούν για την επίλυση πολλών βιοϊατρικών ζητημάτων και να αποτελέσουν παραδείγματα για την επίλυση αναγκών εκτός του βιολογικού χώρου.

Κατά συνέπεια, η συλλογική προσπάθεια του ΟΒΟ αναμένεται να ασκήσει πραγματική και σημαντική επίδραση στον τομέα της υγείας, διευκολύνοντας τη δημιουργία ηλεκτρονικών πόρων γνώσης που μπορούν να ενισχύσουν τον σχεδιασμό και την εκτέλεση πειραμάτων, την ανάλυση δεδομένων, τη σύνθεση πληροφοριών, τη δημιουργία ερευνητικών υποθέσεων και την αποκάλυψη νέων δεδομένων για τη μοριακή βάση της ανθρώπινης ασθένειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο συγγραφέας θα ήθελε να ευχαριστήσει τη Δρ Λουκία Τσαπρούνη από το Imperial College του Λονδίνου, την Έλενα Γκούτου και τον Βαγγέλη Μιλιαράκη για τη βοήθεια τους στη μετάφραση και την απόδοση του κειμένου στην ελληνική γλώσσα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. EUMORPHIA, see <http://www.eumorphia.org>.
2. EUREGENE - The European Renal Genome Project., see <http://www.euregene.org/>
3. PRIME - Priorities for Mouse Functional Genomic Research in Europe. Co-ordinator Steve Brown
4. The Mouse Phenome Project, see <http://aretha.jax.org/pub/cgi/phenome/mpdcgi?rtn=docs/home>
5. EUCOMM - European Conditional Mouse Mutagenesis Program. Co-ordinator Wolfgang Wurst
6. The European Mutant Mouse Archive EMMA (Co-ordinator Glauco Tocchini-Valentini), see <http://www.emma.rm.cnr.it/>
7. Gene Ontology www.geneontology.org; - The phenotype consortium

8. Eilbeck, K., Lewis, S.E., Mungall, C.J., Yandell, M., Stein, L., Durbin, R., Ashburner, M., The Sequence Ontology: a tool for the unification of genome annotations. *Genome Biol.*, 2005; 6(5):R44. PMID: 15892872.
9. XSPAN - A cross-species anatomy project, see <http://www.xspan.org>.
10. B. Smith, *Ontology, Blackwell Guide to the Philosophy of Computing and Information*, Oxford: Blackwell, 2003, 155–166.
11. D. Jacquette, *Ontology*, Acumen Books / Central Problems of Philosophy Series, 2002.
12. Webster Online Dictionary, [http:// www.websters-online-dictionary.org/](http://www.websters-online-dictionary.org/)
13. T. R. Gruber. A translation approach to portable ontologies. *Knowledge Acquisition*, 5(2):199-220, 1993.
14. T. R. Gruber. Toward principles for the design of ontologies used for knowledge sharing. Presented at the Padua workshop on Formal Ontology, March 1993.
15. Braver, N. B. The mutants of *Drosophilamelanogaster* classified according to body parts affected. Carnegie Inst. Wash. 1956; Pub. 552.
16. GO Consortium: The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32: 258-261.
17. Camon E., Magrane M., Barrell D., Lee V., Dimmer E., Maslen J., Binns D., Harte N., Lopez R., Apweiler R.: The Gene Ontology Annotation (GOA) Database: sharing knowledge in Uniprot with Gene Ontology. *Nucleic Acids Res*, 2004; 32, 262-266.
18. Mammalian Phenotype Ontology, Mouse Genome Informatics Web Site, The Jackson, Laboratory, Bar Harbor, ME. see http://www.informatics.jax.org/searches/MP_form.shtml
19. Richter J., Lewis S.: DAG-Edit see <http://www.geneontology.org/doc/GO.tools.html#dagedit>
20. UniProt, see <http://www.ebi.uniprot.org/index.shtml/>
21. Gkoutos, G.V. & Ashburner, M., *unpublished see*, <http://obo.sourceforge.net/cgi-bin/detail.cgi?poav>); Gkoutos G.V., *et.al*. Using Ontologies to describe mouse *phenoty*, *pes*, *Genome Biolog*, 6(1):R8, 2005, 1465-6914
22. Open Biological Ontologies, see <http://obo.sourceforge.net>
23. The National Center for Biomedical Ontology see <http://www.bioontology.org/>

24. European Conditional Mouse Mutagenesis – EUCOMM, see <http://www.eucomm.org/>

25. Europhenome see <http://www.eumorphia.org/europhenome/browser/servlet/europhenome.Query>

26. The Mouse Phenome Project, see <http://aretha.jax.org/pub-cgi/phenome/mpdcgi?rtn=docs/home>

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ:
ΚΡΑΤΗΣΤΕ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΑΚΡΙΑ
ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΓΚΛΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Άννα Ψαρούδα-Μπενάκη

Γιάννης Υφαντόπουλος

Νίκος Γκιωνάκης

Χρήστος Γείτονας

Σύντομη εισαγωγή*

Άννα Ψαρούδα-Μπενάκη

*Πρόεδρος της Βουλής των Ελλήνων,
Ομότιμη Καθηγήτρια Ποινικού Δικαίου*

ας συγχαίρω θερμά και, με το γραπτό αυτό μήνυμα, ενώνω τον δικό μου προβληματισμό –πιο σωστά την αγωνία μου– για το φαινόμενο της έξαρσης της βίας και της εγκληματικότητας, που κυριαρχεί σήμερα σε παιδιά και εφήβους.

Πρόσφατα και η Ευρώπη –μετά την Αμερική– βρίσκεται σε κατάσταση συναγερμού εξαιτίας εκρήξεων βίας εκ μέρους παιδιών και εφήβων, ιδίως σε σχολικά περιβάλλοντα. Αλλοτριωμένες και από τον κόσμο του διαδικτύου νεανικές ψυχές ζουν μέσα στην εικονική πραγματικότητα ενός παιχνιδιού βίας και αλληλοεξόντωσης, που με τα σύγχρονα τεχνικά μέσα συνεπαίρνει την ανώριμη παιδική ψυχή. Κάποια στιγμή ο κόσμος αυτός της βίας μεταφέρεται στην πραγματικότητα και μετατρέπεται σε «αμόκ» εναντίον του άμεσου κοινωνικού περιγυρου, που δεν είναι άλλος από το σχολείο.

Τις τελευταίες ημέρες –διαβάζω στις γερμανικές εφημερίδες– το κρατίδιο της Βάδης-Βυτεμβέργης έκλεισε τα σχολεία, και οι αρμόδιες αρχές προσπαθούν να εξιχνιάσουν απειλητικά μηνύματα μαθητών μέσω διαδικτύου, που

* Η κυρία Μπενάκη, λόγω υποχρεώσεών της, δεν μπόρεσε να παρευρεθεί. Διαβάστηκε το γραπτό της μήνυμα.

συμμετέχοντας σε κάποια εγκληματικά παιχνίδια βίας έφθασαν στο σημείο να εκπέμπουν κραυγές αγωνίας και πάθους του τύπου «διψώ για αίμα», «ζητώ όπλο για μαζικές δολοφονίες»...

Όλοι αντιλαμβανόμαστε ότι τα φαινόμενα αυτά ξεπερνούν πλέον τις εμπειρίες και τις γνώσεις μας και δεν αντιμετωπίζονται με τα παραδοσιακά μέσα. Χρειάζεται ένας νέος συντονισμός δυνάμεων της κοινωνίας και της πολιτείας, μια συνολική ευαισθητοποίηση των κοινωνικών δυνάμεων, που περιβάλλουν τους νέους –γονέων, δασκάλων, φιλικού περιβάλλοντος, της Εκκλησίας κ.ά.–, άμεσος εκσυγχρονισμός των σχετικών επιστημών σε επίπεδο έρευνας και εφαρμογής, δραστική παρέμβαση της πολιτείας στην σύγχρονη τεχνολογία, που μοιάζει να μην έχει ούτε όρια ούτε σύνορα.

Έτσι η ημερίδα του ΕΙΕ βρίσκεται στο επίκαιρο του κοινωνικού ενδιαφέροντος, και εύχομαι μαζί με τις αναγκαίες γνώσεις να μεταδώσει χρήσιμα ερεθίσματα σε όλους μας, τώρα ακόμη που τα φαινόμενα βίας μεταξύ παιδιών επωάζονται στον τόπο μας και μπορούν ίσως να αντιμετωπισθούν «εν τη γενέσει» τους.

Η παιδική βία στην κοινωνία και την υγεία

Γιάννης Υφαντόπουλος

Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών,

Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Κοινωνικών Ερευνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις βίας σε βάρος των παιδιών, οι οποίες εκδηλώνονται μέσα στην οικογένεια, στο σχολείο, στη γειτονιά, και δεν καταγράφονται στις επίσημες στατιστικές λόγω φόβου ή αδυναμίας των παιδιών να παρουσιαστούν στις αρμόδιες αρχές και να εκφράσουν τη βία που υπέστησαν. Οι αστυνομικές αρχές δεν έχουν τον απαραίτητο μηχανισμό ούτε το κατάλληλο θεσμικό πλαίσιο για προληπτική παρέμβαση και αποφυγή της βίας σε βάρος των παιδιών. Επιπλέον, οι σχολικές αρχές πολλές φορές υποκρύπτουν τις περιπτώσεις βίας για να προβάλουν ένα φιλομαθές σχολικό περιβάλλον. Το σχολείο λειτουργεί ως θεσμός παραγωγής γνώσεων, ιδεών, σκέψεων, απόψεων, αντιλήψεων και αξιών για την κοινωνία μας. Ταυτόχρονα, όμως, αποτελεί και έναν, χώρο συγκρούσεων μεταξύ μαθητών που εκδηλώνουν εχθρικές στάσεις απέναντι σε συμμαθητές τους, προς τους διδασκοντες ή προς το γενικότερο σχολικό και γειτονικό περιβάλλον. Η καταγραφή του φαινομένου της παιδικής βίας επιτυγχάνεται με κοινωνικές έρευνες

όπου γίνεται προσπάθεια συλλογής ποσοτικών και ποιοτικών δεδομένων που αναφέρονται στην οικογενειακή και σχολική ζωή των μαθητών καθώς επίσης και στην ποιότητα μάθησης και επιβίωσής τους στην οικογένεια, τη γειτονιά και το σχολείο.

Το 2006 το Εθνικό Κέντρο Κοινωνικών Ερευνών (ΕΚΚΕ) εκπόνησε έρευνα με τίτλο «Μεγαλώνοντας στην Αθήνα»¹ σε δείγμα 1.979 μαθητών από 102 σχολεία της ευρύτερης περιοχής Αθηνών με σκοπό τη μέτρηση της ποιότητας μάθησης και της ζωής των παιδιών και των εφήβων. Η έρευνα βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη και στη μελέτη αυτή θα προσπαθήσουμε να παρουσιάσουμε κάποια ενδεικτικά αποτελέσματα.

Εξετάζοντας τα κοινωνικά φαινόμενα της παιδικής βίας πολλές φορές αγνοούμε τις σημαντικές επιπτώσεις που μπορεί να έχει η βία στην παιδική υγεία, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.² Η μελέτη αυτή προσπαθεί να εξετάσει τόσο τις κοινωνικές όσο και τις υγειονομικές διαστάσεις της παιδικής βίας. Στην πρώτη ενότητα της μελέτης θα παρουσιάσουμε το μεθοδολογικό πλαίσιο και τα ενδεικτικά ευρήματα της μελέτης του ΕΚΚΕ «Μεγαλώνοντας στην Αθήνα» και στη δεύτερη ενότητα θα συζητήσουμε τα αποτελέσματα διεθνών ερευνών για την παιδική θνησιμότητα λόγω βίας.

Η ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΕΚΚΕ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΑ ΣΤΑ ΣΧΟΛΕΙΑ

Σκοπός: Ο κύριος σκοπός της έρευνας του ΕΚΚΕ είναι η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των παιδιών και των εφήβων ηλικίας 5-18 ετών, που φοιτούν σε σχολικές μονάδες πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης στον Δήμο Αθηναίων. Μέσα στο πλαίσιο της έρευνας για την ποιότητα ζωής, έμφαση δίδεται στην ανάλυση της βίας ως ένα πολυπαρα-

1. ΕΚΚΕ 2006 «Μεγαλώνοντας στην Αθήνα» Ποιότητα Ζωής Παιδιών και Εφήβων. Κοτταρίδη Γ., Βαλάσση-Αδάμ Ε., Μαλικιώση – Λοΐζου Μ. *Επίκαιρα Θέματα* 2/2007 ΕΚΚΕ.

2. Doxiadis S. (1979) *The Child in the World of Tomorrow*. Oxford Pergamon Press.

γονικό και ένα πολιπολιτισμικό φαινόμενο που σχετίζεται με παραμέτρους που αφορούν το έμψυχο περιβάλλον του σχολείου της οικογένειας και της γειτονιάς.

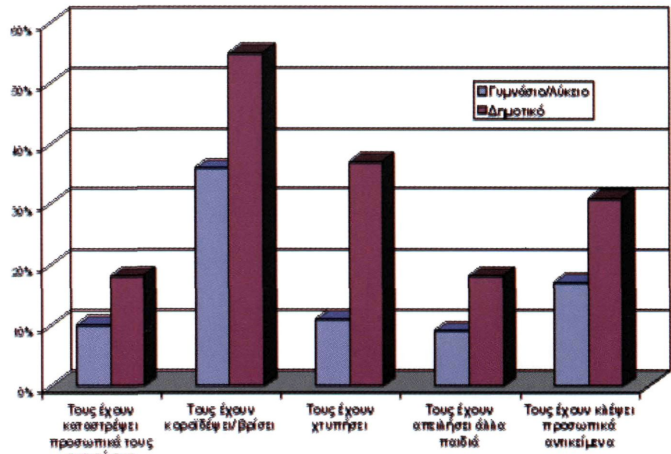
Μέθοδος: Η μέθοδος που ακολουθήθηκε για τη συλλογή των πληροφοριών έγινε με ερωτηματολόγια που συλλέχθηκαν με προσωπικές συνεντεύξεις σε δείγμα 1.979 μαθητών από το σύνολο των σχολικών μονάδων της περιοχής του Δήμου Αθηναίων τον Απρίλιο του 2006. Στο δείγμα δεν συμπεριλήφθηκαν τα εσπερινά, τα ειδικά και ιδιωτικά σχολεία. Αναλυτικότερα από τα 102 επιλεγμένα σχολεία του Δήμου Αθηναίων, το δείγμα περιλαμβάνει 57 δημοτικά, 23 γυμνάσια, 20 ενιαία λύκεια και 2 ΤΕΕ. Στην έρευνα απάντησαν 102 διευθυντές, 101 εκπαιδευτικοί και 1.979 παιδιά. Οι πληροφορίες των 1.979 παιδιών διασταυρώνονται με αυτές των εκπαιδευτικών και των διευθυντών των σχολείων τους. Οι πληροφορίες καλύπτουν πολλές διαστάσεις της ζωής των παιδιών. Για παράδειγμα, του χώρου τους, της σύνθεσης και λειτουργίας της οικογένειάς τους, του φυσικού και έμψυχου περιβάλλοντος του σχολείου στο οποίο φοιτούν, του ελεύθερου χρόνου τους, της διατροφής τους, του τρόπου αναψυχής και άθλησης, της χρήσης ουσιών, της σχέση που έχουν με τους γονείς τους, τους εκπαιδευτικούς τους, τους συνομήλικούς τους και γενικά τον κοινωνικό ιστό. Στο τμήμα αυτό θα παρουσιάσουμε κάποια ενδεικτικά αποτελέσματα που αφορούν τη βία στα σχολεία.

Αποτελέσματα: Οι μαθητές στα σχολεία διερευνώνται δισυπόστατα:

- α) υπό την έννοια του *θύματος* όπου δηλώνουν ότι έχουν υποστεί πράξεις βίας από τους συμμαθητές τους
- β) υπο την έννοια του *θύτη* όπου ομολογούν ότι διέπραξαν πράξεις βίας σε βάρος των συμμαθητών τους.

Θύματα. Στο διάγραμμα 1 παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα της έρευνας του ΕΚΚΕ αναφέροντας τα ποσοστά των μαθητών που υπέστησαν πράξεις βίας κατά την τρέχουσα σχολική περίοδο. Οι πράξεις βίας είναι σημαντικά συχνότερες στους μαθητές του δημοτικού από ότι στο γυμνάσιο-λύκειο. Οι μαθητές του δημοτικού δείχνουν αδυναμία αντίστασης και για τον λόγο αυτό τις περισσότερες φορές δέχονται ύβρεις, κτυπήματα και απειλές (βλ. διάγραμμα 1).

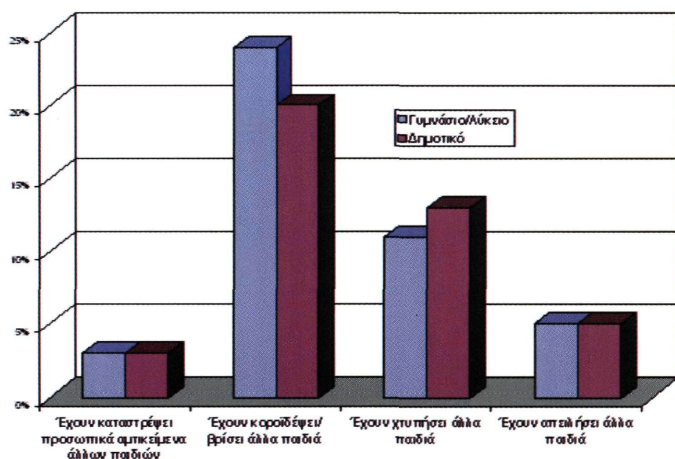
Διάγραμμα 1.
Ποσοστά μαθητών που δηλώνουν ότι έχουν υποστεί πράξεις βίας κατά την τρέχουσα σχολική χρονιά.



Όσον αφορά τη σωματική βία, φαίνεται ότι είναι τριπλάσια στο δημοτικό απ' ό,τι είναι στο γυμνάσιο. Αναλυτικότερα το ποσοστό των παιδιών του δημοτικού που δέχονται βία ανέρχεται στο 37%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των μαθητών γυμνασίου-λυκείου ανέρχεται στο 11%.

Θύτες. Τα ίδια τα παιδιά παραδέχονται ότι έχουν κάνει πράξεις βίας σε ποσοστά που δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ δημοτικού και γυμνασίου/λυκείου (βλ. διάγραμμα 2). Το 13% των παιδιών του δημοτικού δηλώνουν ότι έχουν χτυπήσει άλλα παιδιά, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα παιδιά του γυμνασίου ανέρχεται στο 11%. Όσον αφορά τις απειλές βίας το ποσοστό 5% είναι το ίδιο για τα παιδιά του δημοτικού και του γυμνασίου-λυκείου (βλ. διάγραμμα 2).

Τα στοιχεία αυτά παρουσιάζουν μια πρώτη εικόνα της σημερινής έκτασης του φαινομένου της βίας στα σχολεία του Δήμου Αθηναίων. Ο στόχος των ερευνητών του ΕΚΚΕ είναι να επεξεργαστούν τα στοιχεία της έρευνας, ανά σχολείο και Δημοτικό Διαμέρισμα, συνεκτιμώντας και άλλες κοινωνικοοικονομικές και ψυχολογικές παραμέτρους, ώστε να επισημάνουν τις δυνατότητες αποτελεσματικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση του φαινομένου της βίας των ανηλίκων.



Διάγραμμα 2.
Ποσοστά μαθητών που ομολογούν ότι έκαναν πράξεις βίας κατά την τρέχουσα σχολική χρονιά.

ΠΑΙΔΙΚΗ ΒΙΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας προειδοποιεί³ και ταυτόχρονα ενημερώνει ότι στην ευημερούσα Ευρώπη και την αναπτυσσόμενη Κεντρική Ασία καταγράφονται ετησίως τουλάχιστον 1.300 θάνατοι παιδιών από πράξεις βίας. Οι θάνατοι οφείλονται σε κακομεταχείριση των παιδιών από τους γονείς, τους δασκάλους, και γενικότερα από τα άτομα που υποτίθεται ότι τα «φροντίζουν». Οι θάνατοι αυτοί των παιδιών είναι σημαντικά υποεκτιμημένοι και οι οποιεσδήποτε στατιστικές παρουσιάζουν μόνο την «κορυφή του παγόβουνου».

Ο Roberto Bertolini, εξέχον στέλεχος της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας υποστηρίζει ότι οι επαγγελματίες υγείας και ιδιαίτερα οι παιδίατροι, οι νοσηλευτές και οι κοινωνικοί λειτουργοί μπορούν να «διαγνώσουν» τις περιπτώσεις παιδικής βίας. Μπορούν επίσης να παίξουν σημαντικό ρόλο στην πραγματική καταγραφή του φαινομένου αλλά ταυτόχρονα και στην πρόληψη και αποφυγή του. Οι οικογενειακοί γιατροί, οι παιδίατροι, και το διδακτικό προσωπικό των σχολείων μπορούν να εκτιμήσουν έγκαιρα τους κινδύνους που απειλούν την

3. WHO Takes up Issue of Child Abuse. British Medical Journal 2005; 331:129 (16 July).

παιδική ηλικία και να ασκήσουν τις απαραίτητες παρεμβάσεις για την αποφυγή της ψυχολογικής και σωματικής βίας σε βάρος των παιδιών.

Ο Kevin Browne⁴ καθηγητής στο πανεπιστήμιο του Μπέρμιγχαμ και σύμβουλος της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας υποστηρίζει ότι ακόμα και στις πλούσιες περιοχές της Ευρώπης, όπως η Μεγάλη Βρετανία, καταγράφονται υψηλά ποσοστά παιδικής βίας που έχουν διαγνωστεί στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων. Το 30% των περιπτώσεων που είχαν παραπεμφθεί σε τμήματα προστασίας των παιδιών είχαν αρχικά διαγνωστεί σε εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείων.

Στον Καύκασο και στις προηγούμενες χώρες μέλη της Σοβιετικής Ένωσης η κατάσταση είναι περισσότερο απογοητευτική δεδομένου ότι, λόγω των οικονομικών συνθηκών και της παρατεταμένης εξαθλίωσης, οι υπηρεσίες υγείας δεν μπορούσαν να αναπτύξουν το κατάλληλο δίκτυο πρόληψης για την αποφυγή της παιδικής βίας. Ύστερα από μελέτες που έγιναν στο Πανεπιστήμιο του Μπέρμιγχαμ δόθηκε στους παιδίατρους και τους ιατρούς των πολυκλινικών στη Ρωσία ένας αλγόριθμος και ορισμένες οδηγίες για τη διάγνωση των περιπτώσεων κακοποίησης των παιδιών. Οι ενέργειες αυτές είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση της καταγεγραμμένης κακοποίησης των παιδιών από 17% που ήταν στην αρχή στο 50% περίπου. Τα αποτελέσματα αυτά συνέβαλαν στην περαιτέρω έρευνα του φαινομένου.

Αναφέρει χαρακτηριστικά ο καθηγητής Browne ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, όταν παρουσιαστεί στη μονάδα ατυχημάτων ένα παιδί με εγκαύματα στο πόδι στην πλειονότητα των περιπτώσεων θα αντιμετωπιζόταν ως τραυματισμός. Πολύ σπάνια θα υποψιαζόταν ο γιατρός τις πιθανότητες βίας που υπέστη το παιδί από το οικογενειακό του περιβάλλον. Αυτό που χρειάζεται λοιπόν είναι περισσότερη ενημέρωση του ιατρικού και του νοσηλευτικού προσωπικού, καθώς και του διδακτικού προσωπικού στα σχολεία, ώστε να είναι σε θέση να διαγνώσουν έγκαιρα τις περιπτώσεις κακομεταχείρισης των παιδιών.

4. Browne K. *et al.* Overuse of Institutional Care for Children in Europe. *British Medical Journal* 2006, 332:485-487.

Η UNICEF σε μια προσπάθεια διερεύνησης του φαινομένου της βίας στη παιδική ηλικία ανέλαβε σειρά ερευνών στην Ευρώπη και την Κεντρική Ασία. Τα πορίσματα των ερευνών έδειξαν ότι από ένα δείγμα 15.000 παιδιών το 60% περίπου είναι αποδέκτες βίας στο σπίτι. Οι πιθανότητες κακομεταχείρισης ενός παιδιού στην Κεντρική Ασία είναι τρεις φορές υψηλότερες σε σύγκριση με αυτές της Δυτικής Ευρώπης.

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ορισμένοι ενήλικες που έχουν κακοποιηθεί ως παιδιά παρουσιάζουν σε ποσοστό μέχρι 12% αυξημένη τάση για κατάθλιψη, αλκοολισμό, μετατραυματικές αναταραχές, παχυσαρκία και τάσεις αυτοκτονίας. Τέλος άτομα που εκτίθενται στη βία, όπως τα παιδιά, είναι πιθανόν να γίνουν βίαιοι ενήλικοι.

Τα ευρήματα των ερευνών είναι εξαιρετικά ανησυχητικά αφού αποκαλύπτουν ένα σημαντικό κοινωνικό πρόβλημα για το οποίο οι γνώσεις μας είναι περιορισμένες. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, από το 2002, έχει αναλάβει εκστρατεία ενημέρωσης του κοινού, των υπηρεσιών υγείας, και του διδακτικού προσωπικού για την αποφυγή της βίας και της κακομεταχείρισης των παιδιών. Στη χώρα μας τα στοιχεία αυτά είναι εξαιρετικά ελλιπή. Το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης σε συνεργασία με το ΕΚΚΕ θα μπορούσαν να αναλάβουν ουσιαστική πρωτοβουλία για την ενημέρωση του υγειονομικού δυναμικού της χώρας μας για την πρόληψη και την καταγραφή των φαινομένων της παιδικής βίας που παρουσιάζεται στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων υπό τη μορφή τραυματισμών ή ατυχημάτων.

Το παιδί ως αντικείμενο προστασίας ή υποκείμενο δικαιωμάτων

Νίκος Γκιωνάκης

Ψυχολόγος

Επειδή το θέμα αφορά την εγκληματικότητα και πώς θα μπορέσουμε να κρατήσουμε τους ανήλικους μακριά από αυτήν, επιτρέψτε μου, στην προσπάθειά μου να διαπραγματευτώ κάποιες πτυχές του, να ξεκινήσω από τη βία που υφίστανται τα παιδιά.

Σύμφωνα, λοιπόν, με τα αποτελέσματα έρευνας που διεξήχθη για λογαριασμό του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών και δημοσιεύτηκε πρόσφατα,¹ τα παιδιά σε όλο τον κόσμο υφίστανται ποικίλες μορφές φανεράς ή συγκαλυμμένης βίας σε πληθώρα πλαισίων.

Με τον όρο βία εννοείται «η σκόπιμη χρήση σωματικής ισχύος ή εξαναγκασμού, υπό τη μορφή απειλής ή πραγματικής άσκησης, ενάντια σε ένα παιδί, από ένα άτομο ή μια ομάδα, που καταλήγει ή έχει πολλές πιθανότητες να καταλήξει σε πραγματική ή δυνητική βλάβη στην υγεία, την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αξιοπρέπεια του παιδιού».²

1. United Nations *An and to violence against children*. New York. 2006.

2. Krug E.G. *et al.* (Eds) *World Report on Violence and Health*. Geneva. World Health Organization, 2002.

Η βία προς τα παιδιά είναι παρούσα σε όλο τον κόσμο, είναι, δε, πιο συχνή σε υποανάπτυκτες χώρες και σε χώρες όπου η παραβίαση των ανθρωπίνων δικαιωμάτων αποτελεί τον κανόνα, παρά την εξαίρεση. Πρωταγωνιστές της βίας προς τα παιδιά είναι κυρίως οι ενήλικες, χωρίς αυτό να σημαίνει πως οι συνομήλικοι δεν έχουν μεγάλο μερίδιο ευθύνης.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τον Συνήγορο του Παιδιού, οι περισσότερες περιπτώσεις άσκησης βίας στα παιδιά (σεξουαλική και σωματική κακοποίηση) αποκρύπτονται. Και όμως, κατά τη διάρκεια της λειτουργίας του, ο Συνήγορος του Παιδιού έχει γίνει αποδέκτης 800 καταγγελιών κακοποίησης ανηλίκων.³ Από την άλλη μεριά, η Ελληνική Εθνική Επιτροπή της UNICEF υπολογίζει στις 45.000 τον αριθμό των παιδιών που εκτίθενται σε ενδοοικογενειακή βία κάθε χρόνο.⁴

ΟΙ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΒΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Η βία ενάντια στα παιδιά μπορεί να λάβει ποικίλες μορφές: Σωματικές τιμωρίες, υποχρεωτική εργασία, σεξουαλική κακοποίηση, ψυχολογική πίεση, πορνεία, δολοφονία. Οι προαναφερθείσες είναι μερικές από αυτές που έχουν καταγραφεί, αν και πρέπει να πούμε πως το μυαλό των μεγάλων είναι αστείρευτο σε αυτό το πεδίο. Είναι σκόπιμο να επισημάνουμε πως μια σημαντική μορφή βίας είναι η **εσκεμμένη παραμέληση**, δηλαδή, η παράλειψη της κάλυψης των φυσικών και συναισθηματικών αναγκών των παιδιών, της προστασίας τους από κινδύνους, της αναζήτησης ιατρικής ή άλλης βοήθειας, όταν αυτές απαιτούνται. Η εσκεμμένη παραμέληση έχει πολλές φορές τις ίδιες συνέπειες με αυτές της έκδηλης βίας.

Αυτό το οποίο θα ήθελα επίσης να υπογραμμίσω, αναφορικά με τη βία που ασκείται στα παιδιά στην Ελλάδα, είναι πως, σε πολλά από τα ιδρύματα τα οποία είναι εντεταλμένα με τη φροντίδα και την προστασία τους – ιδιαίτερα εκείνων των παιδιών που έχουν σοβαρές αναπηρίες – η βία, έτσι όπως ορίστηκε ανωτέρω και συμπεριλαμβάνει την εσκεμμένη παραμέληση, έχει αποκτήσει

3. Τα Νέα, 28/11/2006.

4. Τα Νέα, 11/12/2006.

ιδιαίτερα διαστροφικές μορφές. Σε αυτή την περίπτωση, οι θύτες πρέπει να αναζητηθούν και σε όλους όσοι, με τον ένα ή τον άλλο τρόπο, εμπλέκονται στην εποπτεία, τον έλεγχο, τη διοίκηση των ιδρυμάτων αυτών.

ΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΟΠΟΥ ΑΣΚΕΙΤΑΙ ΒΙΑ ΕΝΑΝΤΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Η βία που ασκείται στα παιδιά συναντάται σε διαφορετικά πλαίσια: στο σπίτι και στην οικογένεια, στα σχολεία, στα συστήματα φροντίδας και δικαιοσύνης, στην εργασία, στις γειτονιές. Κατά κάποιο τρόπο, δεν υπάρχει πλαίσιο ζωής που να είναι ελεύθερο βίας προς τα παιδιά.

Μερικές μορφές βίας είναι κοινές σε όλα τα πλαίσια. Για παράδειγμα, η σωματική τιμωρία και ο εξευτελισμός χρησιμοποιούνται από γονείς και άλλα μέλη της οικογένειας, από φροντιστές σε ιδρύματα παιδικής προστασίας, από εκπαιδευτικούς σε σχολεία, από εργοδότες σε εργασιακούς χώρους. Πολλές φορές παιδιά – που θεωρούνται «του δρόμου» ή αντικοινωνικά – αποτελούν εύκολο στόχο βίαιης συμπεριφοράς ακόμη και από εκπροσώπους θεσμών, όπως η αστυνομία (που είναι εντεταλμένη με την προστασία τους). Παιδιά που έχουν εξωθηθεί στην πορνεία συχνά περιγράφουν τη βίαιη συμπεριφορά πελατών εις βάρος τους σα να είναι κάτι που τους αξίζει.⁵

ΟΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΒΙΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Οι συνέπειες της βίας που ασκείται στα παιδιά είναι ποικίλες.⁶ Θα μπορούσαμε να τις κατατάξουμε σε τομείς όπως, η σωματική υγεία, η σεξουαλικότητα και η αναπαραγωγή, η ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη, η συμπεριφορά. Επίσης, οι οικονομικές συνέπειες της βίας που ασκείται στα παιδιά είναι σημαντικές.

5. Save the Children Alliance (2005). *10 Essential Learning Points: Listen and Speak Out against Sexual Abuse of Girls and Boys*. Global Submission by the International Save the Children Alliance to the UN Study on Violence against Children. Oslo. Save the Children Norway.

6. Runyan D. et al. (2002). *Child Abuse and Neglect by Parents and Other Caregivers*. In: Krug EG et al. op. cit. pp. 59-86.

Συγκεκριμένα:

Ως προς τη *σωματική υγεία*, οι συνέπειες αφορούν κυρίως την πρόκληση κακώσεων και βλαβών σε διάφορα σημεία και όργανα του σώματος των παιδιών που μπορούν να φτάσουν έως την πρόκληση μόνιμης αναπηρίας.

Ως προς τη *σεξουαλικότητα και αναπαραγωγή*, οι συνέπειες αφορούν προβλήματα της αναπαραγωγικής υγείας, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, σεξουαλική δυσλειτουργία, ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη.

Αναφορικά με τις *ψυχολογικές συνέπειες*, αυτές αφορούν χρήση και κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ, γνωσιακή έκπτωση, εγκληματικές, βίαιες και άλλες επικίνδυνες συμπεριφορές, κατάθλιψη και άγχος, καθυστέρηση στην ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη, διαταραχές της πρόσληψης διατροφής και διαταραχές του ύπνου καθώς και πρόκληση αισθημάτων ντροπής και ενοχής.

Ως προς τις *άμεσες αλλά και τις μακροπρόθεσμες συνέπειες*, αυτές περιλαμβάνουν την υπερκινητικότητα, τις φτωχές διαπροσωπικές σχέσεις, την πενιχρή σχολική επίδοση, τη χαμηλή αυτοεκτίμηση, τη μετατραυματική αγχώδη διαταραχή, τις ψυχοσωματικές διαταραχές και, τέλος, τις αυτοκαταστροφικές συμπεριφορές που μπορούν να φτάσουν έως την αυτοκτονία.

Στις *οικονομικές συνέπειες* περιλαμβάνονται αυτές που έχουν άμεσο κόστος, όπως η ανάγκη για θεραπεία και η συχνή χρήση των υπηρεσιών υγείας, και αυτές που έχουν έμμεσο κόστος, όπως η χαμένη παραγωγικότητα, η αναπηρία, η έκπτωση του επιπέδου ποιότητας ζωής και η πρόωμη θνησιμότητα. Επιπλέον, χρειάζεται να συνυπολογίζονται οι υψηλές δαπάνες που προκαλούνται για τη λειτουργία συστημάτων σωφρονισμού και άλλες ιδρυματικές μορφές «προστασίας».

Αξίζει να επισημάνουμε το γεγονός πως πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ανήλικοι που έχουν υποστεί βία, έχουν περισσότερες πιθανότητες να την ασκήσουν οι ίδιοι προς άλλους ανήλικους όταν μεγαλώσουν.

ΠΩΣ ΒΛΕΠΟΥΝ ΟΙ ΜΕΓΑΛΟΙ ΤΗ ΒΙΑ ΤΩΝ ΑΝΗΛΙΚΩΝ;

Αφού αναφερθήκαμε στη βία που υφίστανται οι ανήλικοι, θα περάσουμε να δούμε πώς αντιμετωπίζουν οι ενήλικες τη βία που ασκούν οι ανήλικοι. Πιστεύουμε πως αυτό είναι σημαντικό, καθώς θεωρούμε τις συμπεριφορές ως αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων.

Επ' αυτού του ζητήματος έχει εξαιρετικά μεγάλο ενδιαφέρον πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη από το Institute of Public Policy Research στο Ηνωμένο Βασίλειο⁷ και δημοσιεύτηκε – και αυτή – τον περασμένο μήνα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, στην Μεγάλη Βρετανία παρατηρείται το (ανησυχητικό) φαινόμενο, οι έφηβοι που υιοθετούν αντικοινωνικές, παραβατικές συμπεριφορές να προέρχονται στην πλειονότητά τους από τα κατώτερα κοινωνικά-οικονομικά στρώματα της κοινωνίας. Επίσης, φαίνεται πως η κοινωνική κινητικότητα των εφήβων έχει σχεδόν πλήρως ανασταλεί, δηλαδή οι σημερινοί έφηβοι έχουν πολύ λιγότερες πιθανότητες απ' ό,τι στο παρελθόν να αλλάξουν κοινωνική θέση. Τέλος, επισημαίνεται πως οι μέχρι σήμερα αναλύσεις και προσεγγίσεις του φαινομένου έχουν αποτύχει στην προσπάθειά τους να κατανοήσουν τις αλλαγές των εμπειριών των νέων και των λόγων για τους οποίους αυτές οι αλλαγές έχουν προκαλέσει κοινωνική ανησυχία.

Ο Nick Pearce, διευθυντής του Ινστιτούτου, στην παρουσίαση της μελέτης τόνισε πως, τόσο η συχνή κι εύκολη καταδίκη των ανηλίκων, όσο και οι –αντίρροπες– τάσεις απαλλαγής τους από ευθύνες για την παραβατική συμπεριφορά τους, προσεγγίζουν το πρόβλημα από λάθος θέση.

Οι αλλαγές στην οικογένεια, τις τοπικές κοινότητες και την οικονομία προκαλούν, συνδυαστικά, σοβαρές ανισότητες στη διαδικασία μετάβασης στην ενήλικη ζωή, καθιστώντας ανεπαρκή την ασφαλή και επιτυχή ανάπτυξη των ανηλίκων. Πολλά παιδιά είναι πιο ασφαλή, πιο υγιή και πιο εκπαιδευμένα απ'

7. Margo J. & Dixon M. (2006). *Freedom's Orphans: Raising youth in a changing world*. IPPR, London.

ό,τι στο παρελθόν. Από την άλλη μεριά όμως, επίσης πολλά παιδιά, ίσως η πλειονότητα, βιώνουν πολύπλοκες, τραυματικές εμπειρίες στην πορεία τους προς την εφηβεία και την ενηλικίωση.

Σύμπλοκες δομικές αλλαγές στην κοινωνία, σε συνδυασμό με αλλαγές στον τρόπο συμπεριφοράς των ανηλίκων έχουν προκαλέσει αυτή την κατάσταση. Ο Nick Pearce σχολιάζοντας το ερευνητικό δεδομένο που δείχνει ότι οι ενήλικες Βρετανοί παρεμβαίνουν πολύ λιγότερο, συγκριτικά με άλλους Ευρωπαίους, προκειμένου να σταματήσουν επεισόδια αντικοινωνικής συμπεριφοράς από εφήβους και νέους ενήλικες (ότι, δηλαδή, οι μεγάλοι φοβούνται τους νέους), καταλήγει στη διαπίστωση πως η αύξηση της κοινωνικής παιδοφοβίας δεν θα κάνει άλλο παρά να χειροτερέψει τα πράγματα.

ΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ

Οι προηγούμενες αναφορές στη βία που ασκείται στα παιδιά, καθώς και εκείνες που εξετάζουν το ζήτημα μας αντίδρασης των ενηλίκων έναντι της βίας που ασκούν οι ανήλικοι, κρίνονται αναγκαίες προκειμένου να καταστεί δυνατή η προσέγγιση της παραπτωματικής/παραβατικής συμπεριφοράς των ίδιων των παιδιών και των εφήβων.

Θα ήθελα να αποσαφηνίσω εξ αρχής πως η σύγχρονη έρευνα έχει δείξει ότι δεν υπάρχει στον εγκέφαλο κάποιο κέντρο ή νευρωνικό σύστημα που θα μπορούσε να θεωρηθεί ενδογενής ενορμητική δύναμη, αιτία ανθρώπινης επιθετικότητας και αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς.⁸ Με άλλα λόγια, δεν μπορούμε να ενοχοποιούμε τη «φύση» μας γι' αυτά τα φαινόμενα.

Η πρόοδος της έρευνας στις νευροβιολογικές, συμπεριφορικές και κοινωνικές επιστήμες επιτρέπει τη βαθύτερη κατανόηση της σημασίας των εμπειριών

8. Karli P. *Animal and Human Aggression*. Oxford. Oxford University Press, 1991.

κατά την παιδική ηλικία στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και καταδεικνύει τον κεντρικό ρόλο των πρώιμων σχέσεων στην υγιή ανάπτυξή του.⁹

Η έρευνα αποδεικνύει με σαφήνεια τη σημασία των θετικών δεσμών του παιδιού με τους γονείς: δείχνει πως, όταν απουσιάζουν προστατευτικές σχέσεις, η έκθεση στο στρες –υπό τη μορφή βίας– μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τα αναπτυσσόμενα νευρικά και ανοσοποιητικά συστήματα, να οδηγήσει σε μεγαλύτερη ευαλωτότητα για προβλήματα σωματικής και ψυχικής υγείας. Κατά συνέπεια, η πρόληψη της βίας ενάντια στα παιδιά επιτρέπει να αντιμετωπιστούν οι μακροπρόθεσμες συνέπειες σε οικονομικό και κοινωνικό επίπεδο, πέρα από το ατομικό.

Στο μεταξύ, ολοένα και περισσότερα ερευνητικά δεδομένα από τις νευροεπιστήμες¹⁰ υποστηρίζουν την υπόθεση πως τα ανθρώπινα όντα καθίστανται προοδευτικά ικανά να αναγνωρίζουν τον εαυτό τους, τα διαφορετικά πλαίσια της πραγματικότητας (εσωτερικής και εξωτερικής) και το νόημα των σχέσεών τους με αυτά, διαμέσου των αλληλεπιδράσεών τους με το κοινωνικό περιβάλλον. Η συμπεριφορά των σημαντικών ενηλίκων επιδρά στη βιοψυχολογική λειτουργία των αναπτυσσόμενων ατόμων και μορφοποιεί τα ευ ή δυσ-προσαρμοστικά χαρακτηριστικά της γνώσης που αποκτά το παιδί για τον εαυτό του και τους άλλους, άρα μορφοποιεί την ευ ή δυσ-προσαρμοστική του συμπεριφορά, δηλαδή, «γράφει» τη βιογραφία του.¹¹ Με άλλα λόγια, ο τρόπος με τον οποίο συμπεριφέρονται οι σημαντικοί ενήλικες (γονείς, δάσκαλοι, όσοι τα φροντίζουν εν γένει) έναντι των παιδιών επηρεάζει (αν όχι καθορίζει), διαμέσου δια-

9. Shonkoff J.P., Phillips D.A. (Eds) (2000). *From neurons to Neighbourhoods: The Science of Early Childhood Development*. Washington DC, National Academy Press.

10. Κούκκου Μ. & Lehmann D. (2006). *Η συναπτική πλαστικότητα του εγκεφάλου ως κλειδί για την κατανόηση των σωφρόνων και των εσφαλμένων αποφάσεων* Σύναψις, 3: 38-55. Η προσέγγιση των συγγραφέων αποτελεί τη θεωρητική βάση αυτής της ενότητας.

11. Βιογραφία: οι δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των σημαντικών προσώπων, των προσώπων που φροντίζουν το παιδί και του παιδιού διαγράφουν τη βιογραφία του. Η ποιότητά της διαμορφώνεται ανάλογα με την ποιότητα αυτών των αλληλεπιδράσεων. Μια βιοψυχοκοινωνικά υγιής ανάπτυξη προϋποθέτει ένα δεδομένο βαθμό συνεργατικών (επικοινωνίας και διαλόγου) αλληλεπιδράσεων μεταξύ του αναπτυσσόμενου ατόμου και των κοντινών του προσώπων.

δικασιών κοινωνικής μάθησης και διάπλασης του εγκεφάλου, τον τρόπο με τον οποίο συμπεριφέρονται τα ίδια τα παιδιά.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ένα αυτοοργανούμενο σύστημα που δημιουργεί όλες τις διαστάσεις της συμπεριφοράς κάθε ατόμου, τις σώφρονες και εσφαλμένες σκέψεις, τα συναισθήματα, τις αποφάσεις και τις δράσεις, χρησιμοποιώντας τη βιογραφία του. Η ποιότητα της βιογραφίας κάθε ατόμου είναι ανάλογη με την ποιότητα των αλληλεπιδράσεών του. Τα βιογραφικά περιεχόμενα (η ευ- ή δυσ- προσαρμοστική γνώση) μορφοποιούν όλες τις πλευρές της ατομικής συμπεριφοράς και όλους τους ατομικούς τρόπους αλληλεπίδρασης και επικοινωνίας με τους άλλους και τον φυσικό κόσμο.

Στη βάση αυτής της υπόθεσης υποστηρίζουμε πως, αν επιθυμούμε να κατανοήσουμε τη βία των παιδιών, θα πρέπει να τη δούμε ως ένα πολύπλοκο φαινόμενο, όπου ιδιαίτερη θέση κατέχουν οι αλληλεπιδράσεις τους με τους ενήλικες : όσο οι ενήλικες χρησιμοποιούν πρότυπα συμπεριφοράς στα οποία η βία (με οποιαδήποτε μορφή) κατέχει πρωτεύουσα θέση, τόσο αυτή θα διαιωνίζεται, καθώς θα αποτελεί συστατικό στοιχείο της βιογραφίας που χτίζουν τα παιδιά. Δεν χρειάζεται η βία να στρέφεται ενάντια στα παιδιά για να αποτελέσει το πρότυπο της συμπεριφοράς τους. Αρκεί τα παιδιά να είναι μάρτυρες βίαιης συμπεριφοράς άλλων, όπως στις περιπτώσεις επεισοδίων ενδοοικογενειακής βίας¹² και όχι μόνο.

ΤΟ ΠΑΙΔΙ ΩΣ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ Ή ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΟ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ

«Πριν βιαστούμε να καταδικάσουμε τους ανήλικους παραβάτες, οφείλουμε να αναρωτηθούμε αν αυτά τα παιδιά τα βοήθησε ποτέ κανείς να αποφύγουν την παραβατικότητα», υπογράμμισε ο καθηγητής εγκληματολογίας της Νομικής

12. Dube S.R. et al. (2002). *Exposure to abuse, neglect, and household dysfunction among adults who witnessed intimate partner violence as children: implication for health and social services.* Violence and Victims. 17. pp. 3-17.

Σχολής Αθηνών Νέστωρ Κουράκης, σε ημερίδα που διοργανώθηκε πρόσφατα στον Δικηγορικό Σύλλογο Αθηνών, με θέμα «Η παραβατικότητα των ανηλίκων στην Ελλάδα σήμερα».¹³ Και, θα προσθέταμε εμείς: ποιος τους αναγνώρισε το δικαίωμα να ξεφύγουν απ' το κύκλωμα της παραβατικότητας;

Τα παιδιά έχουν δικαιώματα. Πόσοι από εμάς γνωρίζουν και αναγνωρίζουν τα δικαιώματα των παιδιών; Και αν ναι, τι κάνουμε γι' αυτό;

Σύμφωνα με τη Σύμβαση για τα Δικαιώματα του Παιδιού,¹⁴ κάθε παιδί (θεωρείται παιδί κάθε ανθρώπινο ον μικρότερο των δεκαοκτώ ετών, εκτός αν η ενηλικίωση επέρχεται νωρίτερα σύμφωνα με την ισχύουσα για το παιδί νομοθεσία) απολαμβάνει (πρέπει να απολαμβάνει) πλήθος δικαιωμάτων, όπως, για παράδειγμα, αυτό της προστασίας από κάθε μορφή βίας, προσβολής ή βιαιοπραγιών σωματικών ή πνευματικών, εγκατάλειψης ή παραμέλησης, κακής μεταχείρισης ή εκμετάλλευσης, συμπεριλαμβανομένης της σεξουαλικής βίας (άρθρο 19). Μάλιστα, σύμφωνα με τη Σύμβαση, *«τα Συμβαλλόμενα Κράτη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα νομοθετικά, διοικητικά, κοινωνικά και εκπαιδευτικά μέτρα, προκειμένου να προστατεύσουν το παιδί»* (στο ίδιο άρθρο).

Γενικότερα, το πνεύμα και το γράμμα της Σύμβασης θεωρεί το παιδί όχι ως αντικείμενο προστασίας αλλά ως υποκείμενο δικαιωμάτων, στα οποία, μεταξύ άλλων, συμπεριλαμβάνεται αυτό της προστασίας του. Η θεώρηση του παιδιού ως αντικείμενου προστασίας αδυνατεί να λάβει υπόψη τη δυναμική της ανάπτυξης, τη συνεχή αλληλεπίδραση εαυτού-περιβάλλοντος, τη συνεχώς μεταβαλλόμενη ενδοψυχική και εξωτερική πραγματικότητα. Όταν εκλαμβάνουμε το παιδί ως αντικείμενο (ακόμη και προστασίας) κάνουμε τον στόχο. Μάλιστα, πολλές φορές, στο όνομα της προστασίας τους, αφαιρούμε από τα παιδιά οποιαδήποτε πρωτοβουλία, απαξιώνουμε τις ικανότητες και τα ταλέντά τους, καθιστώντας τα ανίκανα να αντιδράσουν σε δύσκολες καταστάσεις, αφού πάντα ένας μεγάλος θα τα βγάλει πέρα αντί γι' αυτά. Αποτέλεσμα αυτής της

13. Ελευθεροτυπία, 8/12/2006

14. Υιοθετήθηκε ομόφωνα από τη Γενική Συνέλευση των Ηνωμένων Εθνών στις 20 Νοεμβρίου 1989. Η Ελλάδα την επικύρωσε στις 2 Δεκεμβρίου 1992.

στάσης είναι τα παιδιά, μεγαλώνοντας, να μην είναι σε θέση να αντέξουν αποτυχίες, δυσκολίες, τη ζωή δηλαδή και να αντιδρούν με συμπεριφορές που είναι διαδεδομένες τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο.

Αντίθετα, όταν το παιδί προσεγγίζεται ως υποκείμενο δικαιωμάτων, άρα αναγνωρίζεται ως αυτόνομη, ξεχωριστή οντότητα, τότε η προστασία του προσλαμβάνει διαφορετική μορφή, καθώς αναδεικνύεται ο ρόλος της ως υποστηρικτικού μηχανισμού που ευνοεί την ολόπλευρη ανάπτυξη της προσωπικότητας του παιδιού, απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόοδο της κοινωνίας.

Βέβαια, όταν όλα αυτά γίνονται πράξη και δεν μένουν στα λόγια. Γιατί, δυστυχώς, αν και η Σύμβαση για τα Δικαιώματα του Παιδιού έχει υπογραφεί από το 1992 από την Ελλάδα, είμαστε πολύ μακριά όχι μόνο απ' την εφαρμογή της αλλά ακόμη κι από τον σχεδιασμό παρεμβάσεων που θα οδηγήσουν, μέσω της εφαρμογής τους, στη συμμόρφωση στις απαιτήσεις της. Μια ματιά στον κόσμο μας θα δείξει του λόγου το αληθές.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα ούτως αποκαλούμενα ιδρύματα προστασίας και περίθαλψης ανάπηρων παιδιών. Το 2001 μια ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων η οποία επισκέφθηκε τρία (3) Κέντρα Περίθαλψης Παιδιών (ΚΕΠΕΠ) διαπίστωσε να ισχύουν στη λειτουργία τους παρεμφερείς συνθήκες με εκείνες που επικρατούσαν στο ΠΙΚΠΑ της Λέρου στις αρχές της δεκαετίας του '90. Ειδικότερα, σε αυτά διαπιστώθηκε να κυριαρχούν ακραία φαινόμενα ιδρυματισμού στις διαδικασίες παροχής φροντίδας, να παραμένουν αρκετοί περιθαλπόμενοι σε διαρκή περιορισμό, η έλλειψη προσωπικών ειδών και παιδαγωγικού υλικού ήταν απόλυτη, το προσωπικό ανεπαρκές αριθμητικά και εκπαιδευτικά, ενώ κυρίαρχο χαρακτηριστικό ήταν η πλήρης απομόνωση των ιδρυμάτων από τις τοπικές κοινωνίες.

Επιπλέον, μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2004 για τα δικαιώματα των ατόμων με νοητική καθυστέρηση σχετικά με την εκπαίδευση και την εργασία, στο πλαίσιο του διακρατικού προγράμματος EUMAP (EU Monitoring and Advocacy Program), έδειξε ότι *«τα παιδιά, οι έφηβοι και οι νέοι με αναπηρίες που παραμένουν σε ιδρύματα έχουν ελάχιστη πρόσβαση στην εκπαίδευση, την*

προεπαγγελματική και επαγγελματική κατάρτιση και στην εργασία κάθε μορφής (υποστηριζόμενη- προστατευόμενη, κ.ά.). Ειδικότερα, για τα παιδιά και τους εφήβους με σοβαρές αναπηρίες, καθώς δεν υπάρχει κανενός είδους πρόνοια σε σχέση με την εκπαίδευση και την απασχόλησή τους, τελούν σε πλήρη εγκατάλειψη». ¹⁵

Όταν μια κοινωνία επιβάλλει αυτού του τύπου την αντιμετώπιση (βαφτίζοντας την μάλιστα «περίθαλψη» και «προστασία») στα πιο αδύναμα από τα μέλη της, αντιμετώπιση όπου η θεσμοθετημένη βία και η εσκεμμένη παραμέληση αποτελούν τον κανόνα παρά την εξαίρεση, τότε ποια κουλτούρα ως πρότυπο ανθρώπινης συμπεριφοράς αυτή η κοινωνία προτείνει; Ας μην παραξενευόμαστε λοιπόν αν διαπιστώνουμε ότι η βία και η εγκληματικότητα αυξάνονται. Ας δράσουμε...

15. ΕΨΥΠΕ, *Children and young people with disabilities in residential institutions in Greece*, αδημοσίευτο κείμενο εργασίας, Αθήνα, 2006.

Αιτίες που οδηγούν στην παιδική εγκληματικότητα. Τρόποι πρόληψης. Ο ρόλος του εκπαιδευτικού

Χρήστος Γείτονας

Πρόεδρος των Εκπαιδευτηρίων

«ΚΩΣΤΕΑ-ΓΕΙΤΟΝΑ»

Η παιδική αθωότητα είναι ένας μύθος που έχει καταρριφθεί προ πολλού. Αντίθετα η παιδική εγκληματικότητα έχει αυξηθεί σε τόσο μεγάλο βαθμό που προκαλεί απογοήτευση και τρόμο.

Πολλοί είναι οι λόγοι που ωθούν τα παιδιά σε παραβατικότητα, παρανομία ακόμα και εγκληματικότητα.

Έρευνες που έγιναν σε πολλές χώρες και κυρίως στις Η.Π.Α., καταγράφουν τις βασικές αιτίες της παιδικής εγκληματικότητας.

Αυτές είναι:

- Οικογένειες με έναν γονέα. Ειδικά όταν λείπει ο πατέρας από το σπίτι, τα αγόρια προσπαθούν να επιδείξουν τον ανδρισμό τους συμμετέχοντας σε συμμορίες.
- Ανεπαρκής ψυχολογική και συναισθηματική κάλυψη από την οικογένεια.
- Ελεύθερος χρόνος που δεν αξιοποιείται με αποτέλεσμα τα παιδιά να βρίσκουν διέξοδο στους δρόμους και σε συμμορίες.

- Κατάχρηση εθιστικών ουσιών –αλκοόλ, ναρκωτικών.
- Ανεργία.
- Ανεπαρκής αστυνόμευση.
- Και σε κάποιες χώρες εύκολη πρόσβαση σε όπλα με χαμηλό κόστος.

Μ.Μ.Ε. Οι σκηνές βίας που παρακολουθούν τα παιδιά στα Μ.Μ.Ε. για πολλές ώρες ημερησίως γίνονται γι' αυτά τρόπος ζωής.

Διαδίκτυο. Πολλοί ανήλικοι θεωρούν ότι ψυχαγωγούνται μέσω του διαδικτύου και εξοικειώνονται με εγκληματικές δράσεις.

ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΠΟΙΗΣΗ

Με την παγκοσμιοποίηση και τη μετάβαση στην οικονομία της ελεύθερης αγοράς και του ανταγωνισμού, ο θεσμός της δημόσιας εκπαίδευσης αποδυναμώνεται με αποτέλεσμα τα παιδιά να αγνοούνται από την κοινωνία εκπαιδευτικά και να οδηγούνται τα ίδια σε ζωή εντελώς έξω από το σχολείο και την εκπαίδευση γενικότερα.

Με αυτό τον τρόπο –πέραν του ότι δεν αποκτούν βασικές γνώσεις– δεν μαθαίνουν να ζουν σε συνθήκες οι οποίες είναι απαραίτητες για την ωρίμανσή τους και τη μετέπειτα ένταξή τους στην κοινωνία, όπως σεβασμός προς τον συνάνθρωπο, αλληλοϋποστήριξη, περιορισμοί, τήρηση κανόνων κτλ.

Μεγάλη αύξηση της εγκληματικότητας παρατηρήθηκε τη δεκαετία 1980-1990.

ΠΡΟΛΗΨΗ – ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ – ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΙΝΕΙ!

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ:

- Παρακολούθηση των παιδιών από τους γονείς, έλεγχος.
- Να αποφεύγονται βίαιες συμπεριφορές στο σπίτι και εκτός σπιτιού.
- Πρώιμη αυτονομία, δεν πρέπει να δίνουμε στα παιδιά μεγάλη αυτονομία, πριν να είναι έτοιμα να πάρουν αποφάσεις μόνα τους, πριν να γνω-

ρίζουν τι είναι καλό και τι όχι και πριν να μπορούν να σκεφτούν/συνειδητοποιήσουν τις συνέπειες των πράξεών τους.

- Οι οικογένειες μαθητών θα πρέπει να επιδιώκουν με κάθε τρόπο την αρμονική συνεργασία του τριγώνου Σχολείο – Μαθητές – Οικογένεια γιατί η συνεργασία μπορεί να βοηθήσει καθοριστικά στην πρόληψη της παιδικής παραβατικότητας και παρανομίας.

Προσωπικά πιστεύω, και δεν νομίζω να το αμφισβητεί κανείς, ότι η ιερότερη και σημαντικότερη αποστολή του ανθρώπου στη ζωή του είναι αυτή του γονέα.

Με ποιο όμως τρόπο θα λειτουργήσουμε για να εκπληρώσουμε επιτυχώς αυτή την ιερή μας αποστολή και να αισθανθούμε έτσι τη μεγαλύτερη ευτυχία στη ζωή μας;

Δυστυχώς δεν υπάρχουν κωδικοποιημένοι κανόνες τους οποίους μελετώντας θα μας προσφέρουν την απαραίτητη γνώση και θα επιτύχουμε το ποθητό αποτέλεσμα. Γιατί ο καθένας μας είναι διαφορετικός από τον άλλον, μεγάλωσε και ζει κάτω από διαφορετικές συνθήκες και έχει διαφορετικό επίπεδο γνώσης, κουλτούρας, κοινωνικού περιβάλλοντος.

Είναι δε γεγονός αναμφισβήτητο ότι ο καθένας μας, προκειμένου να επιτύχει στον επαγγελματικό τομέα κάνει θυσίες και καταβάλλει πολλές φορές υπεράνθρωπες προσπάθειες.

Για την ιερότερη όμως αποστολή της ζωής μας, επαφίεμεθα στο ένστικτό. Το ένστικτο του γονέα εμπεριέχει στοργή, αγάπη, λατρεία. Δεν εμπεριέχει γνώση. Τη στιγμή όμως της δυσκολίας ή της κρίσης στις σχέσεις με τα παιδιά μας, χρειάζεται η απαραίτητη γνώση.

Με τη σκέψη ότι πρέπει να προλαμβάνουμε και όχι να θεραπεύουμε, μπορούμε και πρέπει να αναζητήσουμε τη γνώση από τους ειδικούς. Οι συνθήκες στη ζωή μας, λόγω της ταχείας παγκοσμιοποίησης της γνώσης και της οικονομίας, διαρκώς μεταβάλλονται.

Τα σημερινά παιδιά μας δεν ξέρουμε κάτω από ποιες συνθήκες θα είναι υποχρεωμένα να εργαστούν και να ζήσουν.

Γι' αυτό πρέπει να τα βοηθήσουμε να αυξήσουν και να ισχυροποιήσουν τις σωματικές τους αντοχές, την πνευματική τους διαύγεια και τη νοοτροπία της διά βίου εκπαίδευσης.

Τρία είναι τα βασικά στάδια στις σχέσεις γονέα – παιδιού:

Της προσχολικής ηλικίας, της σχολικής ηλικίας, της εφηβικής ηλικίας. Το στάδιο της προσχολικής ηλικίας διεκδικεί το μεγαλύτερο μερίδιο στη δόμηση και διαμόρφωση σχέσεων γονέα-παιδιού. Ενστικτωδώς κάθε άτομο σε αυτή την ηλικία, έχει ανάγκη από συναισθηματική κάλυψη. Αυτή επιτυγχάνεται με τη στοργική φροντίδα των γονέων σε όλους τους τομείς των δράσεων που έχουν σχέση με τη διατροφή, την καθαριότητα, τον ύπνο. Αξίζει εδώ να αναφέρουμε ότι τα παιδιά, πριν αρχίσουν να μιλάνε, καταγράφουν οπτικά τον κόσμο γύρω τους με απόλυτη σαφήνεια αλλά και πλήρη αθωότητα. Αυτό που βλέπουν, επειδή δεν μπορούν να το σχολιάσουν λεκτικά, το περνούν μέσα στην ψυχή τους. Επομένως ο περιβάλλον κόσμος και πρώτα ο οικογενειακός καταγράφεται από τα παιδιά μας κατά τρόπο που εμείς οι γονείς δεν γνωρίζουμε. Με τη σκέψη λοιπόν ότι η καταγραφή του περιβάλλοντα κόσμου γίνεται από τα μωρά –παιδιά χωρίς σχολιασμούς και διάλογο- οι σχέσεις μας μαζί τους πρέπει να αναπτύσσονται γύρω από τρεις άξονες: σεβασμό, εκτίμηση, εμπιστοσύνη και φυσικά με περίσσια αγάπη.

Καθώς αρχίζει η λεκτική επικοινωνία και το παιδί αντιλαμβάνεται τις φράσεις και τις εκφράσεις των γονέων του, καταγράφει τις εκτιμήσεις τους για το άτομό του. Και πολλές φορές τα παιδιά είναι σε θέση να διαβάσουν τα συναισθήματά μας για κείνα.

Γι' αυτό χρειάζεται να εκφραζόμαστε με μεγάλη περίσκεψη και ευαισθησία όταν εκφραζόμαστε για τον χαρακτήρα τους και τις υπό εξέλιξη ικανότητές τους.

Έτσι το κάθε παιδί, μέσα σε ένα τέτοιο οικογενειακό περιβάλλον, καθώς μεγαλώνει και φθάνει στην ηλικία της σχολικής περιόδου είναι έτοιμο ψυχολογικά και νοητικά να προσαρμοστεί στις νέες συνθήκες της σχολικής ζωής.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ

ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Σε έρευνα που δημοσιεύτηκε πριν από αρκετά χρόνια από το Τμήμα Νηπιαγωγών του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης καταγράφηκε το εξής:

Άτομα που φοίτησαν σε σωστά οργανωμένη προσχολική αγωγή, μετά από τριάντα χρόνια έρευνας, είχαν επτά φορές περισσότερες πιθανότητες να επιτύχουν στόχους στη ζωή τους όπως σπουδές, επαγγελματική εξέλιξη, οικογενειακή δομή κτλ. και επτά φορές λιγότερες πιθανότητες να υποπέσουν σε αδίκημα του κοινού ποινικού δικαίου.

Αντίθετα άτομα που δεν φοίτησαν σε σχολεία προσχολικής αγωγής είχαν επτά φορές λιγότερες πιθανότητες να επιτύχουν στόχους στη ζωή τους και επτά φορές περισσότερες πιθανότητες να υποπέσουν σε αδίκημα του κοινού ποινικού δικαίου.

ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ – ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Έχει καταγραφεί ότι η πιο βασική αιτία που οδηγεί τα παιδιά σε παραβατική συμπεριφορά είναι το προβληματικό οικογενειακό περιβάλλον. Ένα παιδί, που δεν στηρίζεται από την οικογενειακή στοργή και δεν υπηρετούνται οι βασικές του ανάγκες, αισθάνεται συναισθηματική ανασφάλεια.

Το συναισθηματικά ανασφαλές άτομο, κυρίως το παιδί, λειτουργεί με δυσπιστία και επιφύλαξη και συχνά οδηγείται σε ρήξη των σχέσεών του με τους συνανθρώπους του.

Ως μαθητής επίσης έχει ασυνέπεια στις υποχρεώσεις του, γεγονός το οποίο προκαλεί την υποτίμησή του από τους συμμαθητές του και την επικριτική του αξιολόγηση από τους δασκάλους του. Κάτω από αυτές τις συνθήκες φοίτησης συχνά οδηγείται σε παραβατική συμπεριφορά η οποία εκδηλώνεται με κλοπή ξένων πραγμάτων, με καταστροφή αντικειμένων, με επιθετικότητα προς τους συμμαθητές του και με ασέβεια προς τους δασκάλους του.

Για να προληφθεί η συμπεριφορά αυτή και να ανακοπεί η πορεία προς την παρανομία και την ενδεχόμενη εγκληματικότητα, ο εκπαιδευτικός μπορεί να λειτουργήσει καθοριστικά και αποτελεσματικά.

Στο ξεκίνημα κάθε νέας σχολικής χρονιάς, κάθε εκπαιδευτικός και κυρίως όσοι διδάσκουν σε μαθητές ηλικίας από 12-13 χρόνων και πάνω, πρέπει να προσπαθήσει να γνωριστεί με κάθε μαθητή ξεχωριστά και εξατομικευμένα και να δημιουργήσει σχέση αμοιβαίου σεβασμού, εκτίμησης, εμπιστοσύνης. Να σταθεί ιδιαίτερα στους μαθητές που έχουν οικογενειακά προβλήματα και να προσπαθήσει να καλύψει έστω και ένα μέρος της συναισθηματικής ανασφάλειας. Με αυτό τον τρόπο ο κάθε μαθητής παρουσιάζεται βελτιωμένος και ως προς τις υποχρεώσεις του και ως προς τη συμπεριφορά του.

Όταν σε παγκόσμιο επίπεδο έγινε έκρηξη της παιδικής εγκληματικότητας, οι ειδικοί προσπάθησαν με έρευνα να προσδιορίσουν τις αιτίες της πρόκλησής της. Πρώτη και καθοριστική αιτία ήταν η προβληματική οικογένεια. Το σχολείο δεν μπόρεσε να λειτουργήσει ανασταλτικά γιατί λειτουργούσε αυταρχικά και σχεδόν επιδείκνυε τη συναισθηματική ανασφάλεια των παιδιών με τιμωρίες και διαπόμπευση.

Μαθητές που προέρχονταν από παρόμοιες οικογένειες και φοίτησαν σε σχολεία ουμανιστικής παιδείας, στηρίχτηκαν ψυχολογικά και συναισθηματικά και κατάφεραν να έχουν ακαδημαϊκή εξέλιξη.

Γενικά τα σχολεία πρέπει να προσφέρουν στα παιδιά την ευκαιρία (και να τα προωθούν) να αξιοποιούν τον ελεύθερο χρόνο τους. Με απογευματινά προγράμματα –αθλητισμός, μουσική, ενισχυτική διδασκαλία–, με εκδρομές εκπαιδευτικού και ψυχαγωγικού χαρακτήρα (μονοήμερες, διήμερες) τα Σαββατοκύριακα. Το σχολείο πρέπει να δίνει στα παιδιά την ευκαιρία να ανακαλύψουν τα ενδιαφέροντα και τα ταλέντα τους και να τα αξιοποιήσουν. Να δίνει την ευκαιρία στα παιδιά να βρουν διεξόδους μέσα από παραγωγικές, ομαδικές, ψυχαγωγικές δραστηριότητες.

Επίσης, θα ήταν πολύ ευεργετικές οι επιδράσεις, αν μπορούσαν να λειτουργούν προγράμματα κοινωνικής δράσης τα οποία έχουν σχέση με τον εθελοντισμό, τη φιλανθρωπία, το φυσικό περιβάλλον κτλ.

Το σχολείο πρέπει να αποτελεί –μαζί με τους γονείς, αλλά ακόμα και χωρίς αυτούς σε ακραίες περιπτώσεις– μια δεύτερη οικογένεια η οποία θα καλύπτει το παιδί συναισθηματικά, ψυχολογικά, εκπαιδευτικά.

ΠΩΣ ΝΑ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΣΟΥΜΕ
ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ ΜΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΕΙΛΗ
ΠΟΥ ΛΕΓΕΤΑΙ ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

Δημήτρης Αβραμόπουλος

Αθανάσιος Μανώλης

Γεώργιος Στεργίου

Προγράμματα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης σε θέματα πρόληψης

Δημήτρης Αβραμόπουλος

Υπουργός Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης

[Απόσπασμα της ομιλίας του κ. Δημήτρη Αβραμόπουλου]

Βλέπουμε όλο και περισσότερο τα παιδιά μας να υιοθετούν τον δυτικό τρόπο ζωής, να αφήνουν στην άκρη την παραδοσιακή κουζίνα, η οποία δεν τους είναι και πολύ αρεστή, και σε αυτό να συνηγορούν και οι οικογένειές τους. Σήμερα χτίζουμε, ωστόσο, την κοινωνία του αύριο και μέσα από τις δομές της κοινωνικής αρχιτεκτονικής θα δούμε να δοκιμάζεται στα ασφαλιστικά ταμεία η οικονομία της χώρας.

Απ' όλες τις πλευρές, λοιπόν, πρέπει να λάβουμε μέτρα, δίνοντας προτεραιότητα στην υγεία του νέου ανθρώπου. Ενημέρωση, πρόληψη και άσκηση, όλα αυτά είναι ευθύνη της πολιτείας, η οποία μπορεί να στείλει το μήνυμα μέσα από τα ολοκληρωμένα προγράμματά της. Το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, θέλω να γνωρίζετε, ότι έχει αναλάβει αυτή την ευθύνη με πραγματικά μεγάλη ευαισθησία.

Την ίδια στιγμή, όλο και περισσότερο, προωθείται το εθελοντικό κίνημα στη χώρα. Ανέφερα ότι οι μη κυβερνητικές οργανώσεις και οι εθελοντικοί οργανισμοί, πολύ πιο μπροστά ευρισκόμενες και ευρισκόμενοι από την ίδια

την πολιτεία, έχουν δραστηριοποιηθεί σε αυτό τον τομέα. Ο τομέας λοιπόν της κοινωνικής αλληλεγγύης, του δεύτερου συνθετικού της επωνυμίας αυτού του Υπουργείου αναβαθμίζεται.

Θα έχετε, πιθανόν, πληροφορηθεί ήδη για τα ολοκληρωμένα προγράμματα που έχουν σκοπό να ενδυναμώσουν την κοινωνική συνοχή. Κοινωνία, πολιτεία, μη κυβερνητικοί οργανισμοί, εθελοντικό κίνημα, όλοι μαζί πλέον μπορούμε να διαμορφώσουμε ένα επιθετικό μέτωπο ενάντια σε κάθε απειλή της υγείας μας.

Όλ' αυτά που προσπαθώ να σας περιγράψω με λίγα λόγια είναι βαθύτατα πολιτικό ζήτημα κι έχει να κάνει με όλους εμάς, που κατά καιρούς αναλαμβάνουμε τη μεγάλη ευθύνη ν' ανοίξουμε δρόμους στην κοινωνία ώστε αυτή να προχωρήσει μπροστά. Κι όπως ανέφερα, πρωτίτερα, και το επαναλαμβάνω με την ευκαιρία αυτής της συγκέντρωσης, και πρέπει να περάσει στη συνείδηση της ελληνικής κοινωνίας, η υπόθεση της υγείας είναι πέραν και πάνω από οτιδήποτε μπορεί να επιβάλει πολιτικά χρονοδιαγράμματα. Ανεξάρτητα με το αν αυτά έχουν να κάνουν με τη διάρκεια μιας κυβέρνησης ή με τη συμβατική υποχρέωσή της να υιοθετήσει και να στηρίξει την κοινοτική πολιτική.

Εμείς, εμβαθύνοντας και διευρύνοντας τις δράσεις μας στον τομέα της πρόληψης, προβήκαμε, προ ημερών, στη σύναψη ενός πρωτοκόλλου συνεργασίας με το διαδημοτικό δίκτυο δομών υγείας, που συναπαρτίζεται, όπως είναι ίσως γνωστό, από 40 δήμους και κοινότητες, με κύριο σκοπό την ανάπτυξη συνεργιών ανάμεσα στο Υπουργείο Υγείας και την Τοπική Αυτοδιοίκηση σε θέματα πρόληψης.

Και τούτο το τελευταίο έχει σημασία, διότι όλα όσα σας προανέφερα, εάν δεν περάσουν μέσα από τις συντεταγμένες δομές της πολιτείας και δεν φτάσουν στον πολίτη, είτε μέσω των ΜΜΕ, είτε μέσω των σχηματισμών των πιο κοντινών στον πολίτη, που είναι οι δήμοι και οι κοινότητες, τότε δεν θα μπορούσαμε να φέρουμε τα αποτελέσματα στα οποία στοχεύουμε. Γι' αυτό είπα ότι αυτές οι ευθύνες αρθρώνονται, αναπτύσσονται οριζόντια και κάθετα στο σύνολο των δομών της κοινωνίας μας.

Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, με την καίρια επιλογή αυτών των θεματικών συζητήσεων, συμβάλλει στην αξιοποίηση των δυνατοτήτων και των ευκολιών

που η σύγχρονη τεχνολογία μάς προσφέρει, ενώ περιορίζει συνάμα, με την ενημέρωση που παρέχει, τις αρνητικές συνέπειες τις οποίες ο σύγχρονος τρόπος ζωής μπορεί να προκαλέσει.

Σε καμία περίπτωση δεν είμαστε εναντίον, γιατί αυτό θα ήταν δημοσκοπικό, του προτύπου ζωής που έχει κατακτήσει ο άνθρωπος με πολλές δυσκολίες και μέσα από πολλές περιπέτειες. Πρέπει, εξάλλου, να είμαστε ευγνώμονες στην Ιστορία ως γενιά, γιατί είμαστε ίσως η μοναδική εξαίρεση για τους λίγο παλαιότερους από μας που βρίσκονται σε αυτή την αίθουσα, που δεν ζήσαμε ποτέ τον πόλεμο, δεν ζήσαμε ποτέ την καταστροφή, ίσως η μοναδική γενιά στην ιστορία του ανθρώπινου γένους.

Παράλληλα, αναπτύχθηκαν με πολύ γρήγορους ρυθμούς οι νέες τεχνολογίες, οι τρόποι επικοινωνίας. Ζούμε μια επαναστατική περίοδο, αυτή όμως έχει προκαλέσει μια διαταραχή στη σχέση μας με τη φύση, με το περιβάλλον, με τον τρόπο που μεγάλωσαν γενεές γενεών στο παρελθόν. Αρνηθήκαμε έναν ιδιότυπο τρόπο ζωής που μας έδινε μέχρι πριν από λίγα χρόνια ξεχωριστή θέση σε παγκόσμια κλίμακα ως προς τη μακροζωία. Ήμαστε τρίτοι, νομίζω, πριν από 10 χρόνια ή μάλλον ήμαστε πρώτοι και γίναμε τρίτοι, που σημαίνει ότι αν δεν λάβουμε τα μέτρα μας, αν δεν γυρίσουμε πάλι σε αυτό τον δικό μας ξεχωριστό ποιοτικό τρόπο ζωής, εάν δεν παρέμβουμε στον τρόπο λειτουργίας του συστήματος, αν δεν απομονώσουμε όλες αυτές τις νέες συνήθειες που μας έρχονται, φοβούμαι ότι τα προβλήματα που η συνάντηση αυτή καλείται να συζητήσει όλο και θα διογκώνονται.

Γι' αυτό, λοιπόν, είπα πριν ότι η ευθύνη της πολιτείας είναι μεγάλη, το ζήτημα είναι βαθύτατα πολιτικό. Είναι, όμως, μεγάλη και η ευθύνη όλων, όσοι βρίσκονται στην πρώτη γραμμή της προσπάθειας να ενημερωθεί ο κόσμος και να χαραχθούν να υιοθετηθούν πολιτικές αντιμετώπισης προληπτικά αυτών των μεγάλων προβλημάτων και για την κοινωνία και για την οικονομία της χώρας.

Με αυτές λοιπόν τις σκέψεις και με τη διαβεβαίωση ότι η πολιτεία θα κάνει τη δουλειά της, γιατί μπορεί να είμαι υπουργός της σημερινής κυβέρνησης η οποία πράγματι, με πολλή ευαισθησία, προωθεί αυτά τα προγράμματα, αλλά δεν παύω να είμαι και θεσμικός εκπρόσωπος της πολιτείας στη διαχρονική της

εξέλιξη, στην οποία, όπως είπα και πριν και θα ήθελα να σημειωθεί, όλοι πριν από μας και οι άλλοι που θα ακολουθήσουν θα συνεχίσουν με την ίδια υπευθυνότητα να υπηρετούν τη μεγάλη υπόθεση της υγείας.

Κυρίες και κύριοι, δεν θα ήθελα να σας κουράσω άλλο, εύχομαι αυτή η συζήτηση να ολοκληρωθεί με χρήσιμα συμπεράσματα, τα οποία κι εμείς περιμένουμε με ενδιαφέρον στο Υπουργείο μας. Θα ήθελα να διαβεβαιώσω το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών ότι θα είμαστε πάντοτε κοντά του, στηρίζοντας τις πρωτοβουλίες και τα προγράμματά του, γιατί ανέκαθεν πιστεύουμε ότι τέτοιου είδους θέσεις και προγράμματα βοηθούν την κοινωνία, τον τόπο, την οικονομία, τον Έλληνα πολίτη στη διαρκή του αναζήτηση καλύτερων ποιοτικών συνθηκών ζωής.

Στεφανιαία νόσος: Σύγχρονη διάγνωση - θεραπευτική αντιμετώπιση

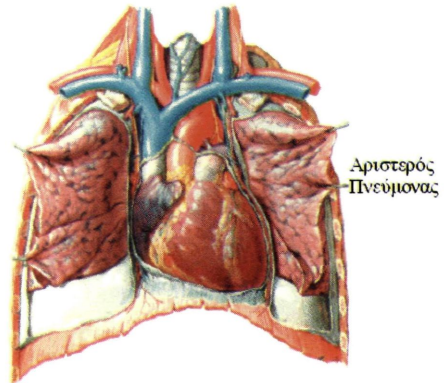
Αθανάσιος Μανώλης

*Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Ασκληπείου Βούλας,
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Emory University, Ατλάντα, ΗΠΑ*

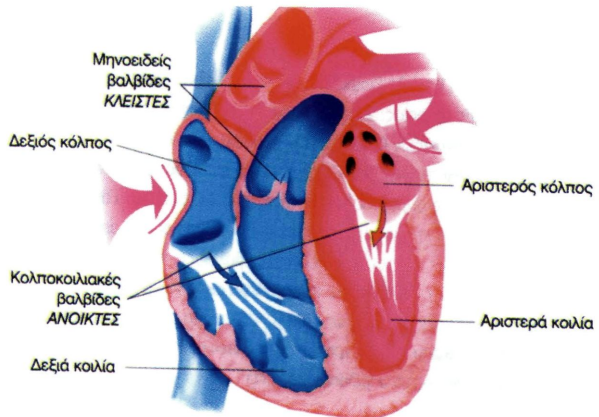
Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), το φάσμα δηλαδή των συμπτωμάτων και των νοσημάτων που οφείλονται σε βλάβες των στεφανιαίων αγγείων (εικόνες 1 και 2), των αρτηριών δηλαδή που παρέχουν αίμα στην καρδιά, αποτελεί πραγματική μάστιγα. Είναι η πρώτη αιτία θανάτου (ένας στους πέντε θανάτους) στον ανεπτυγμένο κόσμο, ευθύνεται για το 54% των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο, ενώ η πιθανότητα για ύπαρξη στεφανιαίας νόσου με συμπτώματα στη διάρκεια της ζωής μετά τα 40, είναι 49% για τους άνδρες και 32% για τις γυναίκες. Αναμένεται αύξηση δε των παραπάνω αριθμών στην επόμενη δεκαετία, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης της συχνότητας της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη, του μεταβολικού συνδρόμου και της υψηλότερης συχνότητας των παραγόντων κινδύνου στις νεότερες γενιές. Υπολογίζεται ότι το έτος 2020 οι θάνατοι από ΣΝ θα είναι 11,1 εκατομμύρια παγκοσμίως συγκρινόμενοι με τα 7,1 εκατομμύρια το 2002.

Η συντριπτικά συχνότερη αιτία στεφανιαίας νόσου είναι η αθηρωματική νόσος των στεφανιαίων αγγείων. Η στένωση (άλλοτε άλλου βαθμού) των

ΚΑΡΔΙΑ

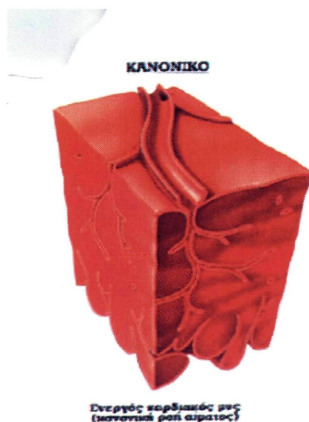
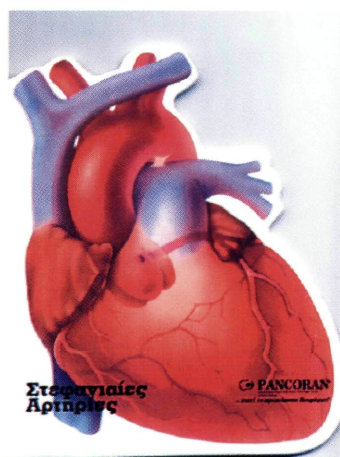


Εικόνα 1.

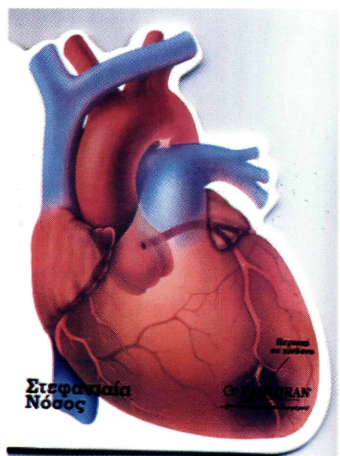


Εικόνα 2.

αγγείων μπορεί να δώσει συμπτώματα κατά την καταπόνηση του οργανισμού, σωματική ή ψυχική, λόγω της έλλειψης αίματος στην καρδιά, δηλαδή λόγω ισχαιμίας και μιλάμε τότε για τη σπηθάγχη προσπάθειας (εικόνες 3 και 4). Υπάρχουν όμως περιπτώσεις, (καθώς η διαδικασία της αύξησης μια αθηρωματικής πλάκας δεν οδεύει με βαθμιαία βήματα, αλλά και με θορυβώδη άλματα) που μια προϋπάρχουσα στένωση μπορεί να αποτελέσει τον καμβά για πλήρη, ή σχεδόν πλήρη, απόφραξη του αγγείου με δημιουργία θρόμβου και τότε μιλάμε για πραγματικά επείγουσες καταστάσεις, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα που



Εικόνα 3.



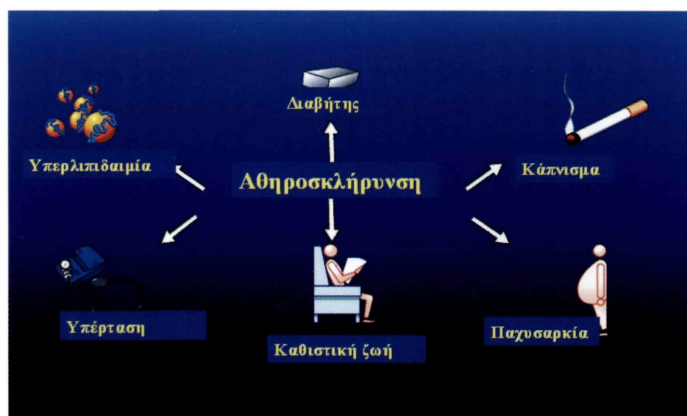
Εικόνα 4.

περιλαμβάνουν την ασταθή στηθάγχη και τα εμφράγματα του μυοκαρδίου. Στο έμφραγμα νεκρώνεται μια περιοχή της καρδιάς από έλλειψη αίματος. Άμεσες ή αψότερες συνέπειες της στεφανιαίας νόσου, μπορούν να είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και ο αιφνίδιος θάνατος.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την αθηρωμάτωση (τη συσσώρευση λίπους στο αγγειακό τοίχωμα και τη στένωση των αγγείων) είναι πολλοί, κάποι-οι από τους οποίους τροποποιούνται με κατάλληλες παρεμβάσεις και άλλοι, που είναι μη τροποποιήσιμοι. Στους τελευταίους ανήκει η ηλικία, το φύλο και

το κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Αντίθετα, παράγοντες όπως το κάπνισμα, οι υψηλές τιμές χοληστερόλης στο αίμα, η αρτηριακή υπέρταση, η απουσία φυσικής δραστηριότητας, το αυξημένο σωματικό βάρος και η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το στρες μπορούν να τροποποιηθούν με κατάλληλες παρεμβάσεις (εικόνα 5).

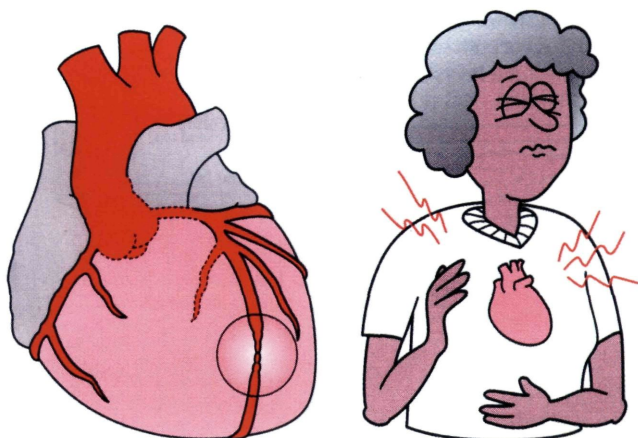
ΑΙΤΙΕΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ



Εικόνα 5.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Υπάρχουν περιπτώσεις που τα συμπτώματα είναι εντελώς τυπικά και άλλες όπου υπάρχει δυσκολία, ακόμα και σε έμπειρους καρδιολόγους, να τα αποδώσουν στη ΣΝ. Συμφιγκτικός πόνος ή αίσθημα πίεσης πίσω από το στέρνο ή στο πάνω μέρος της κοιλιάς που διαρκεί αρκετά λεπτά και είτε υφίσταται με το σταμάτημα της σωματικής δραστηριότητας (στηθάγχη προσπάθειας) είτε συνεχίζει πάνω από 15-20 λεπτά (οξεία στεφανιαία σύνδρομο) πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση ιατρικής βοήθειας στο εφημερεύον νοσοκομείο. Μπορεί να συνοδεύεται από πόνο ή δυσφορία στα άνω άκρα, την πλάτη, τον τράχηλο, το σαγόνι, αλλά και από κρύο ιδρώτα και ναυτία (εικόνα 6). Η άμεση παροχή ιατρικής βοήθειας σε τέτοιες περιπτώσεις είναι επιβεβλημένη καθώς στην περίπτωση εμφράγματος κάθε λεπτό μετράει, για να σωθεί από τη νέκρωση το κομμάτι εκείνο της καρδιάς που βρίσκεται σε κίνδυνο.

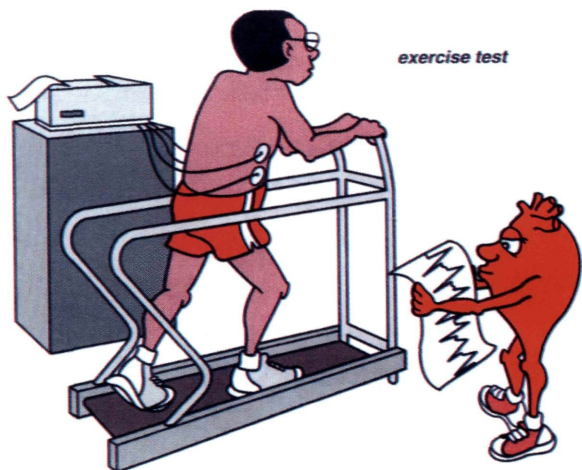


Εικόνα 6

Σε περίπτωση εμφράγματος το ιστορικό των συμπτωμάτων και εξετάσεις όπως το απλό ηλεκτροκαρδιογράφημα, το υπερηχογράφημα καρδιάς, η ακτινογραφία θώρακος και οι εξετάσεις αίματος που αποκαλύπτουν τη νέκρωση ενός κομματιού του καρδιακού μυός μπορούν να οδηγήσουν στη διάγνωση την αξιολόγηση της βαρύτητας της και στην άμεση έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Σε μια τέτοια περίπτωση ο ασθενής πρέπει να νοσηλεύεται για κάποιες μέρες σε κατάλληλα εξοπλισμένους χώρους, τις στεφανιαίες μονάδες, όπου με κατάλληλα μηχανήματα και εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό, αφενός εφαρμόζονται οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, αφετέρου παρακολουθούνται καθ' όλο το εικοσιτετράωρο το καρδιογράφημα, η πίεση και άλλες παράμετροι της καλής λειτουργίας του οργανισμού καθώς δεν είναι σπάνιες επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές.

Στην περίπτωση της στηθάγχης προσπάθειας πέρα από το ιστορικό, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το υπερηχογράφημα καρδιάς, έχουν θέση και ειδικότερες εξετάσεις (δοκιμασίες φόρτισης) που σαν σκοπό έχουν να κάνουν την καρδιά να λειτουργήσει υπό συνθήκες αυξημένων απαιτήσεων και στοχεύουν είτε στο να αναπαραγάγουν τα συμπτώματα, είτε και πιο συχνά, να δώσουν ηλεκτροκαρδιογραφικές ή απεικονιστικές ενδείξεις για την ύπαρξη και τη βαρύτητα της ΣΝ. Συγκεκριμένα:

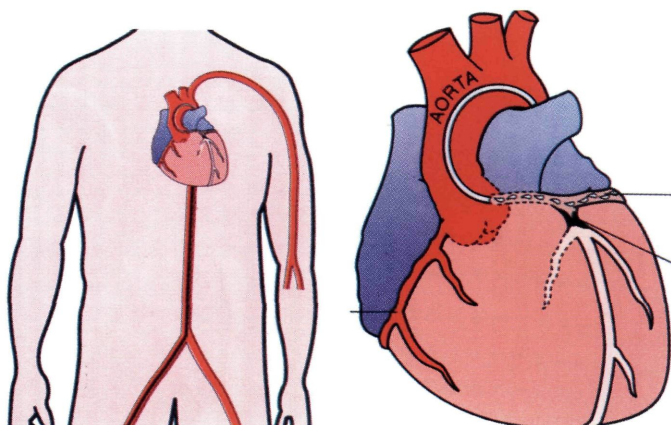
1. Η δοκιμασία κόπωσης: η πιο απλή και εύκολα διαθέσιμη μέθοδος. Ο ασθενής περπατά ή τρέχει σε κυλιόμενο τάπητα, ή κάνει ποδήλατο, με ταυτόχρονη παρακολούθηση του καρδιογραφήματος και της αρτηριακής πίεσης (εικόνα 7).
2. Το σπινθηρογράφημα καρδιάς: μετά από κόπωση όπως παραπάνω ή για όσους δεν μπορούν μετά από χορήγηση φαρμάκου που μιμείται τις συνθήκες κόπωσης στην καρδιά, χορηγείται από τη φλέβα ραδιενεργό φάρμακο (εξαιρετικά χαμηλή δόση ακτινοβολίας) και με τη βοήθειά του λαμβάνονται εικόνες που επιτρέπουν να δούμε τις περιοχές της καρδιάς που ισχαιμούν.
3. Η υπερηχογραφική δοκιμασία φόρτισης (Stress Echo): Πρίν και μετά από φυσική ή συνηθέστερα πριν, κατά και μετά φαρμακευτική κόπωση, γίνεται υπερηχογράφημα στην καρδιά που μας δίνει με ακρίβεια τις περιοχές που υπολείπονται σε αιμάτωση αλλά και άλλες λειτουργικές συνέπειες της έλλειψης αίματος.
4. Η δοκιμασία φόρτισης σε μαγνητικό τομογράφο (Stress MRI): Ακόμα όχι τόσο διαδεδομένη στη χώρα μας. Με φαρμακευτική κόπωση της καρδιάς γίνεται απεικόνιση που δίνει εξαιρετικής ποιότητας εικόνες του καρδιακού μυός και της κίνησής του. Μπορεί να συνδυαστεί με αναίμακτη απεικόνιση των πρώτων τμημάτων των στεφανιαίων αγγείων ώστε να αποκαλυφθούν οι πιο επικίνδυνες από τις στενώσεις που προκαλούν ισχαιμία.



Εικόνα 7.

Η απευθείας απεικόνιση των στενώσεων που προκαλούν τη στηθάγχη, ή των βλαβών που προκάλεσαν ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, είναι δυνατή με την αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών, τη γνωστή στεφανιογραφία (εικόνα 8). Είναι μέθοδος με πολύ μικρό αλλά υπαρκτό κίνδυνο επιπλοκών και γι αυτό θα πρέπει να γίνεται σε όσους ασθενείς το προσδοκώμενο όφελος από την εξέταση, είναι μεγαλύτερο από τους κινδύνους. Με ειδικούς λεπτούς καθετήρες που εισάγονται από μία αρτηρία του ποδιού ή του χεριού, χορηγείται από εξειδικευμένους καρδιολόγους σκιαγραφικό φάρμακο μέσα στις στεφανιαίες αρτηρίες, οι οποίες απεικονίζονται με ειδικό μηχάνημα ακτινοσκόπησης σε οργανωμένα αιμοδυναμικά εργαστήρια. Παραμένει η χρυσή μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων και παρέχει την δυνατότητα για επιτόπου αντιμετώπιση και θεραπεία σημαντικού αριθμού βλαβών τους, με την αγγειοπλαστική όπως θα δούμε παρακάτω.

Γίνεται τελευταία συζήτηση για την στεφανιογραφία χωρίς καθετήρες, με χορήγηση σκιαγραφικού φαρμάκου από τη φλέβα και απεικόνιση των στεφανιαίων σε ειδικούς αξονικούς τομογράφους. Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει το πλεονέκτημα του ότι έχει λιγότερους κινδύνους από την κλασική στεφανιογραφία, αλλά από την άλλη μεριά, η ποιότητα της απεικόνισης υπολείπεται και αφετέρου δεν επιτρέπει την στον αυτό χρόνο θεραπευτική αντιμετώπιση των βλαβών των αγγείων.

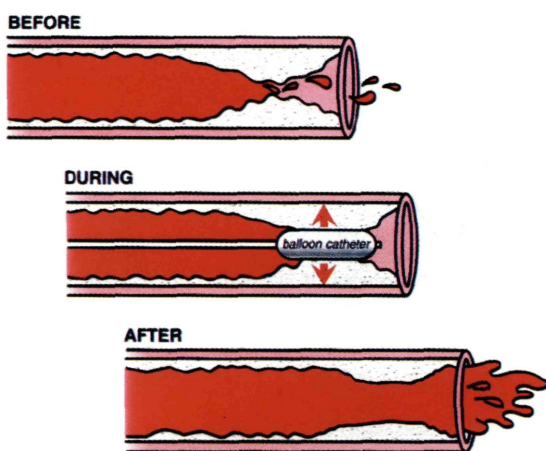


Εικόνα 8.

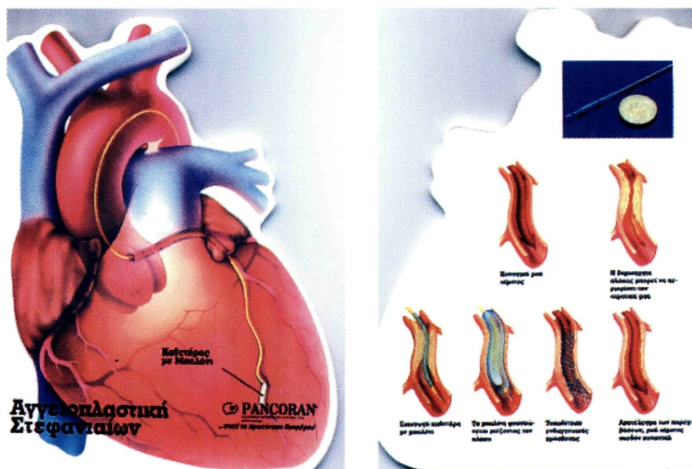
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην περίπτωση εμφράγματος η άμεση προσέλευση του ασθενή στο νοσοκομείο με ασθενοφόρο (20% πεθαίνουν πριν την έλευση στο νοσοκομείο) είναι η πιο βασική στρατηγική για να σωθεί το δυνατόν μεγαλύτερο κομμάτι μυοκαρδίου. Εκεί θα εφαρμοστούν ειδικές θεραπείες που έχουν σα στόχο να ανοιχτεί το αγγείο που έχει αποφραχτεί είτε με χορήγηση ειδικών φαρμάκων, είτε μέσα στο αιμοδυναμικό εργαστήριο μετά από επείγουσα στεφανιογραφία με αγγειοπλαστική (εικόνες 9, 10 και 11). Θα χορηγηθούν επίσης φάρμακα που έχουν σα στόχο να αποτρέψουν το επανέμφραγμα ή την επέκταση του ήδη υπάρχοντος, λειτουργώντας ενάντια στους μηχανισμούς πήξης του αίματος, φάρμακα που βοηθούν την καρδιά να μειώσει τις απαιτήσεις της σε αίμα, φάρμακα που θα διορθώσουν κάποιους από τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου και άλλα που θα σταματήσουν τον πόνο του ασθενούς. Στην περίπτωση της στηθάγχης προσπάθειας θα δοθούν φάρμακα που θα αποτρέψουν την γένεση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, θα ανακουφίσουν τον ασθενή από τα συμπτώματα του και θα στραφούν ενάντια στους παράγοντες κινδύνου.

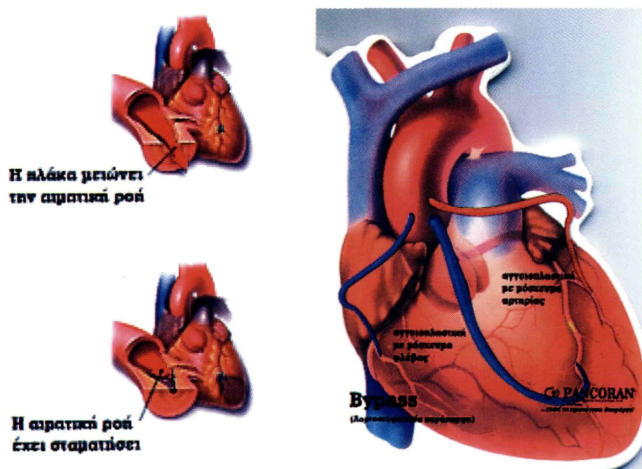
Πέρα όμως από τη φαρμακευτική, υπάρχει και επεμβατική θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς που κρίνεται σκόπιμο και απαραίτητο (πάντα βέβαια σε συνδυασμό με φάρμακα).



Εικόνα 9.



Εικόνα 10.



Εικόνα 11.

Η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών, το γνωστό μπαλονάκι, γίνεται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο με τον ασθενή ξύπνιο και σε άμεση συνεργασία με τον θεράποντα επεμβατικό καρδιολόγο, συχνά αμέσως μετά τη διαγνωστική στεφανιογραφία. Μέσα από παρόμοιους καθετήρες με αυτούς που γίνεται η διαγνωστική στεφανιογραφία, ειδικά μπαλονάκια φουσκώνονται στο σημείο της στένωσης διανοίγοντας το αγγείο. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων στο ίδιο σημείο τοποθετείται ένα είδος μεταλλικού ελατηρίου (ενδοπρό-

θεση, stent) που αποτρέπει την επαναστένωση του αγγείου. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν stents που στη βαθμιαία εκλύουν και ειδικές φαρμακευτικές ουσίες που σκοπό έχουν την αποτροπή της επαναστένωσης του αγγείου.

Η αγγειοπλαστική δίνει λύση ανακούφισης από τα συμπτώματα στους πάσχοντες από σπληνική προσπάθειας που διαθέτουν κατάλληλο αριθμό και ανατομία των στεφανιαίων βλαβών τους. Επίσης είναι μέθοδος εκλογής για την διάνοιξη της υπεύθυνης βλάβης στο αγγείο που προκάλεσε ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Ο ασθενής μπορεί να περπατήσει και σε κάποιες περιπτώσεις ακόμα και να επιστρέψει στο σπίτι του την επόμενη μέρα της επέμβασης.

Δεν είναι όμως όλοι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο κατάλληλοι για διενέργεια αγγειοπλαστικής στις στεφανιαίες τους αρτηρίες. Έτσι όταν είναι απαραίτητο να ακολουθηθεί επεμβατική θεραπεία, τη λύση μπορεί να τη δώσει η επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, το γνωστό By Pass. Σε αυτή, εμφυτεύονται αγγειακά μοσχεύματα που προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή, στα στεφανιαία του αγγεία, σε σημεία πιο περιφερικά από αυτά των στενώσεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις για να γίνει αυτό είναι απαραίτητο να σταματήσει η λειτουργία της καρδιάς κατά τη διάρκεια της επέμβασης, οπότε το ρόλο της διατήρησης της κυκλοφορίας και της οξυγόνωσης του αίματος αναλαμβάνει ειδικό μηχάνημα εξωσωματικής κυκλοφορίας. Μετά την ολοκλήρωση της παράκαμψης η καρδιά επανατίθεται σε λειτουργία και ο ασθενής οδηγείται για λίγες μέρες σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

Τα τελευταία χρόνια έχουν συντελεστεί μείζονες πρόοδοι τόσο στη διάγνωση όσο και στη φαρμακευτική και επεμβατική θεραπεία της ΣΝ. Το μέλλον σίγουρα υπόσχεται πολλά, καθώς κατανοούμε καλύτερα τη φύση της νόσου και αντίστοιχα αναπτύσσονται νέες στρατηγικές αντιμετώπισης. Βασικό όμως καθήκον και μέλημα των ιατρών, του κεντρικού σχεδιασμού για την αγωγή υγείας και του ίδιου του πληθυσμού, πρέπει να παραμένει η πρόληψη με την αυστηρή αντιμετώπιση τουλάχιστον εκείνων των παραγόντων κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν.

Υπέρταση: μύθοι και αλήθειες

Γεώργιος Στεργίου

*Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Κέντρο Υπέρτασης,
Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Σωτηρία*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Στις αναπτυγμένες χώρες τα λεγόμενα καρδιαγγειακά επεισόδια (κυρίως έμφραγμα και εγκεφαλικό επεισόδιο), ευθύνονται για περίπου τους μισούς θανάτους στους ενήλικους. Ειδικότερα σε άτομα πάνω από 40 ετών, το έμφραγμα και το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι τα δύο συχνότερα αίτια σοβαρής αναπηρίας. Πολλά από τα επεισόδια αυτά μπορούν να προληφθούν.
- Η υπέρταση είναι ένας από τους σημαντικότερους και τους συχνότερους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για εγκεφαλικό επεισόδιο όσο και για έμφραγμα. Αν και τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, το πρόβλημα παραμένει σοβαρό επειδή στα περισσότερα υπερτασικά άτομα δεν επιτυγχάνεται καλή ρύθμιση της πίεσης. Στη χώρα μας λιγότεροι από το 25% των υπερτασικών είναι καλά ρυθμισμένοι.
- Δυστυχώς στο κοινό επικρατούν λανθασμένες αντιλήψεις για την υπέρταση, οι οποίες ευθύνονται, εν μέρει, για την ανεπαρκή ρύθμισή της και κατά συνέπεια τη μειωμένη προστασία από τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

- Η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης (ΕΕΜΥ) εργάζεται συστηματικά από το 1988 για την ενημέρωση των γιατρών στις σύγχρονες αντιλήψεις για την υπέρταση και την αντιμετώπισή της. Κύρια δραστηριότητα της ΕΕΜΥ είναι τα ετήσια σεμινάρια (ένα Σάββατο κάθε μήνα, 6 φορές τον χρόνο) για παθολόγους, καρδιολόγους, νεφρολόγους, γενικούς γιατρούς, κ.λπ. Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί 17 ετήσιες σειρές σεμιναρίων, αλλά και πολλές άλλες εκπαιδευτικές συναντήσεις. Το πρόγραμμα όλων των σεμιναρίων υπάρχει στο διαδίκτυο στην ιστοσελίδα της ΕΕΜΥ στη διεύθυνση www.hypertension.gr.
- Το 2005 η ΕΕΜΥ συνέταξε πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης για γιατρούς. Οι οδηγίες δημοσιεύθηκαν στο περιοδικό *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* (2005, τόμος 22, τεύχος 1, σελ. 10-22) και κυκλοφόρησαν σε 20.000 αντίτυπα. Είναι, επίσης, διαθέσιμες σε ηλεκτρονική μορφή στο διαδίκτυο, στην ιστοσελίδα της ΕΕΜΥ, στη διεύθυνση www.hypertension.gr.
- Οι «Πρακτικές Ερωτήσεις και Απαντήσεις για την Υπέρταση» της ΕΕΜΥ απευθύνονται σε όσους επιθυμούν να αποκτήσουν τις βασικές γνώσεις για τη σημασία της υπέρτασης, την αποτελεσματική αντιμετώπισή της και τελικά τη μεγαλύτερη προστασία από τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Οι πληροφορίες παρουσιάζονται με πρακτικό τρόπο σε μορφή ερωτοαπαντήσεων, ώστε ο αναγνώστης να μπορεί εύκολα να ανατρέξει σε κάθε θέμα για την υπέρταση ή τη χοληστερίνη που τον απασχολεί.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΤΙ Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ;

- Αρτηριακή πίεση είναι η πίεση που ασκεί το αίμα στο εσωτερικό τοίχωμα των μεγάλων αρτηριών του σώματος που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά σε όλα τα όργανα του σώματος.
- Υπέρταση σημαίνει ότι η αρτηριακή πίεση είναι σταθερά αυξημένη πάνω από τα φυσιολογικά όρια.

ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΗ ΕΙΝΑΙ Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ;

- Έρευνες σε διάφορες αναπτυγμένες χώρες στην Ευρώπη ανάμεσά τους και στην Ελλάδα, τις ΗΠΑ, τον Καναδά, την Αυστραλία, κ.λπ., έχουν δείξει ότι περίπου ένας στους τέσσερις ενήλικους (25%) εμφανίζει υπέρταση. Υπολογίζεται ότι στη χώρα μας τα υπέρτασικά άτομα ίσως πλησιάζουν τα 2.000.000.
- Η πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης αυξάνει με την ηλικία. Στους ηλικιωμένους (μετά τα 65 έτη) ένας στους δύο είναι υπέρτασικός.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΚΑΙ ΤΙ Η ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ;

- Η αρτηριακή πίεση καταγράφεται με δύο αριθμούς, π.χ. 150/95. Ο μεγαλύτερος αριθμός είναι η «συστολική» πίεση που είναι γνωστή ως «μεγάλη» πίεση και ο μικρότερος η «διαστολική» ή «μικρή» πίεση. Συστολική είναι η πίεση που ασκείται στις αρτηρίες όταν η καρδιά συσπάται για να προωθήσει το αίμα μέσω των αρτηριών προς τα όργανα του σώματος και διαστολική όταν η καρδιά χαλαρώνει για να δεχθεί νέο αίμα.
- Η αρτηριακή πίεση μετριέται σε χιλιοστά στήλης υδραργύρου (mmHg). Γι' αυτό από τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα καταγράφεται π.χ. ως 140/90 mmHg (αντί για 14/9, που συνηθίζεται να αναφέρεται από το κοινό).
- Η αρτηριακή πίεση εξαρτάται από τη δύναμη με την οποία η καρδιά ωθεί το αίμα και από την αντίσταση που προβάλλουν σ' αυτή την προώθηση οι μικρές αρτηρίες. Στους νέους υπέρτασικούς είναι συνήθως ισχυρότερη η δύναμη ώθησης του αίματος από την καρδιά, ενώ στους μεγαλύτερους είναι αυξημένη η αντίσταση των αρτηριών στη ροή του αίματος. Στους ηλικιωμένους υπάρχει συχνά αυξημένη συστολική πίεση με φυσιολογική ή χαμηλή τη διαστολική. Η υπέρταση αυτή, που λέγεται «μεμονωμένη συστολική» υπέρταση, είναι εξίσου επικίνδυνη ή και περισσότερο επικίνδυνη από τη διαστολική υπέρταση ή τη συστολική και διαστολική υπέρταση και οφείλεται στη σκλήρυνση των τοιχωμάτων των μεγάλων αρτηριών.

ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ;

- Στην πλειονότητά τους (95%) οι υπερτασικοί εμφανίζουν τη λεγόμενη «ιδιοπαθή» υπέρταση. Πρόκειται για υπέρταση ουσιαστικά άγνωστης αιτίας που έχει σχέση κυρίως με την κληρονομικότητα (γονίδια) καθώς και με άλλους παράγοντες, όπως είναι η παχυσαρκία, η μακροχρόνια πρόσληψη αυξημένης ποσότητας αλατιού, η καθιστική ζωή, κλπ. Συνήθως εμφανίζεται μετά την ηλικία των 30 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και σε παιδιά.
- Σε άτομα με υπερτασικούς και τους δύο γονείς η πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης ξεπερνά το 70%. Σε άτομα με ένα γονιό υπερτασικό η πιθανότητα είναι περίπου 30% και σε όσους δεν έχουν υπερτασικούς γονείς περίπου 15%.
- Σε λίγες περιπτώσεις (5%) η υπέρταση οφείλεται σε κάποιο συγκεκριμένο νόσημα (δευτεροπαθής υπέρταση), το οποίο μπορεί να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί με αποτέλεσμα την εξαφάνιση της υπέρτασης. Συχνότερα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η χρόνια νεφροπάθεια, η άπνοια κατά τον ύπνο και η στένωση των νεφρικών αρτηριών. Άλλα σπάνια αίτια είναι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύτωμα, το σύνδρομο Cushing, η στένωση του ισθμού της αορτής κ.ά.
- Έλεγχος με ειδικές εξετάσεις για τη διάγνωση της αιτίας της υπέρτασης χρειάζεται μόνο σε λίγες περιπτώσεις που επιλέγει ο γιατρός με βάση συγκεκριμένα κριτήρια.

ΠΟΙΟΙ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ;

- Η υπέρταση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα. Ουσιαστικά η υπέρταση αποτελεί τον ισχυρότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο και έναν από τους ισχυρότερους για έμφραγμα.
- Η υπέρταση αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια, ξαφνικό θάνατο, νεφρική βλάβη, απόφραξη των αρτηριών των ποδιών κ.ά.

- Για κάθε 20 mmHg αύξησης της συστολικής πίεσης ή 10 mmHg αύξησης της διαστολικής, διπλασιάζεται ο κίνδυνος θανάτου από εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα. Δηλαδή, η συστολική πίεση 150 mmHg συνεπάγεται διπλάσιο κίνδυνο απ' όσο η συστολική πίεση 130 mmHg και η διαστολική πίεση 90 mmHg διπλάσιο κίνδυνο από όσο η διαστολική 80 mmHg.

ΠΟΙΑ ΠΙΕΣΗ ΕΙΝΑΙ ΠΙΟ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΗ: Η ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ Η Η ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ;

- Τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για καρδιαγγειακό νόσημα.
- Η άποψη ότι η διαστολική πίεση (γνωστή ως «πίεση της καρδιάς») είναι πιο σημαντική από τη συστολική είναι λανθασμένη. Ειδικά σε άτομα πάνω από 50 ετών, η συστολική πίεση είναι πολύ πιο επικίνδυνη από όσο η διαστολική.

ΠΩΣ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ Η ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΙΕΣΗ;

- Η αυξημένη αρτηριακή πίεση κατά κανόνα δεν γίνεται αισθητή και δεν προκαλεί κανένα ενόχλημα. Τα ενόχληματα, όταν υπάρχουν, οφείλονται στις επιπλοκές της, που συνήθως εμφανίζονται μετά από χρόνια. Γι' αυτό στην Αμερική η υπέρταση είναι γνωστή ως «βουβός δολοφόνος» (silent killer).
- Ο πονοκέφαλος, η ζάλη, τα βουητά στα αυτιά, οι εξάψεις κ.λπ. δεν οφείλονται στην υπέρταση, ακόμα και όταν η πίεση είναι πολύ αυξημένη (π.χ. συστολική πάνω από 200 mmHg). Το αντίστροφο μπορεί να συμβεί: δηλαδή, η ανησυχία, λόγω της λανθασμένης αντίληψης ότι τα συμπτώματα οφείλονται στην αυξημένη πίεση η οποία συνεπάγεται άμεσο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο, μπορεί να ανεβάσει την πίεση.
- Οι ρινορραγίες (αιμορραγίες από τη μύτη) επίσης δεν οφείλονται στην υπέρταση. Η μεγάλη αύξηση της πίεσης που συχνά παρατηρείται σε τέτοιες περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα της αναστάτωσης (συχνά του πανικού) λόγω της αιμορραγίας και μειώνεται χωρίς φάρμακα μόλις ηρεμήσει ο άρρωστος.

ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΣΩΣΤΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ;

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η διάγνωση της υπέρτασης βασίζεται αποκλειστικά στη μέτρηση της πίεσης. Δεν υπάρχει καμιά άλλη μέθοδος ή εξέταση για την αποκάλυψη των υπερτασικών ατόμων.
- Η μέτρηση της πίεσης είναι σχετικά απλή. Χρειάζεται όμως εκπαίδευση, εξάσκηση και προσοχή στη λεπτομέρεια.
- Τόσο στα φυσιολογικά, όσο και στα υπερτασικά άτομα, η αρτηριακή πίεση μεταβάλλεται συνεχώς. Γι' αυτό, προκειμένου να προσδιοριστεί το επίπεδο της πίεσης, συνήθως χρειάζονται πολλές μετρήσεις σε διαφορετικά στιγμιότυπα, πάντα σε συνθήκες ηρεμίας. Σε συνθήκες εκνευρισμού, φόβου, πανικού, πόνου ή μεγάλης σωματικής προσπάθειας (π.χ. τρέξιμο, σπώμα μεγάλου βάρους κ.λπ.), η πίεση μπορεί να αυξηθεί πολύ - ακόμη και πάνω από 200 mmHg η συστολική. Η μέτρηση αυτή δεν είναι αντιπροσωπευτική της «πραγματικής» πίεσης. Αν δεν συνοδεύεται από κάποιο άλλο σοβαρό πρόβλημα δεν χρειάζεται αντιμετώπιση και υποχωρεί από μόνη της λίγο αργότερα.
- Η μέτρηση της πίεσης γίνεται είτε με αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο, είτε με πιεσόμετρο που χρειάζεται ακουστικά (υδραργυρικό ή μεταλλικό).
- Όλα τα πιεσόμετρα μετρούν την πίεση σε χιλιοστά στήλης υδραργύρου (π.χ. 140/90 mmHg).

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

- Τουλάχιστον μισή ώρα πριν από τη μέτρηση της πίεσης, θα πρέπει να αποφεύγετε τον καφέ και το κάπνισμα (φυσικά, καλό είναι να μην καπνίζετε καθόλου).
- Οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται πάντα σε καθιστή θέση. Αν παίρνετε φάρμακα για την υπέρταση, ο γιατρός σας μπορεί κάποιες φορές να σας ζητήσει να κάνετε μετρήσεις και σε όρθια θέση για να διαπιστώσει αν η πίεση πέφτει υπερβολικά στην ορθοστασία (ορθοστατική υπόταση).

- Για τη μέτρηση της πίεσης πρέπει πρώτα να μείνετε σε καθιστή θέση για περίπου 5 λεπτά.
- Η πλάτη σας να ακουμπά στη ράχη της καρέκλας και το μπράτσο να είναι χαλαρά ακουμπισμένο σε σταθερή επιφάνεια (π.χ. τραπέζι).
- Η περιχειρίδα (το πανί που τυλίγει το χέρι) τοποθετείται έτσι ώστε να εφαρμόζει καλά κατευθείαν πάνω στον βραχίονα (μπράτσο) χωρίς να παρεμβάλλεται το μανίκι.
- Αν το μανίκι σας είναι σφικτό θα πρέπει να το βγάξετε.
- Η περιχειρίδα πρέπει να βρίσκεται περίπου στο ύψος της καρδιάς.
- Η άκρη του ακουστικού τοποθετείται στην εσωτερική επιφάνεια του αγκώνα χωρίς να καλύπτεται τελείως από την περιχειρίδα.
- Βεβαιωθείτε ότι το πιεσόμετρό σας δείχνει ακριβώς 0 πριν το χρησιμοποιήσετε.
- Φουσκώνετε το πιεσόμετρο μέχρι το 200-220 mmHg. Ξεφουσκώνετε αργά (περίπου 10 mmHg κάθε 5 δευτερόλεπτα).
- Συστολική πίεση είναι το σημείο που εμφανίζεται (ακούγεται) ο ρυθμικός χτύπος, όσο αδύνατος και να είναι.
- Διαστολική πίεση είναι το σημείο όπου ο ρυθμικός ήχος παύει να ακούγεται.
- Η πίεση πρέπει να καταγράφεται σε χιλιοστά π.χ. συστολική πίεση 160 και διαστολική 90 mmHg και όχι 16 και 9.
- Το πιεσόμετρο σας έχει ενδείξεις (γραμμές) για κάθε 2 χιλιοστά πίεσης π.χ. 90, 92, 94, 96 κ.λπ. Η πίεση δεν πρέπει να στρογγυλοποιείται όπως π.χ. 160/95 mmHg αλλά να καταγράφεται με λεπτομέρεια στο τελικό ζυγό (όχι μονό) ψηφίο π.χ. 162/94 mmHg.
- Στις περισσότερες περιπτώσεις αρκούν δύο μετρήσεις της πίεσης κάθε φορά, με μεσοδιάστημα 1-2 λεπτά μεταξύ των μετρήσεων. Στη δεύτερη μέτρηση, η πίεση είναι συνήθως χαμηλότερη. Αν υπάρχει μεγάλη διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης μέτρησης (πάνω από 10 mmHg) γίνεται και τρίτη μέτρηση. Όλες οι μετρήσεις καταγράφονται.

ΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΑΙ Η ΠΙΕΣΗ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ;

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Οι μετρήσεις της πίεσης στο σπίτι είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση της πίεσης και τη διάγνωση της υπέρτασης, αλλά κυρίως για τη μακροχρόνια παρακολούθηση της ρύθμισης της πίεσης.
- Για τη σωστή εκτίμηση της πίεσης στο σπίτι απαραίτητες προϋποθέσεις είναι η εκπαίδευση του αρρώστου στην τεχνική της μέτρησης και ο τακτικός έλεγχος της λειτουργίας του πιεσομέτρου (μια φορά τον χρόνο).
- Αξιοπίστες μετρήσεις της πίεσης στο σπίτι μπορούν να γίνουν με υδραργυρικό ή μεταλλικό πιεσόμετρο (σαν ρολόι με περιστρεφόμενη βελόνα) και ακουστικά, εφόσον έχει προηγηθεί σχολαστική εκπαίδευση του αρρώστου στην τεχνική μέτρησης, ή, πιο εύκολα, με αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο.
- Οι μετρήσεις μπορεί να γίνονται από τον ίδιο τον υπέρτασικό ή από άλλο άτομο στο σπίτι.
- Οι αλλαγές στη φαρμακευτική θεραπεία (επιπλέον χάπι ή αποφυγή δόσης) με κριτήριο μεμονωμένες μετρήσεις της πίεσης στο σπίτι αποτελούν διαδεδομένη αλλά λανθασμένη τακτική και πρέπει να αποφεύγονται.

ΠΟΣΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ

- Για την αξιολόγηση της πίεσης στο σπίτι πρέπει να γίνονται πολλές μετρήσεις σε διαφορετικές ημέρες σε συνθήκες ηρεμίας και να υπολογίζεται ο μέσος όρος.
- Μεμονωμένες μετρήσεις έχουν μικρή αξία γιατί μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν την πίεση στο σπίτι.
- Μετρήσεις της πίεσης σε συνθήκες αναστάτωσης, άγχους, στενοχώριας, πανικού, πονοκεφάλου, ζάλης, κ.λπ., πρέπει να αποφεύγονται επειδή είναι παραπλανητικές.
- Για τη μακροχρόνια παρακολούθηση της πίεσης στο σπίτι 1-2 μετρήσεις την εβδομάδα είναι συνήθως αρκετές.

- Για την αξιολόγηση της πίεσης στο σπίτι πριν από την επίσκεψη στον γιατρό, συνήθως συνιστάται να γίνονται μετρήσεις για 3 μέχρι 6 μέρες (μέρα παρά μέρα, κατά προτίμηση εργάσιμες) σε διάστημα 1-2 εβδομάδων και να υπολογίζεται ο μέσος όρος τους.
- Η καθημερινή μέτρηση της πίεσης δεν έχει νόημα παρά μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις και για πολύ σύντομο χρονικό διάστημα.
- Οποιαδήποτε ώρα της ημέρας είναι κατάλληλη για τη μέτρηση της πίεσης. Καλό είναι να μετράτε σε διαφορετικές ώρες, να γράφετε τις τιμές της πίεσης που βρίσκετε και να τις δείχνετε στον γιατρό σας όταν τον επισκέπτεστε.
- Συνήθως συνιστάται να γίνονται μετρήσεις δύο φορές την ημέρα, το πρωί πριν από τα φάρμακα (αν χορηγούνται) και το απόγευμα.
- Κάθε φορά γίνονται διπλές μετρήσεις μετά από 5 λεπτά ανάπαυση σε καθιστή θέση και με μεσοδιάστημα 1 λεπτό μεταξύ των μετρήσεων.
- Όλες οι μετρήσεις πρέπει να καταγράφονται, όπως στο υπόδειγμα. Δεν πρέπει να διαλέγετε ποιες μετρήσεις θα δείξετε στον γιατρό. Μπορείτε όμως να σημειώσετε αν είχατε οποιοδήποτε πρόβλημα τη στιγμή κάποιας μέτρησης.
- Κατά κανόνα, η πίεση στο σπίτι είναι χαμηλότερη απ' όσο στο ιατρείο και θεωρείται φυσιολογική όταν ο μέσος όρος μερικών μετρήσεων είναι κάτω από 130 mmHg η συστολική και κάτω από 80 mmHg η διαστολική.

ΠΟΙΑ ΠΙΕΣΟΜΕΤΡΑ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΑ ΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ;

- Στην αγορά κυκλοφορούν υδραργυρικά, μεταλλικά (σαν ρολόι με περιστρεφόμενη βελόνα) και ηλεκτρονικά πιεσόμετρα.
- Αν και τα υδραργυρικά πιεσόμετρα θεωρούνται τα πιο αξιόπιστα, για την παρακολούθηση της πίεσης στο σπίτι, η χρησιμοποίηση ενός απλού μεταλλικού ή ενός ηλεκτρονικού πιεσόμετρου είναι αποδεκτή, με την προϋπόθεση ότι η αξιοπιστία τους έχει ελεγχθεί.
- Προτιμώνται τα αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα, επειδή για τη χρήση

τους χρειάζεται ελάχιστη εκπαίδευση και οι μετρήσεις γίνονται με αντικειμενικό τρόπο. Όμως ελάχιστα από τα πιεσόμετρα αυτά είναι αξιόπιστα.

- Από τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα που κυκλοφορούν στην αγορά για μετρήσεις στο σπίτι, πολύ λίγα έχουν τεκμηριωμένη αξιοπιστία (πίνακας 1).
- Προτιμώνται τα πιεσόμετρα που μετρούν την πίεση στον βραχίονα.

Τα πιεσόμετρα καρπού και δακτύλου δεν θεωρούνται αξιόπιστα και δεν συνιστώνται.

- Αν χρησιμοποιηθεί πιεσόμετρο με ακουστικά, είναι απαραίτητο να προηγηθεί σχολαστική εκπαίδευση στην τεχνική της μέτρησης της πίεσης.

Πίνακας 1. Αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα για μετρήσεις της πίεσης στον βραχίονα που είναι αξιόπιστα. Όσα δεν περιλαμβάνονται στον πίνακα είτε δεν έχουν ελεγχθεί, είτε είναι αναξιόπιστα (πληροφορίες από www.dableducational.org και www.hypertension.gr μέχρι τον Ιανουάριο 2007).

A&D UA-631 A&D UA-705 A&D UA-767 * A&D UA-767 Plus A&D UA-774 A&D UA-779 Life Source * A&D UA-787	Colson MAM BP3AA1-2
	Seinex SE-9400
Microlife BP 3AC1-1 Microlife BP 3AC1-1 PC Microlife BP 3AC1-2 Microlife BP 3AG1 Microlife BP 3BTO-1 Microlife BP 3BTO-A Microlife BP 3BTO-A (2) Microlife BP 3BTO-AP Microlife BPA100 Microlife BPA100Plus Microlife RM100 Microlife WatchBP Home	Omron 705IT Omron HEM-705CP * Omron HEM-706/711 * Omron HEM-713C * Omron HEM-722C * (M4) Omron HEM-735C * Omron HEM-737 Intellisense * Omron M5-I Omron MIT * Omron M6

* Πιεσόμετρα που έχουν αποσυρθεί από την αγορά

- Πληροφορίες για τα αξιόπιστα πιεσόμετρα μπορείτε να βρείτε στο διαδίκτυο στη διεύθυνση www.dableducational.org ή www.hypertension.gr.
- Η λειτουργική κατάσταση του πιεσόμετρου πρέπει να ελέγχεται μια φορά κάθε χρόνο και όχι μόνον όταν παρουσιάζεται βλάβη.
- Ανεξάρτητα από το είδος του πιεσόμετρου που χρησιμοποιείται, οι διαστάσεις της περιχειρίδας πρέπει να είναι οι κατάλληλες για το χέρι σας. Για πολλούς ανθρώπους με παχύ μπράτσο (περίμετρος μπράτσου 30 εκατοστά ή μεγαλύτερη) οι συνηθισμένες περιχειρίδες είναι μικρές, με αποτέλεσμα το πιεσόμετρο να δείχνει πίεση μεγαλύτερη από την πραγματική. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για το ποια περιχειρίδα χρειάζεστε.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η 24ΩΡΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ;

- Η 24ωρη καταγραφή της πίεσης, που λανθασμένα αναφέρεται από μερικούς ως «holter πίεσης», είναι ένα φορητό ηλεκτρονικό πιεσόμετρο που μετράει αυτόματα την πίεση κάθε 15-30 λεπτά επί 24 ώρες. Αποτελείται από περιχειρίδα που τυλίγεται στο βραχίονα και από συσκευή μεγέθους λίγο μεγαλύτερου από πακέτο τσιγάρων που συνδέεται με την περιχειρίδα και τοποθετείται στη ζώνη ή κρεμίζεται στον ώμο.
- Η εφαρμογή αυτής της τεχνικής παρέχει τη δυνατότητα πολλαπλών μετρήσεων της πίεσης μακριά από το «στρεσογόνο» περιβάλλον του ιατρείου. Έτσι αποκτάται πλήρης εικόνα της πίεσης στις συνηθισμένες συνθήκες μιας εργάσιμης μέρας, κατά τη διάρκεια της εργασίας, στο σπίτι και τον ύπνο.
- Η 24ωρη καταγραφή της πίεσης δεν είναι απαραίτητη σε όλα τα υπέρτασικά άτομα. Είναι όμως χρήσιμη σε επιλεγμένες περιπτώσεις, κυρίως για τη διάγνωση της υπέρτασης λευκής μπλούζας.

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΙΕΣΗ;

- Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (2003) που έχουν υιοθετηθεί από τη Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης (2004) και την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης (2005), η ταξινόμηση της

πίεσης για τους ενήλικους φαίνεται στον πίνακα 2. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται σε μετρήσεις της πίεσης σε τουλάχιστον 2 επισκέψεις σε γιατρό. Σε κάθε επίσκεψη γίνονται τουλάχιστον 2 μετρήσεις μετά από λίγα λεπτά ανάπαυση σε καθιστή θέση.

- Ας σημειωθεί ότι στις πρόσφατες Αμερικανικές Οδηγίες για την Υπέρταση (JNC-7, 2003), η συστολική πίεση 120–139 mmHg και η διαστολική 80–89 mmHg χαρακτηρίζονται ως «προϋπέρταση». Η υιοθέτηση του όρου αυτού στοχεύει στη μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση του κοινού και των γιατρών στα πρώιμα στάδια της υπέρτασης, με την προσδοκία ότι αυτή θα συμβάλει στην ευρύτερη εφαρμογή μη φαρμακευτικών μέσων για την πρόληψη της υπέρτασης και στη στενότερη παρακολούθηση της πίεσης ώστε, όταν χρειαστεί, να αρχίσει έγκαιρα η θεραπεία.

ΠΩΣ ΤΙΘΕΤΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ;

- Η διάγνωση της υπέρτασης τίθεται από γιατρό με μετρήσεις της πίεσης στο ιατρείο. Συνήθως χρειάζονται διαδοχικές μετρήσεις σε τουλάχιστον 2-3 επισκέψεις. Μια μόνο επίσκεψη σχεδόν ποτέ δεν αρκεί για να τεθεί

Πίνακας 2. Φυσιολογικά όρια της πίεσης και ταξινόμηση της υπέρτασης στους ενήλικους

Ιδανική πίεση	Συστολική πίεση κάτω από 120 mmHg και διαστολική κάτω από 80 mmHg
Φυσιολογική πίεση	Συστολική πίεση 120–129 mmHg, και διαστολική 80–84 mmHg
Οριακή υπέρταση	Συστολική 130–139 mmHg, ή διαστολική 85–89 mmHg, ή και τα δύο
Υπέρταση	Συστολική πίεση από 140 mmHg και πάνω, ή διαστολική από 90 mmHg και πάνω, ή και τα δύο
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	Συστολική πίεση πάνω από 140 mmHg και διαστολική κάτω από 90 mmHg

με βεβαιότητα η διάγνωση. Η διάγνωση της υπέρτασης τίθεται όταν η πίεση είναι σταθερά αυξημένη στο ιατρείο από 140 mmHg και πάνω η συστολική, ή από 90 mmHg και πάνω η διαστολική ή και τα δύο.

- Η πίεση δεν είναι τόσο σταθερή όπως η χοληστερίνη ή το βάρος του σώματος, αλλά μπορεί να αλλάζει γρήγορα από μέτρηση σε μέτρηση. Ειδικά στην πρώτη επίσκεψη στον γιατρό, η πίεση μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη από την πραγματική. Επιπλέον, σε μια επίσκεψη η πίεση συνήθως είναι μεγαλύτερη στην πρώτη μέτρηση απ' όσο σε επόμενες μετρήσεις. Είναι συχνό φαινόμενο η πίεση να είναι αυξημένη στην πρώτη ή τη δεύτερη επίσκεψη στο ιατρείο, αλλά σε επόμενες επισκέψεις να υποχωρεί στα φυσιολογικά επίπεδα χωρίς καμιά θεραπεία. Γι' αυτό, η διάγνωση της υπέρτασης και ακόμα περισσότερο η έναρξη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής θεραπείας, δεν πρέπει να γίνονται με βάση περιστασιακές μετρήσεις της πίεσης.
- Ακόμα και σε άτομα με μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (πάνω από 180/110 mmHg), αν δεν υπάρχει επείγουσα κατάσταση λόγω της ύπαρξης συγκεκριμένου καρδιαγγειακού προβλήματος, ο γιατρός συνήθως αφήνει ένα περιθώριο μερικών ημερών για να επιβεβαιώσει το ύψος της πίεσης και να αξιολογήσει με εξετάσεις τη γενική κατάσταση του αρρώστου. Όσο πιο κοντά στο διαγνωστικό όριο των 140/90 mmHg βρίσκεται η πίεση, τόσο μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης χρειάζεται για να τεθεί με βεβαιότητα η διάγνωση. Έχει διαπιστωθεί ότι όταν εφαρμόζονται σωστές μετρήσεις της πίεσης, κάποια από τα άτομα που έχουν χαρακτηριστεί ως υπερτασικά και υποβάλλονται σε θεραπεία αποδεικνύεται ότι δεν έχουν υπέρταση και δεν χρειάζονται θεραπεία.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΛΕΥΚΗΣ ΜΠΛΟΥΖΑΣ;

- Σε μερικά άτομα παρατηρείται το φαινόμενο να έχουν σταθερά αυξημένη πίεση στο ιατρείο ($>140/90$), ενώ στο σπίτι μετρήσεις από τον ίδιο τον άρρωστο δείχνουν χαμηλή πίεση ($<130/80$). Το φαινόμενο αυτό, που είναι γνωστό ως «υπέρταση λευκής μπλούζας» ή πιο σωστά «μεμο-

νωμένη υπέρταση ιατρού», δεν είναι τόσο επικίνδυνο όσο η συνηθισμένη υπέρταση.

- Σε τέτοιες περιπτώσεις η 24ωρη καταγραφή της πίεσης είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Ο γιατρός ίσως αποφασίσει να μην χορηγήσει αντιυπερτασικά φάρμακα, αλλά να εφαρμόσει μόνο μη φαρμακευτικά μέσα για την πρόληψη της υπέρτασης και παρακολούθηση 1-2 φορές τον χρόνο.

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΟΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ;

- Τα όρια της πίεσης για τη διάγνωση της υπέρτασης είναι τα ίδια στους ηλικιωμένους όπως και στους νεότερους υπερτασικούς. Έτσι, ένα άτομο π.χ. 75 ετών με πίεση πάνω από 140/90 mmHg σε επανειλημμένες μετρήσεις θεωρείται υπερτασικό. Ο γιατρός θα αποφασίσει αν και πότε θα χορηγήσει αντιυπερτασικά φάρμακα.

ΥΠΑΡΧΕΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ;

- Η υπέρταση στα παιδιά και τους εφήβους είναι συχνότερη απ' όσο γενικά θεωρείται και παρατηρείται σε ποσοστό 1-2% των παιδιών, κυρίως στους εφήβους. Δυστυχώς, κυρίως λόγω της αυξανόμενης παχυσαρκίας, η συχνότητά της φαίνεται ότι αυξάνεται τα τελευταία χρόνια. Στα παιδιά μέχρι 12 ετών η υπέρταση οφείλεται συνήθως σε κάποιο νόσημα, ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά συχνότερη είναι η λεγόμενη «ιδιοπαθής» υπέρταση. Υπέρταση των γονιών και παχυσαρκία αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης στα παιδιά.
- Τα όρια της πίεσης για τη διάγνωση της υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το ανάστημα. Όπως και στους ενήλικους, για τη διάγνωση της υπέρτασης απαιτούνται επανειλημμένες μετρήσεις σε διαφορετικές επισκέψεις. Για τη σωστή μέτρηση της πίεσης στα παιδιά χρησιμοποιούνται ειδικές μικρές περιχειρίδες ανάλογα με την περίμετρο του βραχίονα.

ΘΕΡΑΠΕΥΕΤΑΙ Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ;

- Ουσιαστικά, η ίαση της υπέρτασης δεν είναι δυνατή. Με άλλα λόγια, ένας υπερτασικός δεν μπορεί «να γίνει καλά», όπως ένας άρρωστος με πνευμονία. Είναι, όμως, δυνατόν η πίεση να ελαττωθεί στα φυσιολογικά επίπεδα, κυρίως με τακτική και συνεχή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων, καθώς και με άλλα μέσα, όπως η μείωση του σωματικού βάρους, του αλατιού στο φαγητό, κ.λπ.

ΓΙΑΤΙ Η ΠΙΕΣΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΡΥΘΜΙΖΕΤΑΙ ΚΑΛΑ;

- Η καλή ρύθμιση της πίεσης εξαλείφει τελείως τον κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο που αποδίδεται στην υπέρταση και μειώνει σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο για έμφραγμα. Επιπλέον, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης ανεπάρκειας της λειτουργίας της καρδιάς και των νεφρών.

ΠΟΣΟ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΜΕΙΩΝΕΤΑΙ Η ΠΙΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ;

- Για να επιτευχθεί η μεγαλύτερη δυνατή μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακό επεισόδιο, δεν αρκεί η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων, αλλά είναι απαραίτητη η άριστη ρύθμιση της πίεσης. Ο κίνδυνος που διατρέχει ένα υπερτασικό άτομο για εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα δεν εξαρτάται τόσο από το πόσο αυξημένη ήταν η πίεσή του πριν από τη θεραπεία, αλλά κυρίως από το πόσο καλά θα ρυθμιστεί με τη θεραπεία.
- Σε όλα τα υπερτασικά άτομα, η πίεση που πρέπει να επιτευχθεί με τη θεραπεία (πίεση-στόχος) είναι κάτω από 140/90 mmHg (140 η συστολική και 90 η διαστολική) ή και χαμηλότερη, αν είναι ανεκτή.
- Στους ηλικιωμένους υπερτασικούς (πάνω από 65 ετών) η πίεση-στόχος είναι, επίσης, κάτω από 140/90 mmHg.
- Στους υπερτασικούς με σακχαρώδη διαβήτη και σ' αυτούς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια ο θεραπευτικός στόχος είναι χαμηλότερος (πίεση κάτω από 130/80 mmHg).

ΠΟΣΟ ΚΑΛΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΕΤΑΙ Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ;

- Τα ποσοστά διάγνωσης, θεραπείας και ρύθμισης της υπέρτασης στη χώρα μας είναι παρόμοια με αυτά άλλων αναπτυγμένων χωρών. Δυστυχώς πολλοί δεν γνωρίζουν ότι έχουν υπέρταση (σχεδόν 4 στους 10), αλλά και απ' αυτούς που το γνωρίζουν, λιγότεροι από τους μισούς επιτυγχάνουν καλή ρύθμιση της πίεσής τους.
- Τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό, το ποσοστό των υπερτασικών ατόμων που έχουν ρυθμίσει καλά την πίεσή τους δεν ξεπερνά το 20-25% (το πολύ ένας στους τέσσερις). Υπάρχουν, λοιπόν, μεγάλα περιθώρια τόσο για τη μείωση των περιπτώσεων αδιάγνωστων υπερτασικών στη χώρα μας, όσο και για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους.

ΠΩΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΜΕΙΩΘΕΙ Η ΠΙΕΣΗ ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΑ;

- Εκτός από τα φάρμακα, διάφορα άλλα μέσα μπορούν να μειώσουν σε κάποιο βαθμό την πίεση. Τα μέσα αυτά είναι χρήσιμα σε όλα τα υπερτασικά άτομα, ανεξάρτητα από το αν παίρνουν ή όχι αντιυπερτασικά φάρμακα. Με την αποτελεσματική εφαρμογή τους μπορεί να μειωθούν οι δόσεις των φαρμάκων ή σε μερικές περιπτώσεις ακόμα και να αποφευχθεί η θεραπεία με φάρμακα.
- Δυστυχώς, υπάρχει δυσκολία στη μακροχρόνια τήρηση των μη φαρμακευτικών μέτρων, επειδή οι υπερτασικοί συνήθως μειώνουν την προσπάθεια μετά από κάποιο χρονικό διάστημα.
- Η ελάττωση του σωματικού βάρους στους υπέρβαρους υπερτασικούς είναι ο αποτελεσματικότερος τρόπος για τη μείωση της πίεσης χωρίς φάρμακα. Ακόμα και μικρή απώλεια βάρους (π.χ., 5 κιλά) μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της πίεσης αλλά και στη βελτίωση άλλων παραγόντων που οδηγούν σε καρδιαγγειακό επεισόδιο, όπως είναι η χοληστερίνη και το σάκχαρο.
- Δίαιτα με πολλά φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά χωρίς λίπη, δηλαδή, διατροφή πλούσια σε κάλιο και ασβέστιο, μπορεί επίσης να βοηθήσει στη μείωση της πίεσης (γνωστή ως δίαιτα DASH).

- Η μείωση της πρόσληψης αλατιού με το φαγητό μειώνει την πίεση κυρίως στους υπερτασικούς μεγαλύτερης ηλικίας. Επιπλέον ενισχύει την αποτελεσματικότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων, κυρίως των διουρητικών, των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης.
- Ο περιορισμός της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών (μέχρι δύο ποτά την ημέρα για τους άνδρες και ένα για τις γυναίκες) επίσης μειώνει την αρτηριακή πίεση σε αυτούς που κάνουν κατάχρηση.
- Η σωματική άσκηση (γρήγορο περπάτημα ή ποδήλατο για τουλάχιστον μισή ώρα τη μέρα τις περισσότερες μέρες της εβδομάδας) μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της πίεσης και στη βελτίωση άλλων παραγόντων κινδύνου όπως είναι η αυξημένη χοληστερίνη και το σάκχαρο.
- Το κάπνισμα επηρεάζει ελάχιστα την αρτηριακή πίεση. Όμως, η διακοπή του αποτελεί τον πρώτο στόχο στους υπερτασικούς καπνιστές, αφού το κάπνισμα είναι εξίσου σημαντικός και σε μερικές περιπτώσεις σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για θάνατο, έμφραγμα, εγκεφαλικό ή άλλο καρδιαγγειακό επεισόδιο σε σύγκριση με την υπέρταση.

ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΙΕΣΗ ΤΑ ΠΟΡΤΟΚΑΛΙΑ, Ο ΚΑΦΕΣ ΚΑΙ ΤΟ ΣΚΟΡΔΟ;

- Τα πορτοκάλια δεν αυξάνουν την πίεση. Αντίθετα, περιέχουν κάλιο που είναι χρήσιμο στους υπερτασικούς, ιδίως σε αυτούς που παίρνουν διουρητικά φάρμακα.
- Ο καφές μπορεί να προκαλέσει μικρή παροδική αύξηση της πίεσης για 1-3 ώρες. Όμως άτομα που πίνουν καφέ κάθε μέρα, παρουσιάζουν «ανοχή» σε αυτή τη δράση και τελικά η πίεσή τους δεν επηρεάζεται. Έτσι, αν δεν υπάρχει άλλος λόγος, π.χ. ταχυκαρδίες, οι υπερτασικοί μπορούν να πίνουν καφέ σε λογική ποσότητα.
- Το σκόρδο περιέχει μια ουσία (αλικίνη) με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες που μπορεί να επηρεάσει την αρτηριακή πίεση. Όμως, τα πιθανά οφέλη αλλά και οι κίνδυνοι από τη μακροχρόνια χρήση της ουσίας αυτής, είναι άγνωστα.

ΤΑ ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ;

- Όχι. Η χορήγηση ηρεμιστικών φαρμάκων δεν έχει καμιά θέση στην αντιμετώπιση της αυξημένης πίεσης.
- Τα ηρεμιστικά είναι χρήσιμα σε άτομα με άγχος και κρίσεις πανικού, είτε έχουν είτε δεν έχουν υπέρταση.
- Ο όρος «νευροπίεση» είναι λανθασμένος και παραπλανητικός, επειδή όλοι οι άνθρωποι, με υπέρταση ή χωρίς, μπορεί να έχουν αυξημένη πίεση σε συνθήκες άγχους, στενοχώριας ή πανικού. Θα μπορούσε λοιπόν κανείς να πει ότι όλοι οι άνθρωποι έχουν «νευροπίεση». Όμως υπέρταση έχουν μόνο τα άτομα που παρουσιάζουν σταθερή αύξηση της πίεσης σε συνθήκες ηρεμίας.

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ;

- Οι εξής πέντε κατηγορίες φαρμάκων θεωρούνται θεραπεία πρώτης επιλογής για την υπέρταση:
 1. Διουρητικά
 2. Βήτα-αποκλειστές
 3. Ανταγωνιστές ασβεστίου
 4. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης
 5. Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης
- Άλλα φάρμακα για την υπέρταση που χρησιμοποιούνται όταν τα φάρμακα πρώτης γραμμής δεν επαρκούν για τη ρύθμιση της πίεσης ή δεν είναι καλά ανεκτά είναι τα εξής:
 1. Άλφα-1-αποκλειστές
 2. Άλφα-2-αγωνιστές και I1-ανταγωνιστές
 3. Αμέσως δρώντα αγγειοδιασταλτικά

ΠΩΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ;

- Ο σχεδιασμός της αντιυπερτασικής θεραπείας γίνεται από τον γιατρό για κάθε ασθενή ξεχωριστά (εξατομικευμένη θεραπεία). Η επιλογή των καταλληλότερων φαρμάκων καθορίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η συνύπαρξη άλλων προβλημάτων ή νοσημάτων του αρρώστου (καρδιοπάθεια, νεφροπάθεια, διαβήτης, αρθρίτιδα από ουρικό οξύ, άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα, κ.λπ.), το προηγούμενο ιστορικό λήψης αντιυπερτασικών φαρμάκων, αλλά και διάφορα άλλα χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, ο τρόπος ζωής κ.λπ. Δηλαδή, η αντιυπερτασική θεραπεία «ράβεται» στα μέτρα του κάθε αρρώστου.
- Κατά κανόνα, η αντιυπερτασική φαρμακοθεραπεία χορηγείται για όλη τη ζωή. Αν η θεραπεία διακοπεί, η υπέρταση επανέρχεται συνήθως σύντομα (σε μερικές μέρες ή εβδομάδες) ή σε μερικές περιπτώσεις, μετά από μήνες.
- Με την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός θα καθορίσει την πίεση-στόχο που πρέπει να επιτευχθεί με τη θεραπεία.
- Συνήθως η θεραπεία αρχίζει με ένα φάρμακο. Αν η πίεση είναι πολύ αυξημένη ή υπάρχουν κι άλλα προβλήματα (διαβήτης, προηγούμενο καρδιαγγειακό επεισόδιο, κ.λπ.) μπορεί ο γιατρός να προτιμήσει να χορηγήσει εξαρχής 2 φάρμακα (πολλές φορές σε ένα χάπι).
- Για να εκδηλωθεί η πλήρης δράση ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου συνήθως χρειάζεται η σταθερή συνέχιση της θεραπείας για τουλάχιστον 3-4 εβδομάδες. Θεραπεία μιας εβδομάδας δεν είναι αρκετή για να φανεί εάν ένα αντιυπερτασικό φάρμακο είναι αποτελεσματικό. Γι' αυτό δεν πρέπει να βιάζεται κανείς να αλλάζει φάρμακο ή να αυξάνει τη δόση.
- Στη συνέχεια ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν πρέπει να συνεχιστεί η ίδια θεραπεία ή αν πρέπει να αυξηθεί η δόση του πρώτου φαρμάκου, να προστεθεί δεύτερο ή να αντικατασταθεί το πρώτο με άλλο φάρμακο. Η απόφαση αυτή καθορίζεται από τις τιμές της πίεσης και τις πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων που εκδηλώνονται με συμπτώματα ή με μεταβολές σε εργαστηριακές εξετάσεις.

- Άριστη ρύθμιση της πίεσης με ένα μόνο αντιυπερτασικό φάρμακο επιτυγχάνεται σε λιγότερους από τις μισούς αρρώστους. Στις περισσότερες περιπτώσεις για να επιτευχθεί η πίεση-στόχος χρειάζονται δύο ή περισσότερα φάρμακα.
- Προτιμώνται φάρμακα με μεγάλη διάρκεια δράσης, ώστε να χορηγούνται μόνο μια φορά την ημέρα. Σε μερικές πιο δύσκολες περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθούν φάρμακα δύο φορές την ημέρα και σπάνια τρεις φορές.
- Τα αντιυπερτασικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται κάθε μέρα, κατά κανόνα αμέσως μετά το πρωινό ξύπνημα.

ΜΠΟΡΕΙ ΕΝΑ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΜΕΡΑ ΠΑΡΑ ΜΕΡΑ Ή ΚΑΙ ΑΡΑΙΟΤΕΡΑ;

- Όχι. Η διάρκεια δράσης των περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι περίπου 24 ώρες και σε καμιά περίπτωση δεν φθάνει τις 48 ώρες. Ακόμα και με τα φάρμακα με τη μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, αν χορηγούνται μέρα παρά μέρα η υπέρταση δεν θα καλύπτεται επαρκώς τις μισές ημέρες της εβδομάδας. Γι' αυτό τα αντιυπερτασικά φάρμακα χορηγούνται πάντα καθημερινά.

ΟΤΑΝ Η ΠΙΕΣΗ ΒΡΕΘΕΙ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΜΗΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΩ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΚΑΠΟΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟ;

- Η θεραπεία της υπέρτασης δεν είναι όπως η ασπιρίνη στον πονοκέφαλο. Η χορήγηση συμπληρωματικών φαρμάκων όταν η πίεση βρεθεί αυξημένη, είναι απόλυτα λανθασμένη τακτική και πρέπει να αποφεύγεται. Αυξημένη πίεση δε σημαίνει ότι υπάρχει άμεσος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι δυσμενείς επιδράσεις της πίεσης είναι μακροχρόνιες, όπως περίπου οι δυσμενείς επιδράσεις του καπνίσματος.
- Μην πανικοβάλλεστε αν διαπιστώσετε ότι αυξήθηκε η πίεσή σας. Συνήθως η αύξηση είναι παροδική και πολλές φορές οφείλεται σε κάποιο άλλο πρόβλημα που προκαλεί αναστάτωση. Επαναλάβετε τη μέτρηση λίγο αργότερα και αν δείτε ότι αυτή επιμένει, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

ΤΙ ΓΙΝΕΤΑΙ ΑΝ ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Η ΠΙΕΣΗ ΠΕΣΕΙ ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΑ;

- Στόχος της θεραπείας είναι να μειωθεί η συστολική πίεση κάτω από 140 και η διαστολική κάτω από 90 και σε μερικές περιπτώσεις ακόμα πιο χαμηλά (συστολική κάτω από 130 και διαστολική κάτω από 80 σε άτομα διαβητικά ή με βλάβη των νεφρών). Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι συχνά η συστολική πίεση θα βρίσκεται στο 120 ή και το 110. Τέτοιες τιμές πίεσης δεν θεωρούνται υπερβολικά χαμηλές, ακόμα και για τους ηλικιωμένους. Υπενθυμίζεται, ότι η ιδανική πίεση είναι κάτω από 120 η συστολική και κάτω από 80 η διαστολική. Άρα τέτοιες τιμές πίεσης δεν αποτελούν λόγο ανησυχίας ή μείωσης της θεραπείας.
- Αν όμως παρατηρήσετε ότι οι χαμηλές τιμές πίεσης συνοδεύονται από αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας ιδιαίτερα σε όρθια θέση (ορθοστατική υπόταση) πρέπει να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας ο οποίος είναι πιθανόν να συστήσει τροποποίηση της θεραπείας.

ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΟΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΙΑΚΟΠΕΙ Η ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ;

- Ελάχιστες έως καθόλου. Αν η θεραπεία διακοπεί, η υπέρταση επανέρχεται συνήθως σύντομα (σε μερικές μέρες ή εβδομάδες), ή σε μερικές περιπτώσεις μετά από μήνες.
- Μόνο αν αρχικά είχε γίνει λανθασμένη διάγνωση της υπέρτασης ή αν μετά την έναρξη της θεραπείας ο άρρωστος έχει αλλάξει τρόπο ζωής (π.χ. έχει χάσει αρκετά κιλά) με αποτέλεσμα μεγάλη μείωση της πίεσης, μπορεί η πίεση να παραμείνει χαμηλή μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στις περιπτώσεις αυτές χρειάζεται παρακολούθηση της πίεσης για μεγάλο διάστημα για την έγκαιρη διαπίστωση ενδεχόμενης επανεμφάνισης της υπέρτασης.
- Η απότομη διακοπή ορισμένων φαρμάκων, όπως των βήτα-αποκλειστών, μπορεί να προκαλέσει σημαντικές παρενέργειες (ταχυκαρδία, απότομη και μεγάλη αύξηση της πίεσης ή ακόμα και καρδιακό επεισόδιο σε αρρώ-

στους με στεφανιαία νόσο). Η δόση των φαρμάκων αυτών μειώνεται προοδευτικά ανάλογα με την περίπτωση, με την καθοδήγηση γιατρού.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΠΩΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΕΤΑΙ;

- Είναι συνηθισμένη τακτική, όταν η πίεση βρίσκεται πολύ αυξημένη σε τυχαία μέτρηση με αφορμή κάποιο σύμπτωμα (π.χ. πονοκέφαλο ή ζάλη) να χορηγείται «εκτάκτως» κάποιο αντιυπερτασικό χάπι, συχνά υπογλώσσιο. Η τακτική αυτή δεν είναι σωστή και οφείλεται στην απαρχαιωμένη αντίληψη ότι τα εγκεφαλικά επεισόδια προκαλούνται από ρήξη κάποιας αρτηρίας του εγκεφάλου και αιμορραγία λόγω της απότομης αύξησης της πίεσης.
- Ο κίνδυνος απ' την υπέρταση είναι μακροχρόνιος και όχι στιγμιαίος. Με τα χρόνια, η αυξημένη πίεση προκαλεί σκλήρυνση των αρτηριών (αρτηριοσκλήρυνση) και στένωση του αυλού τους από την προοδευτική εναπόθεση χοληστερίνης και ασβεστίου (αθηρωμάτωση). Το αποτέλεσμα είναι τελικά η απόφραξη (θρόμβωση) του αγγείου π.χ. στην καρδιά (οπότε συμβαίνει έμφραγμα) ή στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο). Κατά κανόνα, λοιπόν, η υπέρταση δεν προκαλεί αιμορραγία στον εγκέφαλο αλλά θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο, το οποίο είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιας και όχι απότομης αύξησης της πίεσης.
- Η χρησιμοποίηση υπογλώσσιων χαπιών για την ταχεία μείωση της πίεσης όχι μόνο δεν ωφελεί, αλλά λόγω της απότομης και μεγάλης πτώσης της πίεσης που προκαλεί μπορεί να ελαττώσει την παροχή αίματος από τις στενωμένες αρτηρίες με αποτέλεσμα έμφραγμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο, ιδίως σε ηλικιωμένους ή αρρώστους με αρτηριοσκλήρυνση. Γενικά, υπογλώσσια φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται στην υπέρταση, αλλά μόνο στη στηθάγχη (πόνος στο στήθος από ισχαιμία της καρδιάς).
- Επείγουσα αντιμετώπιση της πίεσης απαιτείται μόνο σε σπάνιες και σοβαρές καταστάσεις στις οποίες χρειάζεται νοσηλεία στο νοσοκομείο. Στις περιπτώσεις αυτές η μεγάλη αύξηση της πίεσης συνήθως συνοδεύεται από πόνο στο στήθος ή δυσκολία στην αναπνοή ή άλλα σοβαρά συμπτώματα, οπότε η κατάσταση χρειάζεται άμεση αξιολόγηση από γιατρό.

- Ο όρος «υπερτασική κρίση» είναι λανθασμένος και παραπλανητικός και πανικοβάλλει τα υπερτασικά άτομα επειδή υποδηλώνει την ανάγκη άμεσης αντιμετώπισης μιας «κρίσης», που, εκτός από τις λίγες ειδικές περιπτώσεις, είναι ανύπαρκτη.

ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΠΡΕΠΕΙ ΕΝΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΣ ΝΑ ΕΠΙΣΚΕΠΤΕΤΑΙ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ ΤΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ;

- Στην αρχική περίοδο της παρακολούθησης, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, την ειδική διερεύνηση και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική ρύθμιση της πίεσης, οι επισκέψεις στον γιατρό γίνονται κάθε λίγες εβδομάδες.
- Άτομα με καλά ρυθμισμένη πίεση πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά από τον γιατρό τους συνήθως κάθε 6 μήνες.
- Σε άτομα που έχουν κι άλλα προβλήματα (χοληστερίνη, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, προχωρημένη αρτηριοσκλήρυνση, καρδιοπάθεια, εγκεφαλικό, νεφρική βλάβη, δύσκολη υπέρταση, κ.λπ.) η παρακολούθηση από τον γιατρό πρέπει να γίνεται κάθε 2 ή 3 μήνες.
- Δυστυχώς, μερικά υπερτασικά άτομα, μετά από κάποιο διάστημα παρακολούθησης εγκαταλείπουν την προσπάθεια και διακόπτουν τη θεραπεία. Αυτό συμβαίνει είτε επειδή νομίζουν ότι «έγιναν καλά» και δεν χρειάζονται πλέον φάρμακα ή επειδή είχαν παρενέργειες από τα φάρμακα ή απλά επειδή αμέλησαν να προμηθευτούν τα φάρμακά τους και να επισκεφθούν τον γιατρό.
- Η καλή συνεργασία του υπερτασικού με τον γιατρό είναι η σημαντικότερη προϋπόθεση για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπέρτασης και την επίτευξη των μακροπρόθεσμων στόχων της θεραπείας. Άτομα με αρρυθμιστη πίεση είναι εκτεθειμένα στον κίνδυνο από την υπέρταση, ενώ με τη συστηματική παρακολούθηση και την καλή ρύθμιση, ο κίνδυνος αυτός θα μπορούσε να αποφευχθεί.

ΤΙ ΑΛΛΟ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΡΟΣΕΧΟΥΝ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ;

- Στόχος της αντιυπερτασικής θεραπείας δεν είναι μόνο η μείωση της πίεσης, αλλά κυρίως η πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Γι' αυτό, σε όλα τα υπερτασικά άτομα, εκτός από τη μείωση της πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά και όλοι οι άλλοι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα πρόκλησης ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου. Πρέπει, δηλαδή, να αντιμετωπίζονται παράλληλα η αυξημένη χοληστερίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης και οπωσδήποτε να διακόπτεται το κάπνισμα.

Το κείμενο αποτελεί μέρος έντυπου της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης της Υπέρτασης που κυκλοφόρησε το 2007 με τίτλο «41 Πρακτικές Ερωτήσεις και Απαντήσεις για την Υπέρταση και τη Χοληστερίνη». Το πλήρες έντυπο είναι διαθέσιμο στο διαδίκτυο για εκτύπωση ή αποθήκευση σε υπολογιστή στην ιστοσελίδα της εταιρείας στη διεύθυνση www.hypertension.gr.

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Γ. Στεργίου	Συντονιστής κειμένου, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Κέντρο Υπέρτασης, Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Σωτηρία, Αθήνα.
Η. Αβραμόπουλος	Παθολόγος, Ιατρείο Υπέρτασης, Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα.
Ε. Ανδρεάδης	Παθολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής, Δ' Παθολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, Αθήνα.
Α. Αχείμαστος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Γ' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Σωτηρία, Αθήνα.

- Ε. Βαρσαμής Διευθυντής Β΄ Παθολογικής Κλινικής,
Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Αγία Όλγα, Αθήνα.
- Κ. Βέμμος Παθολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής,
Υπεύθυνος Μονάδας Οξέων Εγκεφαλικών Επεισοδίων,
Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα.
- Δ. Βλαχάκος Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας,
Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα.
- Μ. Ελισάφ Καθηγητής Παθολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα.
- Ν. Καρατζάς Άμ. Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,
Διευθυντής Β΄ Καρδιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα.
- Θ. Μουντοκαλάκης Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα.
- Δ. Παπαδογιάννης Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα.
- Κ. Σιαμόπουλος Καθηγητής Νεφρολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα.

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΕΙΡΑΣ «ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ» ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΡΕΥΝΩΝ

1. Σύγχρονα επεύγματα των Θετικών Επιστημών, ΑΘΗΝΑ 1993 (εξαντλήθηκε)
2. Μοριακή βάση των ασθενειών, ΑΘΗΝΑ 1994
3. Η Θεωρία της Εξελίξεως, ΑΘΗΝΑ 1994 (εξαντλήθηκε)
4. Αρχαιολογία της πόλεως των Αθηνών, ΑΘΗΝΑ 1994 (εξαντλήθηκε)
5. Περιβάλλον και Υγεία, ΑΘΗΝΑ 1996
6. Νεοελληνικό Θέατρο (17ος-20ός αι.), ΑΘΗΝΑ 1996
7. Κατανόηση και αποδοχή των εφαρμογών της Βιοτεχνολογίας από το Κοινό, ΑΘΗΝΑ 1997
8. Τα βιολογικά αίτια της γήρανσης και τα προβλήματα της «Τρίτης Ηλικίας», ΑΘΗΝΑ 1998
9. Η Άλλη Πλευρά της Βιοτεχνολογίας, ΑΘΗΝΑ 1998
10. Βιοτεχνολογία και Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης, ΑΘΗΝΑ 1999
11. Οι Μεταμορφώσεις της Πελοποννήσου (4ος-15ος αι.), ΑΘΗΝΑ 2000
12. Χημεία & Κοινωνία, ΑΘΗΝΑ 2000
13. ΘΡΑΚΗ. Ιστορικές και Γεωγραφικές Προσεγγίσεις, ΑΘΗΝΑ 2000
14. ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ. Η σημαντική του «καλού θανάτου», ΑΘΗΝΑ 2000
15. Οι Συλλογικοί Φόβοι στην Ιστορία, ΑΘΗΝΑ 2001
16. Τα Βαλκάνια στην Προϊστορία, ΑΘΗΝΑ 2001
17. ΚΥΠΡΟΣ. Σταυροδρόμι της Μεσογείου, ΑΘΗΝΑ 2001
18. Η Πρόοδος στις Βιολογικές Επιστήμες: Νέες Τεχνολογίες και οι εφαρμογές τους στην Υγεία, ΑΘΗΝΑ 2001
19. Greek Archaeology without Frontiers, ΑΘΗΝΑ 2002 (εξαντλήθηκε)
20. Χημεία & Διατροφή, ΑΘΗΝΑ 2002
21. Βίκτωρ Ουγκώ (1802-1885), ο ρομαντικός συγγραφέας, ο οραματιστής στοχαστής, ο Φιλέλληνας. 200 χρόνια από τη γέννησή του, ΑΘΗΝΑ 2002
22. Χημεία και Υγεία, ΑΘΗΝΑ 2002
23. Λατρείες στην «περιφέρεια» του αρχαίου ελληνικού κόσμου, ΑΘΗΝΑ 2002

24. Άνθρωποι στα άκρα. Ο θάνατος ως επιλογή, ΑΘΗΝΑ 2002
25. Ιστορική Διαδρομή της Νομισματικής Μονάδας στην Ελλάδα, ΑΘΗΝΑ 2002
26. Κοινωνία και Υγεία I, ΑΘΗΝΑ 2003
27. Κοινωνία και Υγεία II, ΑΘΗΝΑ 2003
28. Βυζαντινό κράτος και κοινωνία, ΑΘΗΝΑ 2003
29. Η αμφισβήτηση της εξουσίας, ΑΘΗΝΑ 2003
30. Μουσικοκινητικά δρώμενα ως μέσον θεραπευτικής αγωγής, ΑΘΗΝΑ 2003
31. The Human Predicament II (συνέκδοση με τη Δελφική Εταιρεία)
υπό την αιγίδα της Πολιτιστικής Ολυμπιάδας, ΑΘΗΝΑ 2003
32. Το Ταξίδι από τους αρχαίους έως τους νεότερους χρόνους, ΑΘΗΝΑ 2004
33. Φιλοσοφία και Θετικές Επιστήμες στον 20ό αιώνα, ΑΘΗΝΑ 2004
34. Το Βυζάντιο και οι απαρχές της Ευρώπης, ΑΘΗΝΑ 2004
35. Η τέχνη ως μέσον θεραπευτικής αγωγής, ΑΘΗΝΑ 2004
36. Κοινωνία και Υγεία III, ΑΘΗΝΑ 2004
37. Διπλωματία και Πολιτική. Ιστορική προσέγγιση, ΑΘΗΝΑ 2005
38. Ελληνικές συλλογές επιστημονικών οργάνων, 19ος-20ός αι., ΑΘΗΝΑ 2005
39. Κοινωνία και Υγεία IV, ΑΘΗΝΑ 2005
40. Αποτίμηση ρίσκου και ασφάλεια τροφίμων, ΑΘΗΝΑ 2005
41. Ήρωες και ανώνυμοι, αφανείς και επώνυμοι
στις παρυφές της Ιστορίας και της Τέχνης, ΑΘΗΝΑ 2006
42. Το φαινόμενο της ζωής, ΑΘΗΝΑ 2006
43. Η τέχνη της διοίκησης της επιστημονικής και τεχνολογικής έρευνας,
ΑΘΗΝΑ 2006
44. Η θεωρία της ειδικής και γενικής σχετικότητας, Αθήνα 2006
(περιέχει το DVD «Φυσικής Περίπλους»)
45. Κοινωνία και Υγεία V, Αθήνα 2006 (περιέχει και DVD)
46. Οίνος: πολιτισμός & κοινωνία, Αθήνα 2006
47. Στα βήματα του Πανυσανία, (Συνέκδοση με τη Γεννάδειο Βιβλιοθήκη),
(Ελληνικά και Αγγλικά), Αθήνα 2007
48. Μακροζωία και ευζωία, Αθήνα 2007



Η παρούσα έκδοση περιλαμβάνει τα κείμενα των είκοσι διαλέξεων της ομώνυμης σειράς «Κοινωνία και υγεία VI», που πραγματοποιήθηκε στο ΕΙΕ κατά την περίοδο από 31 Οκτωβρίου έως 19 Δεκεμβρίου 2006 και στοχεύει στην έγκυρη ενημέρωση του κοινού σε επίκαιρα ιατρικά θέματα.

Η θεματολογία επικεντρώνεται στην παθολογία κυρίως τεσσάρων οργάνων του ανθρώπινου σώματος: στον καρκίνο του μαστού και του τραχήλου της μήτρας, στις μυκητιάσεις και φλεγμονές του δέρματος, στις παθήσεις της καρδιάς και των αγγείων και στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου. Σχετικά με τις τελευταίες γίνεται αναφορά στη σημασία του εγκεφάλου και στον τρόπο εμπλοκής του στο ευ ζην, καθώς και στην αξιοποίηση των νέων δεδομένων της νευροφυσιολογίας στην αποκατάσταση κινητικών διαταραχών. Επιπλέον, παρουσιάζεται ο ρόλος της βιοπληροφορικής στην ανάπτυξη βασικής βιολογικής έρευνας και η εφαρμογή της στη συστημική βιολογία, ενός αναδυόμενου κλάδου, καθώς και στα θεαματικά άλματα των βιολογικών επιστημών, χάρις στα οποία ανακαλύπτονται και διατίθενται στο κοινό ευεργετικά για την υγεία και τη ζωή μας φάρμακα. Τέλος, με έναυσμα την επισημασμένη θέση του παιδιού στη σύγχρονη απρόσωπη κοινωνία έχει ενταχθεί ειδικό αφιέρωμα στο παιδί, την προστασία του, την παιδική εγκληματικότητα και τους τρόπους πρόληψής της.

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ (ΕΙΕ)

Λεωφ. Βασιλέως Κωνσταντίνου 48, 116 35 Αθήνα

Τηλ.: 210 72 73 700, Fax: 210 72 46 618

ISBN: 978-960-7998-40-8