

Ελληνική Ιατρική

Helliniki Iatriki

ISSN 2241-8253



Τόμος 79, Τεύχος 3-4, Ιούλιος – Δεκέμβριος 2013 • Περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Volume 79, Issue 3-4, July – December 2013 • Official Journal of the Thessaloniki Medical Society

Helliniki Iatriki



Ελληνική Ιατρική

Τριμηνιαία Ιατρική Έκδοση
Εκδίδεται από το 1927 - Ε' Περίοδος, Όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Έπαινος Ακαδημίας Αθηνών

Ιδιοκτήτης – Εκδότης
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 Θεσσαλονίκη
Ηλεκτρονική Έκδοση
UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη

Quarterly Publication
Official Journal of Thessaloniki Medical Society
First published in 1927 – Fifth period
Correspondence should be addressed to the Medical Society of Thessaloniki,
4, Dimosthenous Street, 546 24 Thessaloniki, Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Πρόεδρος Β. Ταρλατζής
Α' Αντιπρόεδρος Α. Καραγιάννης **Β' Αντιπρόεδρος** Π. Αργυροπούλου-Πατάκα
Γεν. Γραμματέας Α. Καμπαρούδης
Ταμίας Σ. Μεταλλίδης **Ειδ. Γραμματέας** Δ. Καπουκρανίδου
Έφορος Στέγης Ε. Βλαχογιάννης **Έφορος Βιβλιοθήκης** Θ. Δαρδαβέσης
Μέλη Ν. Μαλισιόβας, Κ. Καραπαναγιώτης, Π. Νικολαΐδης (μη αιρετό μέλος)
Αναπλ. Μέλη Κ. Καλλαράς, Μ. Δανιηλίδης, Β. Παπανικολάου
Ελεγκτική Επιτροπή Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Α. Γαρύφαλος, Γ. Ηλονίδης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Κ. Καλλαράς
Αναπλ. Διευθυντές Σύνταξης
Ε. Μανδαλά, Α. Καμπαρούδης
Μέλη
Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Θ. Γερασιμίδης, Θ. Δαρδαβέσης, Δ. Δημητριάδης, Γ. Ηλονίδης, Δ. Καπουκρανίδου,
Ν. Μαλισιόβας, Η. Ντεγιάννης, Π. Νικολαΐδης, Β. Παπανικολάου, Χ. Παπανικολάου, Α. Σαχινίδης,
Π. Τέκκης, Μ. Χάιιτς, Α. Χαριτάντη, Ε. Χολόγκιτας

Ιστοσελίδα: <http://www.helliniki-iatriki.gr>
Αλληλογραφία: info@helliniki-iatriki.gr

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, στη νέα της εκδοτική περίοδο, θα δημοσιεύει εργασίες στα ελληνικά και στα αγγλικά όλων των ειδικοτήτων όπως επίσης και αυτές που προέρχονται από τις βασικές βιολογικές επιστήμες και την ιατρική εκπαίδευση, με κύριο σκοπό την καλλίτερη και πληρέστερη ενημέρωση του γιατρού.

Κάθε εργασία ακολουθεί μια αυστηρή δομή και ανήκει σ' ένα τύπο άρθρου. Μεικτές κατηγορίες εργασιών δε γίνονται δεκτές.

Αναλυτικότερα το περιοδικό δημοσιεύει:

Ανασκοπήσεις: Γράφονται από ένα συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς δύο διαφορετικών ειδικοτήτων. Ο συγγραφέας πρέπει να είναι ιδιαίτερα εξοικειωμένος με το θέμα, ώστε η ενημέρωση του αναγνώστη να είναι πλήρης και ουσιαστική. Η ενημέρωση αυτή αφορά όλους τους σταθμούς που πέρασαν οι γνώσεις στο θέμα με κύρια έμφαση όμως στις σύγχρονες απόψεις, τεκμηριωμένες από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 δακτυλογραφημένες σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Επίκαιρα θέματα - Ενημερωτικά άρθρα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιοδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς. Τα άρθρα αυτά υποβάλλονται στο περιοδικό κατόπιν συνεννοήσεως με την Επιτροπή Συντάξεως.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 5-10 περίπου δακτυλογραφημένες σελίδες με 8-10 βιβλιογραφικές παραπομπές και τον τίτλο στην αγγλική. Τα ενημερωτικά άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Ερευνητικές εργασίες: Έχουν κλινικό-εργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα καθώς και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά και τη βιβλιογραφία. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα.

Ενδιαφέροντες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζο-

νται σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση 2-4 δακτυλογραφημένες σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή σχήματα (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (5-10 παραπομπές) και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά.

Γενικά θέματα: Εδώ υπάγονται ποικίλα θέματα που αφορούν την ιατρική εκπαίδευση και δεοντολογία, την οργάνωση και τον προγραμματισμό της υγείας σ' όλες τις βαθμίδες της καθώς και ιατρικά θέματα με ευρύτερο κοινωνικό ενδιαφέρον. Μπορούν να γραφούν κάτω από τον τίτλο "Ειδικό άρθρο", "Γενικά θέματα", "Πρόοδοι στην Ιατρική" κ.τ.λ.).

Το άρθρο της κατηγορίας αυτής δεν απαιτεί ειδική δομή κατά τη σύνταξή του.

Όλες οι εργασίες (μαζί με τις φωτογραφίες τους) που αποστέλλονται στο περιοδικό (ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας <http://www.helliniki-iatriki.gr>) συνοδεύονται απαραίτητα από μια επιστολή προς τη Συντακτική Επιτροπή, όπου δηλώνεται ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό και επίσης ότι έχει την έγκριση για δημοσίευση όλων των συγγραφέων που συμμετέχουν. Μετά τον έλεγχο και εφόσον η εργασία εκπληρώνει τις οδηγίες για τους συγγραφείς, στέλνεται για διπλή κρίση σε δύο αρμόδιους επισημονικούς συμβούλους του περιοδικού.

Όταν επιστρέψει (ο χρόνος δεν μπορεί να προκαθοριστεί) συμπληρώνεται από τους συγγραφείς (αν χρειαστεί) σύμφωνα με τις υποδείξεις των συμβούλων και τελικά παίρνει σειρά δημοσίευσής τους.

Όταν η εργασία σεληδοποιηθεί ηλεκτρονικά αποστέλλεται στους συγγραφείς, για έλεγχο, δοκίμιο της α' διορθώσεως. Στο δοκίμιο αυτό δεν είναι δυνατή καμιά απολύτως προσθήκη, αλλαγή, βελτίωση κ.λ.π., παρότι μόνον η διόρθωση λαθών του τυπογραφείου.

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση μερικώς ή ολικώς επιτρέπεται μόνο ύστερα από έγγραφη άδεια του περιοδικού.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

Ανάπτυξη με τις αναλυτικές οδηγίες προς τους συγγραφείς μπορείτε να αναζητήσετε στην ιστοσελίδα <http://www.helliniki-iatriki.gr>

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 79 • Τεύχος 3-4
Ιούλιος – Δεκέμβριος 2013

Περιεχόμενα

Ενημερωτικό άρθρο	5	Η επαγωγή του πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα: βιοδείκτες που ενοχοποιούνται <i>Δ. Καπουκρανίδου, Μ. Καρβάνη</i>
Ερευνητική εργασία	20	Χαλαρή μιτροειδής βαλβίδα - Σύνδρομο πρόπτωσης μιτροειδούς βαλβίδας: επίπτωση και φυσική ιστορία των συμπτωμάτων <i>Σ. Θεοφιλογιαννάκος, Α. Πίτσης, Κ. Μπουντούλας, Β. Νινιός, Τ. Κέλπης, Ν. Μεξίλης, Δ. Τσικαδέρης, Π. Δάρδας, Χ. Μπουντούλας</i>
	27	Επιδημιολογία αιτιών θανάτων. Επιδημιολογία θανάτων από καρκίνο του μαστού και του γενετικού συστήματος στο Νομό Πιερίας κατά την εικοσαετία 1991-2010. Πληθυσμιακή μελέτη <i>Κ. Τζιόμαλος, Φ. Ηλιάδης, Α. Γκοντζιούλης, Δ. Καραγιάννη, Δ. Σκούτας, Τ. Διδάγγελος, Ν. Παπάζογλου</i>
Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	32	Οξεία παραπληγία λόγω φλεγμονώδους επισκληρίδιας μάζας από μετάσταση ΘΜΣΣ <i>Χ. Αλεξανδρής, Α. Αθανασίου, Α. Πρασσάς, Γ. Αλεξόπουλος, Π. Πουρνή, Τ. Μπρόβας, Χ. Αλεξιάδου, Μ. Κοτινοπούλου, Κ. Τσολέκα</i>
	36	Ενδοπαρεγχυματικές κύστες επιδιδυμίδας <i>Ι. Πατουλιάς, Α. Μεντεσίδου, Θ. Φειδάντσης, Κ. Προδρόμου, Ι. Καλλέργης, Ε. Παπακρίβου, Μ. Μητρούδη, Γ. Κουτσούμης</i>
Ειδικά άρθρα	40	Η υστερία όπως περιγράφεται στην Ιπποκρατική Συλλογή <i>Ε. Παρλαπάνη, Σ. Καπρίνης, Β. Μποζίκας, Π. Αθανάσης, Γ. Μηνιάδης, Κ. Φωκάς</i>

Helliniki Iatriki

Volume 79 • No 3-4
July – December 2013

Contents

<i>Brief review</i>	5	Pain induction in chronic pancreatitis <i>D. Kapoukranidou, M. Karvani</i>
<i>Investigative paper</i>	20	Floppy mitral valve-mitral valve prolapse syndrome: incidence and natural history of symptoms <i>E.K. Theofilogiannakos, A.A. Pitsis, K.D. Boudoulas, V.N. Ninios, T.G. Kelpis, N.E. Mezilis, D.D. Tsikaderis, P.S. Dardas, H. Boudoulas</i>
	27	Epidemiology of causes of death. Epidemiology of deaths due to breast and genital cancers in the prefecture of Pieria during 1991-2010. A population-based study <i>K. Tziomalos, F. Iliadis, A. Goutzioulis, D. Karagianni, D. Skoutas, T. Didangelos, N. Papazoglou</i>
<i>Case reports</i>	32	Acute paraplegia due to spinal cord compression from epidural mass of the thoracic spine, complicated with inflammation of intervertebral disc (discitis) <i>Ch. Alexandridis, A. Athanasiou, A. Prassas, G. Alexopoulos, P. Pourni, T. Brovas, Ch. Alexiadou, M. Kotinopoulou, K. Tsolekla</i>
	36	Epididymal cysts <i>I. Patoulas, A. Mentessidou, T. Feidantsis, K. Prodromou, I. Kallergis, E. Papakrivou, M. Mitroudi, G. Koutsoumis</i>
<i>Special articles</i>	40	Hysteria as is described in in the Hippocratic Corpus <i>E. Parlapani, S. Kaprinis, V. Bozikas, P. Athanasis, G. Minadaki, K. Fokas</i>

Η επαγωγή του πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα: βιοδείκτες που ενοχοποιούνται

Δωροθέα Καπουκρανίδου, Μαριάννα Καρβάνη

Εργαστήριο Φυσιολογίας Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ.

Περίληψη. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση της χρόνιας παγκρεατίτιδας και των βασικών μηχανισμών επαγωγής πόνου σε αυτήν. Η χρόνια παγκρεατίτιδα ορίζεται ως μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται κυρίως από καταστροφή ή πλήρη εξάλειψη του λειτουργικού παρεγχυματικού ιστού και ίνωση. Ένα από τα κυρίαρχα συμπτώματά της είναι ο πόνος που είναι παρών στην πλειοψηφία των ασθενών. Πρόκειται για επίμονο, αμβλύ επιγαστρικό άλγος, που συχνά αντανακλάται στην πλάτη, είναι συνήθως επαναλαμβανόμενος ή συνεχής σε μερικές σπάνιες περιπτώσεις. Η φλεγμονή καθώς και βλαπτικοί παράγοντες είναι μεταξύ των κυρίων αιτιών που εμπλέκονται στην πρόκληση πόνου. Ο πόνος μπορεί να εκληφθεί ως μια αντίδραση του ανθρώπινου σώματος, που προειδοποιεί για την παρουσία ενός ενδογενούς ή εξωγενούς κινδύνου. Παλαιότερα, επικρατούσε η αντίληψη ότι ο χρόνιος παγκρεατικός πόνος προέρχεται από τη φλεγμονώδη διαδικασία και την ίνωση, σήμα κατατεθέν της ασθένειας. Η παγκρεατική ισχαιμία σε

σχέση με την αυξημένη πίεση του παρεγχυματικού ιστού και των πόρων ήταν επίσης μία άλλη πιθανή θεωρία μηχανισμού πόνου. Εξωπαγκρεατικές αιτίες όπως η στένωση του χοληδόχου πόρου και του δωδεκαδακτύλου έχουν επίσης προταθεί. Πιο πρόσφατα, έμφαση έχει δοθεί στο νευροπαθητικό στοιχείο της χρόνιας παγκρεατίτιδας, ως τον πρωταρχικό μηχανισμό πόνου. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, ο πόνος προκαλείται από περιφερικούς μηχανισμούς αλγαισθησίας που περιλαμβάνουν μια ποικιλία νευροδιαβιβαστών και νευροπεπτιδίων. Η παγκρεατική νευροπάθεια που αναφέρεται στη βλάβη των νευρών, η αυξημένη πυκνότητα νευρικών ινών και η υπερτροφία μαζί με την κεντρική ευαισθητοποίηση (υπερδιέγερση νωτιαίου μυελού και εγκεφάλου) συμμετέχουν επίσης σε αυτή τη θεωρία παθογένεσης πόνου. Οι διάφορες υποθέσεις που έχουν προταθεί για τον μηχανισμό επαγωγής του χρόνιου παγκρεατικού πόνου τονίζουν την πολυπαραγοντικότητά του και την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση.

Ελλην Ιατρ 2013, 79: 5 - 19.

Η παγκρεατίτιδα αποτελεί μια σημαντική κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διαδικασία η οποία επηρεάζει τόσο την εξωκρινή όσο και την ενδοκρινή λειτουργία του αδένου. Η ασθένεια μπορεί να ταξινομηθεί με βάση τη διάρκεια της¹. Σύμφωνα με αυτή την κατάταξη, η οξεία παγκρεατίτιδα αντιπροσωπεύει μια ήπια, αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση που συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα παγκρεατικών ενζύμων². Η χρόνια παγκρεατίτιδα είναι η σταδιακή και μη αναστρέψιμη καταστροφή του παγκρέατος που συχνά (αν όχι πάντα) εμφανίζεται ως απόρροια κλινικών

ή υποκλινικών επεισοδίων οξείας παγκρεατίτιδας. Με αυτή την έννοια, αυτές οι δύο κλινικές καταστάσεις μπορούν να θεωρηθούν ως στοιχεία της ίδιας οντότητας, όπου η μετάβαση από την οξεία στη χρόνια κατάσταση μπορεί να είναι δυσδιάκριτη ή ακόμα και μη αντιληπτή³. Τα κύρια ιστολογικά ευρήματα στη χρόνια παγκρεατίτιδα είναι η καταστροφή του παγκρεατικού παρεγχύματος και της ανατομικής δομής των πόρων, η ίνωση, η απώλεια των κυψελοειδών και νησιδιακών κυττάρων καθώς και η διεύδυση κυττάρων φλεγμονής στον αδένά⁴. Ένα από τα βασικά συμπτώματα της χρό-

νιας παγκρεατίτιδας είναι ο πόνος, ο οποίος είναι έντονος, σταθερός ή υποτροπιάζων, κοιλιακός (συχνά αντανακλά στην πλάτη), παρών στο 80-90% των ασθενών⁵.

Ο πόνος αποτελεί ένα πολύ συχνό σύμπτωμα στην καθημερινή κλινική πράξη. Ο ορισμός του πόνου είναι αρκετά δύσκολος, δεδομένου ότι θεωρείται περισσότερο ως μια προσωπική εμπειρία. Το 1979 η Διεθνής Εταιρεία για τη Μελέτη του Πόνου (IASP) καθιέρωσε τον πόνο ως “μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία σε σχέση με μια πραγματική ή δυνητική καταστροφή ιστών ή που περιγράφεται ως τέτοια”⁶. Ο πόνος μπορεί να χαρακτηριστεί ως φυσιολογικός όταν αναφέρεται στον όρο επιβλαβής. Πρόκειται δηλαδή για την προσωρινή αίσθηση που προκαλείται από ένα ερεθίσμα τέτοιας έντασης, ικανής να προκαλέσει ιστική βλάβη ή τραύμα μικρής έκτασης, χωρίς εκτεταμένη φλεγμονή ή βλάβη του νευρικού συστήματος. Παθολογικός πόνος είναι το αποτέλεσμα της φλεγμονώδους αντίδρασης που προκαλείται από καταστροφή ιστών ή βλάβη του νευρικού συστήματος. Χαρακτηριστικό του είναι η ασυμφωνία ερεθίσματος-αντίδρασης (απάντησης), με την έννοια ότι το ερεθίσμα δεν είναι επαρκές ώστε να προκαλέσει αίσθηση πόνου τέτοιας εντάσεως. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχει μια αλλαγή στο σύστημα αλγαισθησίας η οποία οδηγεί σε κεντρική υπερευαισθησία μη επιτρέποντας στην εισερχόμενη αισθητική πληροφορία να αξιολογηθεί σωστά^{7,8}. Ο πόνος μπορεί να προκληθεί ακόμη και χωρίς τη παρουσία ερεθίσματος και να μην περιορίζεται στην περιοχή του τραύματος. Μπορεί επίσης να ταξινομηθεί ως οξύ ή χρόνιος, σωματικός, σπλαχνικός ή νευροπαθητικός⁶. Πρόκειται για μία πολυπαραγοντική και πολύπλοκη οντότητα που αποτελείται από τρία στοιχεία. Η αισθητική - επικριτική συνιστώσα, ικανή να εντοπίζει το σημείο του πόνου και να αξιολογεί την έντασή του. Η συναισθηματική - συγκινησιακή προσδιορίζει ποσοτικά πόσο δυσάρεστος είναι ο πόνος και προκαλεί συναισθήματα φόβου και δυσφορίας. Η γνωστική-ερμηνευτική συνιστώσα συμμετέχει στην αποθήκευση της εμπειρίας του πόνου στη μνήμη και στην αξιολόγησή του^{9,10}.

Το πάγκρεας έχει μια περίπλοκη νευρώση, την εξωγενή και την ενδογενή¹¹. Η εξωγενής νευρώση αποτελείται από προσαγωγές και απαγωγές νευρικές ίνες που προέρχονται από το πνευμονο-

γαστρικό νεύρο (παρασυμπαθητικό) και τα σπλαγχνικά νεύρα (συμπαθητικό). Οι σπλαγχνικές πληροφορίες μεταφέρονται στο ΚΝΣ, είτε με το πνευμονογαστρικό στο εγκεφαλικό στέλεχος είτε κυρίως με τα σπλαγχνικά νεύρα στο νωτιαίο μυελό. Αυτά τα δύο είδη νευρών θεωρούνται ως υπεύθυνα για τη σηματοδότηση των ερεθισμάτων παγκρεατικού πόνου¹². Η ενδογενής νευρώση αποτελείται από ενδοπαγκρεατικά γάγγλια και νευρικές ίνες από εντερικούς δωδεκαδακτυλικούς νευρώνες, τη λεγόμενη εντεροπαγκρεατική νευρώση^{13,14}. Αναφορικά με την εισροή αλγαισθητικών πληροφοριών, θεωρείται ότι υπάρχει μία **σύγκλιση** στα δερμοτόμια των σωματικών και σπλαγχνικών νευρώνων. Το δερμοτόμιο T10 πιστεύεται ότι συγκλίνει με παγκρεατικά σπλαγχνοτόμια^{15,16}.

Λαμβάνοντας υπόψη την αισθητική οδό του πόνου, το ερέθισμα του πόνου μεταφέρεται από την περιφέρεια προς το κέντρο κυρίως μέσω των εμμύελων Αδ και των αμύελων C αισθητικών νευρικών ινών. Οι Αδ νευρικές ίνες πιστεύεται ότι μεταδίδουν τον οξύ πόνο ενώ οι C ίνες σχετίζονται με τον βύθιο, αμβλύ πόνο⁶. Μέσα από αυτές τις ίνες, η διέγερση φτάνει στους νευρώνες α' τάξης, τα κύτταρα των νωτιαίων γαγγλίων. Τα νωτιαία νεύρα αποτελούνται από σωματοκινητικές απαγωγές, σωματοαισθητικές προσαγωγές, σπλαγχοκινητικές απαγωγές και σπλαγχοαισθητικές προσαγωγές νευρικές ίνες. Το ερέθισμα του πόνου στη συνέχεια διαβιβάζεται στους νευρώνες β' τάξης, δηλαδή τα κύτταρα των πυρήνων του οπισθίου κέρατος και τα κύτταρα της ραχιαίας πηκτωματώδους ουσίας του οπισθίου κέρατος. Η διέγερση μεταφέρεται στους νευρώνες β' τάξης μέσω των οπισθίων ριζών των νωτιαίων νευρών και του οπισθοπλάγιου δεματίου αντίστοιχα. Το ερέθισμα καταλήγει στους νευρώνες γ' τάξης, που είναι τα κύτταρα του οπισθίου-έξω κοιλιακού πυρήνα του θαλάμου διαμέσου του πλαγίου νωπιοθαλαμικού δεματίου. Σε αυτούς τους νευρώνες καταλήγουν ερεθίσματα σχετικά με τον οξύ, νυγμώδη πόνο. Τελικά, το ερέθισμα του πόνου θα φτάσει στο φλοιό της οπίσθιας κεντρικής έλικας. Σε περίπτωση που το ερέθισμα αναφέρεται σε καυστικό πόνο, τότε μεταφέρεται στα κύτταρα των πυρήνων του δικτυωτού σχηματισμού του εγκεφαλικού στελέχους μέσω του πλαγίου νωπιοθαλαμικού δεματίου. Από εκεί η διέγερση θα ενημερώσει και θα προειδοποιήσει το ΚΝΣ για την ύπαρξη μιάς πιθανής βλάβης.

βης, που γίνεται αντιληπτή μέσω της αλγαισθησίας. Ωστόσο, η τελική αντίληψη του πόνου φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα ευδωτικών και ανασταλτικών μηχανισμών. Κατερχόμενα ανασταλτικά (τροποποιητικά) συστήματα μπορούν να παρεμποδίσουν το σήμα του πόνου να φτάσει στο ΚΝΣ. Αυτά τα συστήματα εντοπίζονται στην περιυδραγωγική φαϊά ουσία του στελέχους (PAG), τον υπομέλανα τόπο του στελέχους (LC) και τον μεγάλο πυρήνα της ραφής στον προμήκη μυελό (NRM)^{6,9}. Συνεπώς, μια σωστή απάντηση στο ερέθισμα του πόνου μπορεί να εκφραστεί μέσω των απαγωγών νεύρων του κινητικού συστήματος και του αυτόνομου νευρικού συστήματος¹⁷.

Ο καθορισμός της αιτιολογίας του πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα φαίνεται να αποτελεί μία πρόκληση, δεδομένου ότι μια σειρά από θεωρίες έχει προταθεί. Εξωπαγκρεατικοί μηχανισμοί δίνουν έμφαση στο ρόλο της στένωσης του χοληδόχου πόρου και του δωδεκαδακτύλου. Είναι αποδεκτό ότι η χρόνια παγκρεατίτιδα προκαλεί έντονη ίνωση, παγκρεατική και περιπαγκρεατική ιστική φλεγμονή στην πορεία της. Η ίνωση και η φλεγμονή μαζί μπορούν να προκαλέσουν στένωση σε κοινά όργανα (χοληδόχο πόρο και δωδεκαδάκτυλο). Η στένωση που αναπτύσσεται ως επιπλοκή της χρόνιας παγκρεατίτιδας έχει θεωρηθεί η πηγή του πόνου¹⁸. Υπάρχουν στοιχεία ότι ο πόνος μπορεί να μετριάσθει με μεθόδους παροχέτευσης της χολής που εφαρμόζονται σε στένωση του κοινού χοληφόρου πόρου. Από την άλλη πλευρά, η στένωση του χοληδόχου πόρου και ο ρόλος της στην πρόκληση πόνου έχουν σε μεγάλο βαθμό τεθεί υπό αμφισβήτηση από άλλους συγγραφείς^{3,19}. Η στένωση έχει επίσης θεωρηθεί ως επιπλοκή μιας παθολογικής κατάστασης που ονομάζεται “παγκρεατίτιδα με το σχηματισμό αυλάκων (ραβδώσεων)”. Ο όρος καθιερώθηκε από τους Stolte et al²⁰ για να περιγράψει μια κατάσταση που βρέθηκε στο 19,5% 600 ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα. Το κύριο χαρακτηριστικό της είναι ο σχηματισμός μιας ουλής ή πλάκας ινώδους ιστού μεταξύ της κεφαλής του παγκρέατος και του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου που μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές, όπως διαταραχή της δωδεκαδακτυλικής κινητικότητας, στένωση του δωδεκαδακτύλου ή και του κοινού χοληφόρου πόρου. Τα νεύρα και τα γάγγλια μεταξύ της κεφαλής του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου συμπιέζονται από την ινώδη πλάκα και

αυτό μπορεί να προκαλέσει πόνο^{21,22,23}.

Η αυξημένη ενδοπαγκρεατική πίεση είναι μια παθολογική οντότητα που αφορά την υπέρταση τόσο των πόρων όσο και του διάμεσου παγκρεατικού ιστού. Αυτή η κατάσταση πίεσης θεωρείται ότι προκαλεί το “σύνδρομο του διαμερίσματος” το οποίο αναπόφευκτα οδηγεί σε επαγωγή πόνου^{24,25}. Στο σύστημα των πόρων η κανονική πίεση κυμαίνεται από 7 έως 15 mmHg. Ωστόσο, στην περίπτωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας, υπέρταση έχει βρεθεί από 20mmHg με μέγιστο 80 mmHg^{26,27,28}. Αυτή η θεωρία υπέρτασης των πόρων βασίζεται στην υπόθεση ότι η αυξημένη έκκριση παγκρεατικού χυμού σε συνδυασμό με την απόφραξη λόγω στένωσης ή λίθων οδηγεί σε αυξημένη πίεση^{29,30,31}. Μια άλλη μελέτη³² υποστηρίζει τη σχέση μεταξύ ενδοπαγκρεατικής πίεσης και εντάσεως του κοιλιακού άλγους. Ωστόσο, έχουν υπάρξει έρευνες που αποδεικνύουν την αντίθετη περίπτωση, δηλαδή ότι η πίεση του παγκρεατικού πόρου δεν είναι η κύρια πηγή πόνου. Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα εξακολουθούν να αναφέρουν πόνο ακόμη και μετά την παροχέτευση του παγκρεατικού πόρου. Ο πόνος παρέμεινε ο ίδιος όπως ήταν και πριν την παροχέτευση ή σε κάποιες άλλες περιπτώσεις μακροπρόθεσμη ανακούφιση από τον πόνο δεν επιτεύχθηκε. Ο πόνος επανεμφανίστηκε σε περίπου 40% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδικασία παροχέτευσης³³. Την ίδια στιγμή, μια άλλη μελέτη από τους Vestergaard et al³⁴ δεν αναφέρει κάποια σχέση μεταξύ μανομετρικών ευρημάτων και σοβαρότητας της χρόνιας παγκρεατίτιδας.

Το χρονίως φλεγμαίνον πάγκρεας προκαλεί μια εκτεταμένη ίνωση, η οποία με τη σειρά της δεν επιτρέπει στον αδένα να διασταλεί και να απορροφήσει την ήδη υπάρχουσα πίεση λόγω του αυξημένου όγκου των πόρων. Αυξημένη παρεγχυματική πίεση έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς χρόνιας παγκρεατίτιδας έως και 30 mm Hg, όταν η κανονική μέση πίεση στον αδένα είναι 7 mmHg^{4,35,36}. Μια σπάνια περίπτωση έχει επίσης αναφερθεί με παρεγχυματική πίεση έως και 662 mmHg σε ασθενή με χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα³⁷. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι ύστερα από την αποσυμπίεση των πόρων και την χειρουργική εκτομή του αδένα, η πίεση μειώνεται ή επιστρέφει ακόμη και στα φυσιολογικά της επίπεδα³⁸. Σε περίπτωση που η παρεγχυματική πίεση αυξάνεται και πάλι μετεγχειρητικά, τότε ο πόνος μπορεί να επανεμφανιστεί.

Η αυξημένη πίεση μπορεί επίσης να αποδοθεί σε αυξημένη διέγερση και εξωκρινή έκκριση, λόγω της υπερχολοκυστοκινιναιμίας που συναντάμε στην χρόνια παγκρεατίτιδα. Η χολοκυστοκινίνη (CCK), βασική γαστρεντερική ορμόνη εμπλέκεται στη δημιουργία πόνου διεγείροντας την έκκριση του παγκρεατικού χυμού, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει στην αυξημένη πίεση και ισχαιμία του αδένου. Αυξημένα επίπεδα της πολυπεπτιδικής αυτής ορμόνης έχουν βρεθεί σε ορισμένους ασθενείς με πρώιμο στάδιο χρόνιας παγκρεατίτιδας σε σύγκριση με μάρτυρες³⁹. Επιπλέον, εικάζεται ότι τα αυξημένα επίπεδα χολοκυστοκινίνης προκαλούν παγκρεατικό πόνο επιδρώντας άμεσα στο ΚΝΣ, καθώς υποδοχείς της βρίσκονται στο κέντρο του εμέτου. Ωστόσο, αυτό το κέντρο δεν διαθέτει αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συνεπώς οι νευρώνες του έρχονται σε επαφή με τη χολοκυστοκινίνη που κυκλοφορεί στο αίμα και διεγείρεται ο πόνος⁴⁰. Αντιθέτως, μία άλλη μελέτη²⁵ δείχνει ότι δεν υπάρχει καμία σύνδεση μεταξύ εξωκρινών αδενικής εκκρίσεως και αυξημένου επιπέδου πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Η πιθανότητα συμμετοχής της αυξημένης πίεσης στην επαγωγή του χρόνιου παγκρεατικού άλγους έχει επίσης αμφισβητηθεί και από άλλη μελέτη⁴¹ που υποστηρίζει ότι η χρήση οκτρεοτίδης για αναστολή της παγκρεατικής εκκρίσεως δεν κατάφερε να μειώσει την ένταση του πόνου.

Μια επιπλέον αιτία επαγωγής του πόνου θεωρείται το “σύνδρομο του διαμερίσματος”, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, συνεπεία παγκρεατικής υπέρτασης. Σε ένα μοντέλο χρόνιας παγκρεατίτιδας⁴² διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη διάμεση πίεση μπορεί να προκαλέσει μείωση στην ροή αίματος. Αυτό οδηγεί σε ισχαιμία του αδένου, η οποία εν μέρει τουλάχιστον, έχει θεωρηθεί πηγή πόνου αφού αποτελεί γνωστό ερέθισμα πόνου^{28,43,44}.

Ένα από τα κύρια ιστολογικά ευρήματα στη χρόνια παγκρεατίτιδα είναι η ανάπτυξη ίνωσης, ενδολοβιωδούς και περιλοβιωδούς. Η ίνωση συνεπάγεται τη συσσώρευση ινοβλαστών και κολλαγόνου που αντικαθιστούν το εξωκρινές παρэгχυμα. Η εκτεταμένη ανάπτυξη ινώδους ιστού και η συσσώρευση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας μπορούν να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμες ουλές. Αν και η παθοφυσιολογία της παραμένει ακόμα ασαφής, έχει προταθεί ότι η αδενική ίνωση προκαλεί ενδοπορική υπέρταση και συνεπώς μια κατάσταση χρόνιου άλγους⁴⁵. Η παγκρεατική ίνωση και η σύνθε-

ση κολλαγόνου πραγματοποιούνται κυρίως από τα αστεροειδή κύτταρα του παγκρέατος όταν αυτά ενεργοποιούνται. Ως εκ τούτου, τα κύτταρα αυτά παράγουν κυτταροκίνες και χημειοκίνες, συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία ινώδους ιστού, στην ιστική ισχαιμία του παγκρέατος και στην επαγωγή πόνου^{46,47}. Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες τονίζουν το γεγονός ότι δεν υφίσταται καμία σύνδεση μεταξύ δημιουργίας ινώδους ιστού και εντάσεως του πόνου, γεγονός που υποδηλώνει άλλους, πιο σημαντικούς επαγωγικούς μηχανισμούς άλγους στη χρόνια παγκρεατίτιδα⁴⁸.

Παρατηρήθηκε ότι σε περιπτώσεις έξαρσης της νόσου με συνοδό άλγος πέντε ένζυμα ήταν αυξημένα. Πρόκειται για την αμυλάση ορού, την παγκρεατική ισοαμυλάση, την λιπάση, το θρυψινογόνο και την ελαστάση εικάζοντας ότι συμμετέχουν στην πρόκληση του παγκρεατικού πόνου⁴⁹. Ειδικά η δραστηριότητα της α-αμυλάσης που μπορεί να μετρηθεί στο σιελόγδο αδένου έχει επίσης συνδεθεί με περιόδους εξάρσεως του άλγους καθώς στα μεσοδιαστήματα των εξάρσεων της νόσου η συγκέντρωση και η δραστηριότητά της βρέθηκαν μειωμένες⁵⁰.

Στην παθογένεια της φλεγμονώδους διεργασίας στη νόσο εμφανίζεται να συμμετέχει και το στρες, όπου κύριος μεσολαβητής είναι η κορτιζόλη. Σε μία έρευνα πάνω σε 105 ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα βρέθηκε ότι κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου υπήρξε μία αύξηση της δραστηριότητας των επινεφριδίων, με κύριο βιοδείκτη του στρες την κορτιζόλη⁵¹. Εικάζεται ότι τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν δράση στην φλεγμονώδη διαδικασία μέσω της παραγωγής κυτταροκινών, επιδεινώνοντας με τον τρόπο αυτό το άλγος.

Το οξειδωτικό στρες έχει επίσης προταθεί ως πιθανός μεσολαβητής στο μηχανισμό πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Ειδικότερα, έχει υποστηριχθεί ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου εμπλέκονται στη διαδικασία της παγκρεατικής φλεγμονής καθώς πρόκειται για κυτταροτοξικούς παράγοντες^{52,53} που απελευθερώνονται από φλεγμονώδη κύτταρα, όταν υπάρχει μια οξειδωτική έκρηξη. Το οξειδωτικό στρες προάγει την κυτταρική ή ιστική βλάβη, άμεσα ή έμμεσα τροποποιώντας την οδό σηματοδότησης ή προκαλώντας φλεγμονή, ισχαιμία ή οξείωση^{54,55}. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα οξειδωμένων λιπαρών οξέων σε ορό ή/και παγκρεατικό χυμό έχουν βρεθεί στην νόσο αποτελώντας ενδεχομένως βιοδείκτες⁵⁶. Πιο πρόσφατα,

έχει εκφραστεί η άποψη ότι μεταλλάξεις γονιδίων ευθύνονται, τουλάχιστον εν μέρει, για την παθογένεια του χρόνιου παγκρεατικού πόνου, ιδίως στην κληρονομική και ιδιοπαθή χρόνια παγκρεατίτιδα και τον επαναλαμβανόμενο πόνο της οξείας παγκρεατίτιδας⁵⁷. Οι μεταλλάξεις αυτές αφορούν στο γονίδιο που κωδικοποιεί το κατιονικό θρυψινογόνο και το γονίδιο του αναστολέα της παγκρεατικής εκκριτικής θρυψίνης⁵⁸. Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου έχει επίσης συνδεθεί με πολυμορφισμούς του αισθητικού υποδοχέα του ασβεστίου (CASR) ιδίως σε συνδυασμό με κατανάλωση μεγάλης ποσότητας αλκοόλ. Μετάλλαξη του γονιδίου CASR σε συνδυασμό με μετάλλαξη του γονιδίου του παγκρεατικού εκκριτικού αναστολέα θρυψίνης SPINK1 επηρεάζοντας την ομοιόσταση ασβεστίου και την ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη της νόσου⁵⁹.

Οι επιπλοκές από το πάγκρεας όπως ψευδοκύστεις, ειδικά όταν αυξάνουν γρήγορα σε μέγεθος και συμπιέζουν γειτονικά όργανα, εμπλέκονται στο φαινόμενο. Στη χρόνια παγκρεατίτιδα τείνουν να εξαφανιστούν είτε αυτόματα είτε μετά από θεραπεία με οκτρεοτίδη, μετριάζοντας έτσι την αίσθηση του πόνου⁶⁰. Οι ψευδοκύστεις θεωρούνται συνήθως το αποτέλεσμα οξέων παροξύνσεων της νόσου. Με αυτή την έννοια, οι οξείες εξάρσεις μπορούν να οδηγήσουν σε μια έντονη παγκρεατική και περιπαγκρεατική φλεγμονή ιστών με τη συμμετοχή βλαβερών παραγόντων και φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης επιδεινώνοντας αναπόφευκτα την ένταση του πόνου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μία φλεγμονώδης παγκρεατική μάζα μπορεί να αναπτυχθεί, κυρίως στη κεφαλή του παγκρέατος και να προκαλέσει ή να επιδεινώσει το άλγος της χρόνιας παγκρεατίτιδας, καθώς μπορεί να συμπιέσει παγκρεατικά ή περιπαγκρεατικά νεύρα παρεμποδίζοντας έτσι τον κοινό χοληφόρο/ηπατικό- ή τον παγκρεατικό πόρο⁵². Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο πόνος θεωρείται το αποτέλεσμα άλλων επιπλοκών της χρόνιας παγκρεατίτιδας, όπως ένα καρκίνωμα άνωθεν του αδένα, μια συναφής παθολογική κατάσταση (κυρίως γαστροπάρεση) ή μια συνυπάρχουσα μη σχετιζόμενη παθολογική οντότητα³.

Μέχρι στιγμής, ο πόνος στη χρόνια παγκρεατίτιδα έχει παραδοσιακά χαρακτηριστεί ως φλεγμονώδης εκ φύσεως. Ωστόσο, μια νέα προοπτική για την παθογένεσή του έχει προταθεί με τον όρο

“σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου”⁵. Ο νευροπαθητικός πόνος ορίζεται ως “ο πόνος που είναι άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή ασθένειας που επηρεάζει το σωματο-αισθητικό σύστημα”^{61,62}. Πιο πρόσφατα, ο χρόνιος παγκρεατικός πόνος χαρακτηρίστηκε ως μικτού τύπου με βάση κυρίως νευροπαθητική. Προτάθηκε ότι ο μηχανισμός άλγους μπορεί να χαρακτηριστεί ως κεντρικός ή περιφερικός με βάση την εντόπισή του και αλγαισθητικός ή νευροπαθητικός ανάλογα με το αν έχουμε διέγερση ανέπαφων ή κατεστραμμένων νευρικών ινών. Οι μηχανισμοί χρόνιου παγκρεατικού πόνου ταξινομούνται στις ακόλουθες κατηγορίες: περιφερικοί ενδοπαγκρεατικοί αλγαισθητικοί, περιφερικοί εξωπαγκρεατικοί αλγαισθητικοί, παγκρεατική νευροπάθεια, κεντρική (νωτιαία και εγκεφαλική) νευροπάθεια⁶¹.

Η περιφερική ενδοπαγκρεατική αλγαισθησία αναφέρεται στη διέγερση υποδοχέων του πόνου, νευρώνων οι οποίοι βρίσκονται στο πάγκρεας. Η αυξημένη παρουσία αλγαισθητικών σημάτων στην περιφέρεια (πάγκρεας) έχει συσχετισθεί με την απαγωγή πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Ένας ικανός αριθμός παραγόντων, έχει εμπλακεί στην κινητοποίηση της παγκρεατικής αλγαισθησίας ενεργώντας πάνω στις C ή Ad νευρικές ίνες. Στο παρελθόν, η αυξημένη πίεση (πόρων και παρεγχύματος) καθώς και τοξικοί παράγοντες, όπως το αλκοόλ είχαν προταθεί ως οι κύριες αιτίες διέγερσης των αλγαισθητικών νευρικών ινών^{29,62}. Ωστόσο, αργότερα διαπιστώθηκε ότι ακόμη και επί απουσίας αυτών των παραγόντων, οι ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα εξακολουθούσαν να εκδηλώνουν άλγος⁶³. Έτσι η προσοχή στράφηκε σε άλλες πιθανές εξηγήσεις. Σε μια άλλη μελέτη⁵ προτάθηκε ότι ο πόνος προκαλείται από άλλα μόρια, όπως είναι οι κυτταροκίνες, η θρυψίνη, η βραδυκινίνη μαζί με τα πρωτόνια, το υδρόθειο, τη σεροτονίνη και το ασβέστιο. Αυτοί οι παράγοντες ευθύνονται για τη μείωση του ουδού (κατωφλίου) ενεργοποίησης των περιφερικών αισθητικών νευρικών ινών. Βασικό ρόλο στην αύξηση της έκφρασης αυτών των παραγόντων διαδραματίζει η βλάβη των κυψελοειδών κυττάρων σε παγκρεατική φλεγμονή. Πιο συγκεκριμένα, έχει υποστηριχθεί ότι το υδρόθειο (H₂S) ασκεί προαλγαισθητικό ρόλο στην επεξεργασία του σωματικού πόνου⁶⁴ οδηγώντας σε παγκρεατική αλγαισθησία πιθανόν μέσω των διαύλων ασβεστίου τύπου T όταν χορηγείται τοπικά. Στην περίπτωση αυτή η χορήγηση του αυξάνει τα

επίπεδα cAMP σε νευρώνες και γλοιακά κύτταρα με αποτέλεσμα την υπερπόλωση. Μία προφλεγμονώδης δράση έχει επίσης αποδοθεί στο υδροθείο, ενώ ασκεί και αναλγητική δράση όταν χορηγείται συστηματικά μέσω της ενεργοποίησης του διαύλου K (ATP)⁶⁵. Η επίδραση που θα ασκήσει εξαρτάται από τις συνθήκες και τον τόπο όπου παράγεται.

Η βραδυκινίνη, γνωστός ενεργοποιητής των αισθητικών νευρώνων, μπορεί έμμεσα να διεγείρει τον (TRPV1) παροδικό τασεοεξαρτώμενο βανilloειδή υποδοχέα, μέσω της παραγωγής μεταβολικών αραχιδονικού οξέος και προϊόντων λιποξυγενάσης⁶⁶. Ο TRPV1 είναι μέλος μιας υπεροικογένειας διαύλων ιόντων που συμμετέχουν στην αισθητική μεταγωγή. Ενεργοποιείται από μία ποικιλία χημικών παραγόντων (κυρίως καψικίνη), οξέων (πρωτόνια, H⁺), τη θερμότητα και από μεσολαβητές (βραδυκινίνη, ουσία P, γλουταμινικό οξύ, προσταγλανδίνες και ATP), που μειώνουν τον ουδό ενεργοποίησής του¹². Εκφράζεται σε C και Ad νευρικές ίνες και θεωρείται ένας μη επιλεκτικός διάυλος κατιόντων που επιτρέπει τη ροή κατιόντων προς το εσωτερικό του κυττάρου, όταν ενεργοποιείται. Ως αποτέλεσμα, οι νευρώνες εκπολώνονται και απελευθερώνουν νευροδιαβιβαστές, όπως είναι η ουσία P (SP) και το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP), σε νωτιαίο μυελό και περιφέρεια⁶⁷. Έχει τεκμηριωθεί ότι σε χρόνια παγκρεατίτιδα σε ανθρώπους υπάρχει μια αύξηση στην έκφραση ανοσοαντιδραστικών νευρικών ινών της ουσίας P και του CGRP⁶⁸. Στο πάγκρεας αυτοί οι δύο δείκτες αλγαισθητικής ενεργοποίησης συμβάλλουν στην τοπική φλεγμονή μέσω των αγγειοδιασταλτικών και χημειοτακτικών χαρακτηριστικών τους. Η ουσία P είναι κυρίως αγγειοσυσταλτική στη φύση της, προκαλώντας συστολή των ενδοθηλιακών κυττάρων και εξαγγείωση πλάσματος. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι μπορεί επίσης να λειτουργήσει και ως αγγειοδιασταλτικό⁶⁹. Το CGRP θεωρείται ένας αγγειοδιασταλτικός παράγων που συμβάλλει στο σχηματισμό του οιδήματος. Συνεπώς, ο υποδοχέας TRPV1 φαίνεται να συμβάλλει στην παγκρεατική φλεγμονή προκαλώντας αγγειοδιαστολή και εξαγγείωση πλάσματος¹². Σε παθολογικές καταστάσεις, η αλλαγή στην έκφραση και την ευαισθησία της επαγώμενης οδού πόνου μέσω του TRPV1 οδηγεί σε χρόνιο πόνο που εξακολουθεί να υφίσταται ακόμη και όταν το επιβλαβές ερεθίσμα έχει

εξαφανιστεί. Σε μια μελέτη χρόνιας παγκρεατίτιδας που διενεργήθηκε σε ανθρώπους, σημειώθηκε αύξηση στην έκφραση των υποδοχέων TRPV1 στους παγκρεατικούς ιστούς, η οποία συσχετίστηκε με το βαθμό του πόνου⁷⁰. Προφλεγμονώδεις παράγοντες ενεργοποιούν επίσης τα κανάλια TRPV4 και TRPA1 που βρίσκονται σε παγκρεατικές νευρικές ίνες και σε DRG νευρώνες.

Τα επίπεδα της έκφρασης του mRNA της ουσίας P έχουν βρεθεί αυξημένα σε ιστικά δείγματα χρόνιας παγκρεατίτιδας⁷¹. Η ουσία P και το CGRP φαίνεται να είναι βασικοί παράγοντες στη λεγόμενη νευρογενή φλεγμονή, η οποία ορίζεται ως η φλεγμονώδης διαδικασία που προκαλείται από ουσίες που απελευθερώνονται από τα αισθητικά νεύρα όταν αυτά ενεργοποιούνται. Η διαδικασία της φλεγμονής σε συνδυασμό με την υπερδιεγρεσιμότητα των παγκρεατικών υποδοχέων συμβάλλει στην παθογένεια του πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Τοπική χορήγηση των δύο αυτών φλεγμονωδών παραγόντων μπορεί να μιμηθεί τη νευρογενή φλεγμονή ενώ η χρήση αντισωμάτων και ανταγωνιστών μπορεί να μπλοκάρει αυτή τη διαδικασία¹².

Η ουσία P έχει επίσης εμπλακεί στην άμεση διέγερση της ιντερλευκίνης 8 (IL-8) στα μακροφάγα που περιβάλλουν τα παγκρεατικά νεύρα. Επιπλέον, έχει βρεθεί σε μεταπλαστικά κύτταρα των πόρων και στο ατροφικό παγκρεατικό παρέγχυμα⁷². Στη χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα έχει ανιχνευθεί αυξημένη έκφραση της IL-8 σε φλεγμονώδη κύτταρα. Η αυξημένη έκφραση mRNA της IL-8 ενδεχομένως να διαμεσολαβείται από την απελευθέρωση της ουσίας P. Διεγείροντας τους μετααγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες, η IL-8 είναι ικανή να προκαλέσει υπεραλγησία⁷³. Όντας η ίδια μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, συμμετέχει στην επιστράτευση και ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων. Υπό αυτή την έννοια, η IL-8 φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και διατήρηση της φλεγμονώδους διαδικασίας και του χρόνιου παγκρεατικού πόνου⁷⁴. Ο μηχανισμός του πόνου αποδίδεται επίσης στα μαστοκύτταρα που εμπλέκονται στην σηματοδότηση της αλγαισθησίας. Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι τα μαστοκύτταρα σχετίζονται και με άλλες παθολογικές καταστάσεις όπου το άλγος είναι βασικό σύμπτωμα. Επιπλέον, τα κύτταρα αυτά συχνά ανευρίσκονται

αυξημένα στο πάγκρεας ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα σε σύγκριση με μάρτυρες⁷⁵. Συνήθως βρίσκονται γύρω και εντός του περινευρίου των παγκρεατικών νευρικών ινών. Με αυτό τον τρόπο συμμετέχουν στη νευροανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ νευρώνων και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, που παριστά μια επιπλέον πρόταση παθογένειας πόνου. Τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν επίσης μεσολαβητές που αυξάνουν την νευρωνική διεγερσιμότητα και την σηματοδότηση άλγους. Νευροδιαβιβαστές (ουσία P) μπορούν να προκαλέσουν αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Τα προϊόντα αυτής (τρυπτάση και ισταμίνη) φαίνεται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη του πόνου μέσω ευαισθητοποίησης ή/και ενεργοποίησης πρωτογενών προσαγωγών νευρώνων στο πάγκρεας.. Σε ένα πειραματικό μοντέλο που εφαρμόστηκε σε επίμυες, οι ερευνητές επίσης κατέδειξαν ότι οι επίμυες άγριου τύπου ήταν πιο ευαίσθητοι στον πόνο σε σχέση με επίμυες με έλλειψη μαστοκυττάρων⁷⁶.

Υπάρχει επίσης και το ενδεχόμενο να συμμετέχει και η IL-6 στην πρόκληση του παγκρεατικού άλγους καθώς συμμετέχει στην ευαισθητοποίηση των αλγαισθητικών νευρώνων. Η χορήγηση ανταγωνιστή (TB-081) του υποδοχέα της βρέθηκε ότι αναστρέφει την κοιλιακή υπερευαισθησία σε εξάρτηση με τη δόση και το χρόνο χορηγήσής του⁷⁷.

Επιπλέον, ο μηχανισμός του πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα έχει συσχετισθεί με τον κύριο υποδοχέα της ουσίας P, neurokinin-1 NK-1R. Αύξηση της έκφρασης του NK-1R σε νεύρα, ινοβλάστες και φλεγμονώδη κύτταρα (κυρίως μονοκύτταρα και πολυκύτταρα) έχει τεκμηριωθεί. Σε αυτή τη μελέτη, η σχέση έκφρασης του NK-1R και των χαρακτηριστικών του χρόνιου παγκρεατικού πόνου (έντασης και συχνότητας) εδραιώθηκε³⁰. Ο υποδοχέας NK-1R που βρίσκεται στο επινεύριο των νευρών θεωρείται ότι ασκεί άμεση επίδραση στην αιτιοπαθογένεια του πόνου, δεδομένου ότι οδηγεί σε αγγειοσύσπαση και ισχαιμία των παγκρεατικών νευρώνων⁷⁸. Σχέση με το άλγος της χρόνιας παγκρεατίτιδας παρουσιάζουν επίσης οι υποδοχείς της ουσίας P neurokinin-2 (NK-2R) και neurokinin-3 (NK-3R) καθώς και το γονίδιο που κωδικοποιεί την ουσία P προπροταχυκινίνη (PPT-A). Σε μια έρευνα πάνω σε ιστικά δείγματα της νόσου βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του υποδοχέα NK-2R καθώς της PPT-A⁷⁹.

Ένα από τα αρχικά γεγονότα στην παγκρεατίτιδα είναι η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου σε θρυψίνη, οδηγώντας σε έναν πρωτεολυτικό καταρράκτη, την αυτοπεψία του αδένου και την εκδήλωση φλεγμονής¹². Η θρυψίνη ως παγκρεατική πρωτεάση μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία των αισθητικών νευρώνων, ενεργώντας στον ενεργοποιούμενο από πρωτεΐνωση υποδοχέα-2 (PAR-2), που είναι ένας παγκρεατικός υποδοχέας αλγαισθησίας. Ο υποδοχέας PAR-2 εκφράζεται στα κυψελοειδή κύτταρα και στο επιθήλιο των πόρων ρυθμίζοντας έτσι την έκκριση της εξωκρινούς μοίρας του αδένου. Επιπλέον, μπορεί να βρεθεί σε ενδοθηλιακά, επιθηλιακά κύτταρα, μαστοκύτταρα και στους γαγγλιακούς νευρώνες των οπισθίων ριζών. Ο υποδοχέας αυτός προκαλεί αγγειοδιαστολή στα αγγειακά ενδοθηλιακά νεύρα και βοηθά την νευροδιαβίβαση στους νευρώνες¹². Σε ένα πειραματικό μοντέλο παγκρεατίτιδας, βρέθηκε ότι η κοιλιακή υπερευαισθησία μπορούσε να βελτιωθεί με τη χορήγηση αναστολέων πρωτεάσης, αποκλείοντας έτσι τον υποδοχέα PAR-2⁴. Σε μια άλλη πειραματική μελέτη σε επίμυες διαπιστώθηκε ότι η έγχυση ενεργοποιημένης θρυψίνης στον παγκρεατικό πόρο μπορεί να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενη διέγερση των νωτιαίων νευρώνων καθώς και επαγωγή πόνου στους αισθητικούς νευρώνες⁸⁰. Τα ίδια ευρήματα παρατηρήθηκαν στη μελέτη των Hoogerwerf et al⁸¹ οι οποίοι βρήκαν ότι η έγχυση θρυψίνης είχε ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των γαγγλιακών νευρώνων των οπισθίων ριζών μέσω σύνδεσής της με τον υποδοχέα PAR-2.

Νευροτροφικοί παράγοντες έχουν επίσης διερευνηθεί σχετικά με τον πιθανό ρόλο τους στην παθογένεση του χρόνιου παγκρεατικού πόνου. Ο αυξητικός παράγοντας των νευρών (NGF) ήταν ο πρώτος που προτάθηκε καθώς βρέθηκε να υπερεκφράζεται σε δείγματα ιστού χρόνιας παγκρεατίτιδας. Ο παράγοντας αυτός εντοπίστηκε σε υπερτροφικά παγκρεατικά νεύρα, ενδοπαγκρεατικά γάγγλια, μεταπλαστικά κύτταρα των πόρων και κυψελοειδή κύτταρα⁸². Ο NGF πιστεύεται ότι συμμετέχει στη νευρική ανάπτυξη που περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και την επιβίωση κεντρικών και περιφερικών νευρώνων⁸³. Έχει επίσης εμπλακεί στην ενεργοποίηση αλγαισθητικών νευρικών ινών προκαλώντας μια κατάσταση υπεραλγησίας. Αυτό βασίζεται σε δεδομένα που δείχνουν ότι υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ

του NGF και των συστημάτων σηματοδότησης άλλους σε ενήλικα ζώα⁸⁴. Ο NGF φαίνεται να είναι μεσολαβητής σε φλεγμονώδεις καταστάσεις πόνου. Αυτό αποδείχθηκε σε ένα πειραματικό μοντέλο παγκρεατίτιδας μετά από χορήγηση τρινιτροβενζολικού σουλφονικού οξέος (TNBS), όπου παρατηρήθηκε μία αύξηση στην έκφραση του NGF. Όταν η φλεγμονώδης διαδικασία τερματίστηκε, ο NGF επανήλθε και πάλι σε φυσιολογικά επίπεδα⁸⁵. Πιστεύεται επίσης ότι ο NGF μεσολαβεί στη σύνθεση της ουσίας P και του γονιδίου CGRP (αυξάνοντας την ευαισθησία του υποδοχέα TRPV1) και στην απελευθέρωση ισταμίνης επηρεάζοντας έτσι το χρόνιο πόνο^{73,86}. Ο παράγων αυτός είναι σε θέση να ρυθμίζει την έκφραση του υποδοχέα TRPV1 είτε ευαισθητοποιώντας τους νευρώνες που φέρουν τον υποδοχέα TRPV1 είτε αυξάνοντας την de novo σύνθεσή του¹².

Ο παράγων NGF ασκεί το ρόλο του μέσω σύνδεσής του με δύο τύπους υποδοχέων κυτταρικής επιφανείας, τον υποδοχέα κινάσης της τυροσίνης A (TrkA), υποδοχέας υψηλής συγγένειας και τον υποδοχέα χαμηλής συγγένειας p75⁸⁷. Ο υποδοχέας TrkA βρίσκεται στους πρωτογενείς προσαγωγούς αλγαισθητικούς νευρώνες. Σε μια μελέτη ιστικών δειγμάτων χρόνιας παγκρεατίτιδας βρέθηκε ότι το mRNA του παράγοντα NGF σχετίζονταν θετικά με το βαθμό ίνωσης, τη βλάβη των κυψελωειδών κυττάρων και την μεταπλασία των πόρων. Ωστόσο, καμία σχέση δεν τεκμηριώθηκε ανάμεσα στον παράγοντα NGF και τα χαρακτηριστικά του πόνου. Εντούτοις, η έκφραση mRNA του υποδοχέα TrkA συνδέθηκε με την ένταση του πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Η ίδια μελέτη υπογραμμίζει το ρόλο της NGF/TrkA οδού στην επαγωγή άλγους και τις μορφολογικές αλλαγές των νευρών. Η ανοσοϊστοχημική εξέταση αποκάλυψε την παρουσία διευρυμένων παγκρεατικών νευρών με ισχυρή TrkA ανοσοαντιδραστικότητα. Η εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε ότι ακόμα κι αν τα νεύρα του παγκρέατος διατηρούνται, εμφανίζονται τροποποιημένα στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Ο αριθμός και η διάμετρός τους είχαν αυξηθεί και το περινεύριό τους είχε καταστραφεί, καθιστώντας έτσι τα νεύρα ευάλωτα σε βιοενεργά ερεθιστικές ουσίες. Αυτή η νευροανοσολογική αλληλεπίδραση θεωρείται υπεύθυνη για την παθογένεση του χρόνιου παγκρεατικού πόνου. Ο υποδοχέας TrkA βρέθηκε επίσης να υπερεκφράζεται στο περινεύ-

ριο⁸². Αν και οι μηχανισμοί μεταβολής των νευρών παραμένουν ακόμη ελάχιστα κατανοητοί, εικάζεται ότι η NGF/TrkA οδός καθώς και η ενεργοποίησή της είναι βασικός παράγοντας. Πληθαίνουν οι ενδείξεις ότι η NGF/TrkA οδός ασκεί επιρροή στο σύνδρομο του χρόνιου παγκρεατικού πόνου. Έχει αναφερθεί η περίπτωση ασθενών με μη ευαισθητοποίηση σε επώδυνα ερεθίσματα και απώλεια αισθητικών νευρώνων, λόγω μιας μετάλλαξης στο γονίδιο του υποδοχέα TrkA⁸⁸. Σε μοντέλα ζώων, η χρήση είτε αντι-NGF αντισωμάτων είτε TrkA-πρωτεΐνης σύντηξης TrkA-ανοσοσφαιρίνη G (IgG) μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της υπεραλγησίας⁴.

Ένα άλλο μέλος της οικογενείας των νευροτροφικών που σχετίζεται με καταστάσεις χρόνιου παγκρεατικού άλγους είναι ο προερχόμενος από τον εγκέφαλο νευροτροφικός παράγοντας (BDNF). Διαπιστώθηκε ότι ο BDNF προάγει τη διεγερσιμότητα των αλγαισθητικών αισθητικών νευρώνων, είτε μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα p75 είτε χρησιμοποιώντας την οδό της σφιγγομυελίνης⁸⁹. Αυξημένα επίπεδα του παράγοντα BDNF σε χρόνια παγκρεατίτιδα καθώς και μια ισχυρή σχέση με τη ένταση του πόνου έχουν αναφερθεί στη μελέτη των Zhu et al⁹⁰. Η έκφραση του παράγοντα αυτού βρέθηκε αυξημένη σε εκφυλισμένα κυψελωειδή κύτταρα, διευρυμένα νεύρα, ενδοπαγκρεατικά γάγγλια και γάγγλια των οπισθίων ριζών σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα⁵ ενώ η χρήση ανταγωνιστών του συσχετίστηκε με μείωση του άλγους. Έχει επίσης προταθεί ότι η αρτεμίνη, μέλος της οικογενείας των νευροτροφικών παραγόντων που προέρχονται από τα νευρογλοιακά κύτταρα (GDNF) καθώς και ο υποδοχέας της, GFRα3 συμμετέχουν στην περιφερική αλγαισθησία στη χρόνια παγκρεατίτιδα, δεδομένου ότι και οι δύο υπερεκφράζονται. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αρτεμίνης και σοβαρότητας του άλγους (συχνότητας και έντασης) είναι υπαρκτή καθώς αυτός ο νευροτροφικός παράγοντας είναι υπεύθυνος για τη θερμική υπεραλγησία και τη νευρική ανάπτυξη στο πάγκρεας⁹¹. Εξαιτίας της καταστροφής των νευρών, τα ενδοπαγκρεατικά γάγγλια και/ή τα κύτταρα Schwann παράγουν υπερβολικές ποσότητες αρτεμίνης διεγείροντας έτσι τους γαγγλιακούς νευρώνες των οπισθίων ριζών. Οι νευρώνες αυτοί γίνονται πηγή εξωπαγκρεατικής αρτεμίνης η οποία στη συνέχεια μπορεί να μεταφερθεί στον αδένά ενισχύοντας με τον τρόπο αυτό την τοπική νευρική βλάβη¹¹. Τα

ευρήματα αυτά τεκμηριώνουν την ύπαρξη μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων, παγκρεατικών αλγαισθητικών νευρώνων, νευροπεπτιδίων και υποδοχέων τους. Ως συνέπεια αυτής, δημιουργείται μια κατάσταση περιφερικής αλγαισθητικής διεγερσιμότητας, υπεύθυνης για τον χρόνιο παγκρεατικό πόνο.

Έμφαση έχει επίσης δοθεί στη σημασία των εξωπαγκρεατικών αλγαισθητικών μηχανισμών στην επαγωγή του χρόνιου παγκρεατικού πόνου. Απόδειξη αυτού υπήρξε ένα πειραματικό μοντέλο χρόνιας παγκρεατίτιδας που εφαρμόστηκε σε ζώα⁹². Στη μελέτη αυτή, τρινιτροβενζολικό σουλφονικό οξύ (TNBS) χορηγήθηκε σε επίμνες, προκειμένου να προκληθεί η νόσος. Παρατηρήθηκαν περισσότερες εκπολώσεις σε κατάσταση ηρεμίας καθώς και καταστολή της πυκνότητας ρευμάτων καλίου Α-τύπου σε συγκεκριμένους παγκρεατικούς γαγγλιακούς νευρώνες των οπισθίων ριζών σε σύγκριση με μάρτυρες. Επιπλέον, η έρευνα έδειξε μια αυξημένη έκφραση του υποδοχέα TRPV1 καθώς και ενίσχυση της ανταπόκρισης γαγγλίων των οπισθίων ριζών (που σχετίζονται με το πάγκρεας) στην καψικίνη. Αυτή η ευαισθητοποίηση εικάζεται ότι συμβάλλει στη μεταγωγή των σημάτων πόνου και την αντίληψη αυτού στη χρόνια παγκρεατίτιδα.

Η έννοια της παγκρεατικής νευροπάθειας ως πιθανός παθογενετικός μηχανισμός του χρόνιου παγκρεατικού πόνου ήταν αρχικά μία υπόθεση που βασίστηκε σε αλλοιώσεις των νευρών που παρατηρήθηκαν σε ιστοπαθολογικά δείγματα. Οι Keith et al⁹³ ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, κυρίως ηωσινοφίλων γύρω από τα ενδοπαγκρεατικά νεύρα στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Μια σημαντική συσχέτιση του βαθμού άλγους με την ηωσινοφιλική διήθηση αποδείχθηκε στην έρευνά τους. Αυτό το δεδομένο υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες^{1,11} καταδεικνύοντας έτσι ότι τα νεύρα υποκείνται σε σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της νόσου. Αναλύοντας τα ενδοπαγκρεατικά νεύρα διαπιστώθηκε ότι ήταν αυξημένα όσον αφορά τον αριθμό τους/πυκνότητα καθώς και υπερτροφικά. Επιπλέον, το περινεύριο δεν ήταν πλέον ανέπαφο, αλλά είχε υποστεί ρήξη. Ο ρόλος του ως προστατευτικό φράγμα δεν ίσχυε πλέον και έτσι φλεγμονώδη κύτταρα μπορούσαν να εισβάλλουν στο εσωτερικό τμήμα των νευρών. Εκεί μπορούσαν να εκκρίνουν επι-

βλαβείς παράγοντες ή ουσίες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο πόνος δεν προκαλείται από περιορισμό των νευρών λόγω ίνωσης και ότι αυτές οι νευρικές αλλαγές πιθανότατα να επηρεάζουν και τα αισθητικά και τα κινητικά νεύρα¹¹. Ο όρος παγκρεατική νευρίτιδα χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εξηγήσει το φαινόμενο της καταστολής των νευρών, της βλάβης και υπερτροφίας τους σε συνδυασμό με τη διεύδυση φλεγμονωδών κυττάρων σε αυτά. Η παγκρεατική νευρίτιδα θεωρήθηκε ως υπεύθυνος παράγων πρόκλησης πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα.

Χρόνια αργότερα, πιο λεπτομερείς μελέτες^{60,94} καθιέρωσαν μια αιτιολογική σχέση μεταξύ παγκρεατικής νευρίτιδας και συχνότητας/έντασης του πόνου στη νόσο. Με τον αυτόν τον τρόπο, η νευροπάθεια του παγκρέατος καθώς και το νευροπαθητικό στοιχείο του χρόνιου παγκρεατικού πόνου επισημοποιήθηκαν. Η βλάβη των ενδοπαγκρεατικών νευρών ακολουθείται από μια επιδιορθωτική διεργασία που καλείται νευροπλαστικότητα του παγκρέατος. Η αυξημένη πυκνότητα των νευρών και η υπερτροφία τους είναι οι σημαντικότερες νευροπλαστικές αλλαγές που παίρνουν μέρος στην έναρξη και διατήρηση του άλγους. Ένας ευρέως γνωστός δείκτης νευρικής πλαστικότητας, η σχετιζόμενη με την αύξηση πρωτεΐνη 43 (GAP-43) έχει βρεθεί να υπερεκφράζεται σε δείγματα ιστού χρόνιας παγκρεατίτιδας⁵². Σε μία άλλη έρευνα⁴⁸ η νευρική ανοσοαντιδραστικότητα της πρωτεΐνης GAP-43 έχει συνδεθεί στενά με το βαθμό πόνου που έχει καταγραφεί σε περιστατικά της νόσου.

Η παγκρεατική νευροπάθεια έχει επίσης ως αποτέλεσμα μια αλλαγή στη νευρώση του αδένου στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Τόσο η συμπαθητική όσο και η παρασυμπαθητική νευρώση εμφανίζονται σε σημαντικό βαθμό περιορισμένες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κοιλιακό άλγος και παγκρεατική νευρίτιδα⁹⁵. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της θεωρίας του νευροπαθητικού άλγους είναι η αναδιάρθρωση των νευρών η οποία εν μέρει εξηγεί το λόγο για τον οποίο οι τεχνικές απονεύρωσης έχουν μικρό ποσοστό επιτυχίας στη θεραπεία του πόνου σε αυτούς τους ασθενείς. Εικάζεται ότι εφόσον τα συμπαθητικά νεύρα εμφανίζονται μειωμένα, τότε ο πόνος θα πρέπει να μεταδίδεται με προσαγωγές ίνες διαφορετικές από εκείνες που διατρέχουν μαζί με τα σπλαχνικά νεύρα⁶⁰. Η νευρική αναδιάρθρωση αφορά αλλαγές των νευρών και ενεργοποιί-

ηση νευρογλοιακών κυττάρων οδηγώντας έτσι σε ένα διαφορετικό είδος νευρικού κυτταρικού πληθυσμού¹¹. Τα νευρογλοιακά κύτταρα του περιφερικού νευρικού συστήματος μαζί με τα κύτταρα Schwann παρουσιάζουν σημάδια πολλαπλασιασμού και απο-διαφοροποίησης, λόγω της βλάβης των νευρών που παρατηρείται. Με την απελευθέρωση νευροτροφικών παραγόντων αυτά τα κύτταρα ευαισθητοποιούν τους αλγοϋποδοχείς και προάγουν την αποκατάσταση των νευραξόνων καθώς και τη νευρική βλάστηση⁹⁶. Η ενεργοποίηση των νευρογλοιακών κυττάρων γίνεται επίσης φανερή μέσω αλλαγών σε δύο δείκτες, τον νευρογλοιακό μεταγραφικό παράγοντα Sox 10 και τον νευροεπιθηλιακό δείκτη των αρχέγονων κυττάρων Nestin. Στη χρόνια παγκρεατίτιδα παρατηρείται μια μείωση στην έκφραση του νευρικού δείκτη Sox10, ενδεικτική της μείωσης των ώριμων κυττάρων Schwann καθώς και μια δραματική αύξηση στην ανοσοαντιδραστικότητα του Nestin που συμβάλλει στην βλάστηση των νευρών^{11,60,96}.

Σε μια προσπάθεια να αποσαφηνιστεί ο τρόπος με τον οποίο τα φλεγμονώδη κύτταρα συγκεντρώνονται στα ενδοπαγκρεατικά νεύρα προτάθηκε ότι νευρικές χημειοκίνες συμμετέχουν στον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό πρόκλησης του χρόνιου παγκρεατικού πόνου. Το πρότυπο των εν λόγω μορίων είναι η fractalkine⁹⁷ που μπορεί να επηρεάσει τις νευροπαθητικές αλλαγές και το άλγος, αφού λειτουργεί ως χημειοτακτικός παράγοντας για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (κοκκιοκύτταρα και μακροφάγα), συμμετέχει στην ενεργοποίηση των νευρογλοιακών κυττάρων και στην παγκρεατική ιστική ίνωση. Επίσης, παίρνει μέρος στον σχηματισμό ινώδους ιστού και στη ρύθμιση του πόνου. Στην ίδια μελέτη, διαπιστώθηκε μία υπερέκφραση ιστικής fractalkine και του υποδοχέα της, CX3CR1 σε πρωτεϊνικό επίπεδο σε συνδυασμό με μία αυξημένη νευρική ανοσοαντιδραστικότητα. Συνεπώς, αυτοί οι δύο παράγοντες έχουν συσχετισθεί άμεσα με την παθογένεια του σπλαχνικού πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Πρόσφατα, έχει υποστηριχθεί ότι ο φραγμός του υποδοχέα CX3CR1 παρουσιάζει θεραπευτικές δυνατότητες, βελτιώνοντας έτσι την φλεγμονώδη διαδικασία και το άλγος⁹⁸.

Η συνεχής περιφερική ευαισθητοποίηση των παγκρεατικών αλγοϋποδοχέων καταλήγει σε διέγερση των νευρώνων του νωτιαίου μυελού. Αυτή η

επίμονη είσοδος σπλαχνικών αλγαισθητικών πληροφοριών ενισχύει τη μετάδοση του αλγαισθητικού σήματος στον εγκέφαλο μέσω των νευρώνων των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού που βρίσκονται στην πηκτωματώδη ουσία. Η κεντρική ευαισθητοποίηση είναι υπεύθυνη για δύο χαρακτηριστικά συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου, την αλλοδυνία (αίσθηση πόνου που προκαλείται από μη επιβλαβή ερεθίσματα) και την υπεραλγησία (αυξημένη αίσθηση πόνου που προκαλείται από ένα φυσιολογικό ερέθισμα)⁶⁰. Η κεντρική υπερδιεγερσιμότητα γίνεται κλινικά εμφανής από την αύξηση της περιοχής της αναφερόμενης αίσθησης πόνου, βασικό στοιχείο του νευροπαθητικού πόνου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι προσαγωγές νευρικές ίνες από διαφορετικά σπλαχνικά και σωματικά όργανα φαίνεται να συγκλίνουν στους ίδιους νευρώνες του νωτιαίου μυελού. Αυτή η κατάσταση επίσης συνοδεύεται από το φαινόμενο της χρονικής άθροισης που σημαίνει ότι επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα πόνου τείνουν να γίνουν όλο και πιο επώδυνα, παρόλο που η έντασή τους παραμένει η ίδια. Η κεντρική υπερδιεγερσιμότητα προκαλεί παράλληλα μια κατάσταση γενικευμένης υπεραλγησίας^{60,99}. Το γεγονός ότι η χρόνια σπλαχνική αλγαισθησία προκαλεί γενικευμένη υπεραλγησία και κεντρική ευαισθητοποίηση έχει υποστηριχθεί σε αρκετές μελέτες^{16,100,101,102}. Διαφορετικοί αιτιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί ως εξήγηση για αυτήν την κατάσταση υπεραλγησίας¹⁶. Μια πιθανότητα είναι ότι η συνεχιζόμενη είσοδος σπλαχνικών αλγαισθητικών πληροφοριών οδηγεί σε μια υπερνωτιαία (ρυγχαίος πλαγιοκοιλιακός προμήκης μυελός) κατιούσα διευκόλυνση, που διαιωνίζει μια χρόνια κατάσταση άλγους. Αυτό καταδεικνύεται από τη μελέτη των Vera-Portocarrero et al¹⁰³ με τη χρήση ενός πειραματικού μοντέλου χρόνιας παγκρεατίτιδας σε επίμυες. Αφαιρώντας τα κύτταρα του εγκεφαλικού στελέχους που είναι υπεύθυνα για τη κατιούσα ανασταλτική οδό, διαπιστώθηκε ότι η υπερευαισθησία της χρόνιας παγκρεατίτιδας μπορούσε να βελτιωθεί. Ο ανασταλτικός έλεγχος που ενεργοποιείται παρουσία της συνεχιζόμενης εισόδου αλγαισθητικών σιμάτων παρουσιάζεται ελαττωμένος στη νόσο. Μια άλλη εξήγηση για την υπεραλγησία είναι η ενεργοποίηση των νευρογλοιακών κυττάρων που συνεισφέρουν στην χρόνια παγκρεατική νευροπάθεια και την ενισχυμένη ευαισθητοποίηση¹⁰⁴. Η έντονη

υπεραλγησία έχει επίσης αποδοθεί σε μια κατάσταση αυτόνομης κεντρικής ευαισθητοποίησης. Σε αυτή την περίπτωση, λόγω της ενισχυμένης εισόδου περιφερικών αλγαισθητικών πληροφοριών εμφανίζεται ως συνέπεια κεντρική νευροπλαστικότητα. Αυτές οι αλλαγές στην κεντρική επεξεργασία του πόνου κάνουν την αντίληψη του πόνου παθολογική. Όπως έχει προταθεί ο πόνος αντιπροσωπεύει μια αυτόνομη, δυσπροσαρμοστική αντίδραση του εγκεφάλου, ακόμη και εν απουσία περιφερικών ερεθισμάτων^{101,105}.

Αναφορικά με την επεξεργασία του χρόνιου παγκρεατικού πόνου από τα εγκεφαλικά κέντρα, έχει διαπιστωθεί μια αυξημένη δραστηριότητα στην επιφάνεια του εγκεφάλου καθώς και τροποποιημένα εγκεφαλικά δυναμικά, και τα δύο βασικά χαρακτηριστικά του νευροπαθητικού πόνου^{11,16,60,106,107}. Οι ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα των κυμάτων θ στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα κατά τη διάρκεια επώδυνης σπλαχνικής διέγερσης. Η τροποποιημένη δραστηριότητα του ΚΝΣ συνοδεύεται επίσης από μία αναδιοργάνωση των φλοιικών προβολών του αλγαισθητικού συστήματος εξαιτίας του επαναλαμβανόμενου πόνου. Μια διαφορά στο λανθάνοντα χρόνο και την τοπογραφική κατανομή παρατηρείται όταν τα εγκεφαλικά δυναμικά ασθενών χρόνιας παγκρεατίτιδας συγκρίνονται με τα αντίστοιχα της ομάδας ελέγχου. Η ανάλυση των τυπικών σπλαγχο-αισθητικών περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού (οι αμφίπλευρες νήσοι του Reil, η πρόσθια έλικα του προσαγωγίου και οι αμφίπλευρες δευτερογενείς σωματοαισθητικές περιοχές) σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα αποτελεί απόδειξη της υπόθεσης των τροποποιήσεων στην εγκεφαλική επεξεργασία του άλγους⁶⁰. Η υπερδραστηριότητα που ανιχνεύτηκε στο δεξιό δευτερογενή σωματοαισθητικό φλοιό έχει αποδοθεί σε αύξηση των επιπέδων του γλουταμινικού σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα¹⁰⁵. Αυτή η αύξηση φαίνεται ότι ευθύνεται για την υπερδραστηριότητα του φλοιού και την κεντρική νευροπλαστικότητα που συντηρεί τον πόνο. Η ίδια έρευνα παρέχει μια σύνδεση μεταξύ περιφερικής και κεντρικής νευροπάθειας. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι μπορούμε να αντιληφθούμε το μηχανισμό πόνου είτε ως μια δυσπροσαρμοστική είτε ως μια ωφέλιμη αντιμετώπιση της νόσου. Η φλεγμονή του παγκρέατος και η νευροπάθεια λειτουργούν ως κίνητρο για τα τοπι-

κά αλγαισθητικά νεύρα. Όταν αυτά ενεργοποιηθούν, μεταδίδουν την σπλαχνική αλγαισθητική πληροφορία στο ΚΝΣ. Με αυτό τον τρόπο, ενεργοποιείται ένα νευρωνικό δίκτυο, επάγωντας πόνο και αυξάνοντας ή μειώνοντας την αδενική φλεγμονώδη διαδικασία. Υπό αυτή την έννοια, μπορεί να δημιουργηθεί και να διατηρηθεί ένας φαύλος κύκλος φλεγμονής/πόνου ή μπορεί ο πόνος να εκληφθεί ως μία προειδοποίηση του οργανισμού για παγκρεατική δυσλειτουργία.

Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι ο πόνος στη χρόνια παγκρεατίτιδα εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση, δεδομένου ότι οι υποκείμενοι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί του είναι ελάχιστα κατανοητοί ως τώρα. Μια ποικιλία από επαγωγικούς μηχανισμούς έχει προταθεί και νέες θεωρίες είναι ακόμα υπό εξέλιξη. Ο πόνος στην παγκρεατίτιδα είναι πιθανόν πολυπαραγοντικός και ένα δίκτυο περιφερικών και κεντρικών διαδικασιών εμπλέκεται. Εικάζεται ότι η επίμονη φλεγμονή του παγκρέατος οδηγεί σε απελευθέρωση μεσολαβητών, οι οποίοι ευαισθητοποιούν τους αλγαισθητικούς υποδοχείς του αδένου αυξάνοντας έτσι την απόκρισή τους. Η συνεχιζόμενη εισροή αλγαισθητικών πληροφοριών έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση της νευροπλαστικότητας του νωτιαίου μυελού και την κεντρική ευαισθητοποίηση. Έτσι, οι αλγαισθητικές πληροφορίες διαβιβάζονται σε συναφείς με τον πόνο κεντρικές περιοχές, τις σπλαγχνοαισθητικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, όπου η αίσθηση του πόνου γίνεται αντιληπτή και επεξεργάζεται περαιτέρω. Η κατανόηση της υποκείμενης παθογένειας του άλγους μπορεί να αποτελέσει τη βάση για μία πιο αποτελεσματική μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση στην επίμονη χρόνια αυτή πάθηση. Πρόκειται για ένα πεδίο που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, έτσι ώστε η διαχείριση του πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα να μην είναι πλέον ανεπιτυχής, γεγονός που οδηγεί τους ασθενείς σε επαναλαμβανόμενες εισαγωγές στο νοσοκομείο, ιατρικές παρεμβάσεις και υπερβολική χρήση φαρμάκων.

ABSTRACT

Kapoukranidou D, Karvani M. Pain induction in chronic pancreatitis. *Hell Iatr* 2013; 79: 5-19.

The purpose of the present study is the bibliographic review of chronic pancreatitis (CP) and its

underlying pain-induction mechanisms. Chronic pancreatitis (CP) is defined as a progressive inflammatory process in the gland mainly characterized by destruction or total eradication of the functional parenchyma tissue and fibrosis. One of the prevailing symptoms of CP is pain present in the majority of patients. It is a severe dull epigastric pain, often radiating to the back, usually recurrent or permanent in some rare cases. Harmful agents and inflammation are among the prevalent factors in pain induction. Pain can be perceived as a reaction of the human body alerting it for the presence of an intrinsic or extrinsic hazard. Formerly, CP pain was perceived as originating from the inflammatory and fibrotic process, a hallmark of the disease. Pancreatic ischemia related to the ductal and parenchymal tissue hypertension was also another possible pain-induction theory. Extrapancreatic causes like bile duct and duodenal stenosis have also been proposed. Most recently, emphasis has been placed on the neuropathic component of CP as the prevalent pain mechanism. According to this theory, CP pain is provoked by peripheral nociceptive mechanisms involving a variety of neurotransmitters and neuropeptides. Pancreatic neuropathy in terms of neural damage, increased neural density and hypertrophy along with central sensitization (spinal and cerebral hyperexcitability) are also involved in this pain pathogenesis theory. The various hypotheses offered for CP pain-induction mechanisms highlight its multifactory nature and the need for further exploration.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vera-Portocarrero L, Westlund KN. Role of neurogenic inflammation in pancreatitis and pancreatic pain. *neurosignals* 2005; 14: 158-65.
2. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis: report of the Second International Symposium on the classification of pancreatitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 683-5.
3. Lieb II JB, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 706-719.
4. Vardanyan M. Pathogenesis of chronic pancreatitis-induced pain. Review: *Disc Med* 2010; 9: 304-10.
5. Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* 2008; 57: 1616-27.
6. Gkiala MM. Physiology of pain. Confrontation of benign reasoned pain. in *Anesthesiology*, 2nd edition, University Studio Press, 2006, Thessaloniki, 399-417.
7. Neziri AY, Haesler S, Petersen-Felix S, et al. Generalized expansion of nociceptive reflex receptive fields in chronic pain patients. *Pain* 2010; 151: 798-805.
8. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-9.
9. Sharma A, Lelic D, Brock C, et al. New technologies to investigate the brain- gut axis. *World J Gastroenterol*, 2009; 14: 15: 182-91.
10. Ladabaum U, Minoshima S, Owyang C. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications V. Central nervous system processing of somatic and visceral sensory signals. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: 1-6.
11. Ceyhan GO, Demir IE, Maak M, Friess H. Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol* 2010; 24: 311-22.
12. Liddle RA. The Role of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Channels in Pancreatitis. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 869-78.
13. Gebhart GF. It's chickens and eggs all over again: is central reorganization the result or cause of persistent visceral pain? *Gastroenterol* 2007; 132: 1618-20.
14. Salvioli B, Bovara M, Barbara G, et al. Neurology and neuropathology of the pancreatic innervation. *JOP* 2002; 3: 26-33.
15. Jessel T, Kelly D. Pain and analgesia. In: Kandel E, Schwartz J, Jessel T, editors. *Principles of neuroscience*. Norwalk: Appleton & Lange; 1991, 385-99.
16. Buscher HCJL, Wilder-Smith OHG, Van Goor H. Chronic pancreatitis patients show hyperalgesia of central origin: A pilot study. *Eur J of Pain* 2006; 10: 363-70.
17. Gigis P and Paraskevas G. The nerve pathway of pain and temperature. In *Neuroanatomy: central nervous system*. University Studio Press, Thessaloniki 1999.
18. Vijungco JD, Prinz RA. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27: 1258-70.
19. Kahl S, Zimmermann S, Genz I, et al. Biliary strictures are not the cause of pain in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: 387-90.
20. Stolte M, Weiss W, Volkholz H, et al. A special form of segmental pancreatitis: "groove pancreatitis" *Hepato-gastroenterol* 1982; 29: 198-208.
21. Becker V, Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 173-82.
22. Di Sebastiano P, di Mola FF, Bockman DE, et al. Chronic pancreatitis: the perspective of pain generation by neuroimmune interaction. *Gut* 2003; 52: 907-11.
23. Brihier H, Perlemuter G, Boytchey I, et al. Groove pancreatitis: a rare segmental form of chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 633-5.
24. Karanjia ND, Singh SM, Widdison AL, et al. Pancreatic ductal and interstitial pressure in cats with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 268-73.
25. Karanjia ND, Widdison AL, Leung F, et al. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis; effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br J Surg* 1994; 81: 259-64.
26. Bradley EL. Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1982; 144: 313-6.

27. Okazaki K, Yamamoto Y, Kagiya S, et al. Pressure of papillary sphincter zone and pancreatic main duct in patients with chronic pancreatitis in the early stage. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 501-7.
28. Staritz M, Meyer zum Buschenfelde KH. Elevated pressure in the dorsal part of pancreas divisum: the cause of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1988; 3: 108-10.
29. Cooper MJ, Williamson RC. Drainage operations in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1984; 71: 761-6.
30. Shrikhande SV, Friess H, di Mola FF, et al. NK-1 receptor gene expression is related to pain in chronic pancreatitis. *Pain* 2001; 91: 209-17.
31. Manes G, Pieramico O, Uomo G. Pain in chronic pancreatitis: recent pathogenetic findings. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1992; 38: 137-43.
32. Warshaw AL, Popp Jr JW, Schapiro RH. Long-term patency, pancreatic function, and pain relief after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1980; 79: 289-93.
33. Bradley EL. Long-term results of pancreaticojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1987; 153: 207-13.
34. Vestergaard H, Kruse A, Rokkjaer M, et al. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi and the pancreatic and biliary ducts in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 188-92.
35. Limmer JC, Knefel WT, Bloechle C, et al. Correlation between intraductal and intraparenchymal pancreatic pressure and pain in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1996; 19: 237.
36. Ebbelohj N, Svendsen LB, Madsen P. Pancreatic tissue pressure: techniques and pathophysiological aspects. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 1066-8.
37. Jalleh PR, Aslam M, Williamson RC. Pancreatic tissue pressure and ductal pressures in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1991; 78: 1235-7.
38. Manes G, Buchler M, Pieramico O, et al. Is increased pancreatic pressure related to pain in chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1994; 15: 113-7.
39. Garces MC, Gomez-Cerezo J, Alba D, et al. Relationship of basal and postprandial intraduodenal bile acid concentrations and plasma cholecystokinin levels with abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17: 397-401.
40. Gulley S, Sharma S, Moran T, et al. Cholecystokinin-8 increases Fos-like immunoreactivity in the brainstem and myenteric neurons of rats through CCK1 receptors. *Peptides* 2005; 26: 1617-22.
41. Ulm W, Anghelacopoulos SE, Friess H, et al. The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion* 1999; 60: 23-31.
42. Reber HA, Karanjia ND, Alvarez C, et al. Pancreatic blood flow in cats with chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1992; 103: 652-9.
43. Reber PU, Patel AG, Toyama MT, et al. Feline model of chronic obstructive pancreatitis: effects of acute pancreatic duct decompression on blood flow and interstitial Ph. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 439-44.
44. Stahl GL, Longhurst JC. Ischemically sensitive visceral afferents: importance of H⁺ derived from lactic acid and hypercapnia. *Am J Physiol* 1992; 262: 748-53.
45. di Mola FF, Friess H, Martignoni ME, et al. Connective tissue growth factor as a regulator for fibrosis in human chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1999; 230: 63-71.
46. Bachem MG, Zhou Z, Zhou S, et al. Role of stellate cells in pancreatic fibrogenesis associated with acute and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 92-6.
47. Apte MW, Wilson JS. Mechanisms of pancreatic fibrosis. *Dig Dis* 2004; 22: 273-9.
48. Di Sebastiano P, Fink T, Weihe E, et al. Immune cell infiltration and growth-associated protein 43 expression correlate with pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1997; 112: 1648-55.
49. Pezzilli R, Talamini G, Gullo L. Behaviour of serum pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 233-7.
50. Grimmel K, Rossbach G, Kasper H. Amylase activity of parotid saliva in acute and chronic pancreatitis. *Acta Hepatogastroenterol* 1976; 23: 334-44.
51. Abasov IT, Gidayatov AA. The functional state of adrenal cortex in patients with chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterol Jpn* 1986; 21: 374-8.
52. Salim AS. Role of oxygen-derived free radical scavengers in the treatment of recurrent pain produced by chronic pancreatitis. A new approach. *Arch Surg* 1991; 126: 1109-14.
53. Salim AS. Perspectives in Pancreatic Pain. *HPB Surgery* 1997; 10: 269-77.
54. Dryden GW, Deaciuc I, Arteel G, et al. Clinical implications of oxidative stress and antioxidant therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 308-16.
55. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Peros G. Mechanisms and natural history of pain in chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 689-99.
56. Stevens T, Berk MP, Lopez R, et al. Lipidomic profiling of serum and pancreatic fluid in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 518-22.
57. Jansen JB, te Morsche R, van Goor H, et al. Genetic basis of chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 236: 91-4.
58. Andren-Sandberg A, Ansorge C, Eiriksson K, et al. Treatment of pancreatic pseudocysts. *Scand J Surg* 2005; 94: 165-75.
59. Felderbaker P, Klein W, Bulut K, et al. Mutations in the calcium-sensing receptor: a new genetic risk factor for chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 343-8.
60. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-5.
61. Demir IE, Tieftrunk E, Maak M, et al. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 151-60.
62. Bockman DE, Buchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1988; 94: 1459-69.

63. Malfertheiner P, Pieramico O, Buchler M, et al. Relationship between pancreatic function and pain in chronic pancreatitis. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 267-70.
64. Distrutti E. Hydrogen sulphide and pain. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011; 10: 123-32.
65. Smith HS. Hydrogen sulfide's involvement in modulating nociception. *Pain Physician* 2009; 12: 901-10.
66. Adcock JJ. TRPV1 receptors in sensitisation of cough and pain reflexes. *Pulmonary Pharmacol & Therapeutics* 2009; 22: 65-70.
67. Liddle RA, Nathan JD. Neurogenic inflammation and pancreatitis. *Pancreatol* 2004; 4: 551-9.
68. Buchler M, Weihe E, Friess H, et al. Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1992; 79: 183-92.
69. Lembeck F, Holzer P. Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979; 310: 175-83.
70. Hartel M, di Mola FF, Selvaggi F, et al. Vanilloids in pancreatic cancer: potential for chemotherapy and pain management. *Gut* 2006; 55: 519-28.
71. Mascetta G, di Mola FF, Tavano F, et al. Substance P and neprilysin in chronic pancreatitis. *Eur Surg Res* 2012; 48: 131-8.
72. Liu L, Shenoy M, Pasricha PJ. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor. *JOP* 2011; 12: 389-94.
73. Di Sebastiano P, di Mola FF, Di Febbo C, et al. Expression of interleukin 8 (IL8) and substance P in human chronic pancreatitis. *Gut* 2000; 47: 423-8.
74. Adams DH, Lloyd AR. Chemokines: leukocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 1997; 349: 490-5.
75. Braganza JM. Mast cell: pivotal player in lethal acute pancreatitis. *QJM* 2000; 93: 469-76.
76. Hoogerwerf WA, Gondesens K, Xiao SY, et al. The role of mast cells in the pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 8.
77. Di Sebastiano P, di Mola FF, Di Febbo C, et al. Expression of interleukin 8 (IL-8) and substance P in human chronic pancreatitis. *Gut* 2000; 47: 423-8.
78. Vera-Portocarrero LP, Westlund KN. Attenuation of nociception in a model of acute pancreatitis by an NK-1 antagonist. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 631-40.
79. Vardanyan M, Melemedjian OK, Price TJ. Reversal of pancreatitis-induced pain by an orally available, small molecule interleukin 6 receptor antagonist. *Pain* 2010; 151: 257-65.
80. Kelso EB, Lockhart JC, Hembrough T, et al. Therapeutic promise of proteinase-activated receptor-2 antagonism in joint inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1017-24.
81. Hoogerwerf WA, Shenoy M, Winston JH, et al. Trypsin mediates nociception via the proteinase-activated receptor 2: a potentially novel role in pancreatic pain. *Gastroenterol* 2004; 127: 883-91.
82. Friess H, Zhu ZW, di Mola FF, et al. Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1999; 230: 615-24.
83. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, et al. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokin. *Trends Neurosci* 1996; 19: 514-20.
84. Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci* 1993; 16: 353-9.
85. Winston JH, He ZJ, Shenoy M, et al. Molecular and behavioral changes in nociception in a novel rat model of chronic pancreatitis for the study of pain. *Pain* 2005; 117: 214-22.
86. Donnerer J, Schuligoi R, Stein C. Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. *Neuroscience* 1992; 49: 693-8.
87. Skoff AM, Adler JE. Nerve growth factor regulates substance P in adult sensory neurons through both TrkA and p75 receptors. *Exp Neurol* 2006; 197: 430-6.
88. Smeyne RJ, Klein R, Schnapp A, et al. Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene. *Nature* 1994; 368: 246-9.
89. Zhang YH, Chi XX, Nicol GD. Brain-derived neurotrophic factor enhances the excitability of rat sensory neurons through activation of the p75 neurotrophin receptor and the sphingomyelin pathway. *J Physiol* 2008; 586: 3113-27.
90. Zhu ZW, Friess H, Wang L, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is upregulated and associated with pain in chronic pancreatitis. *Dis Dig Sci* 2001; 46: 1633-9.
91. Malin SA, Molliver DC, Koerber HR, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor family members sensitize nociceptors in vitro and produce thermal hyperalgesia in vivo. *J Neurosci* 2006; 26: 8588-99.
92. Xu GY, Winston JH, Shenoy M, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 mediates hyperalgesia and is upregulated in rats with chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 2007; 133: 1282-92.
93. Keith RG, Keshavjee SH, Kerenyi NR. Neuropathology of chronic pancreatitis in humans. *Can J Surg* 1985; 28: 207-11.
94. Ceyhan GO, Bergmann F, Kadihasanoglu M, et al. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain-a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterol* 2009; 136: 177-186.
95. Ceyhan GO, Demir IE, Rauch U, et al. Pancreatic neuropathy results in "neural remodeling" and altered pancreatic innervation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2555-65.
96. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1361-8.
97. Ceyhan GO, Deucker S, Demir IE, et al. Neural fractalkine expression is closely linked to pain and pancreatic neuritis in human chronic pancreatitis. *Lab Invest* 2009; 89: 347-61.
98. D'Haese JG, Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Fractalkine/CX3CR1: why a single chemokine-receptor duo

- bears a major and unique therapeutical potential. Expert Opin Ther Targets 2010; 14: 207-19.
99. *Coderre TJ, Katz J.* Peripheral and central hyperexcitability: differential signs and symptoms in persistent pain. Behav Brain Sci 1997; 20: 404-19.
100. *Cervero F.* Visceral pain: mechanisms of peripheral and central sensitization. Ann Med 1995; 27: 235-9.
101. *Cervero F.* Visceral pain-central sensitization. Gut 2000; 47: 56-7.
102. *Giamberardino MA, Vecchiet L.* Visceral pain, referred hyperalgesia and outcome: new concepts. Eur J Anaesthesiol 1995; 12: 61-6.
103. *Vera-Portocarrero LP, Xie JY, Kowal J, et al.* Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains visceral pain in rats with experimental pancreatitis. Gastroenterol 2006; 130: 2155-64.
104. *Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR.* Glial activation and pathological pain. Neurochem Int 2004; 45: 389-95.
105. *Fregni F, Pascual-Leone A, Freedman SD.* Pain in Chronic Pancreatitis: A salutogenic mechanism or a maladaptive brain response? pancreatology 2007; 7: 411-22.

Αλληλογραφία:

Δ. Καπουκρανίδου
Εργαστήριο Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ.
Σχολή Επιστημών Υγείας
541 24 Θεσσαλονίκη
e-mail: dkapoukr@auth.gr

Corresponding author:

D. Kapoukranidou
Laboratory of Physiology
School of Medicine
Faculty of Health Sciences
Aristotle University
541 24 Thessaloniki
e-mail: dkapoukr@auth.gr

Floppy mitral valve-mitral valve prolapse syndrome: incidence and natural history of symptoms

E.K. Theofilogiannakos¹, A.A. Pitsis¹, K.D. Boudoulas², V.N. Ninios¹, T.G. Kelpis¹, N.E. Mezilis¹, D.D. Tsikaderis¹, P.S. Dardas¹, H. Boudoulas²

¹ Thessaloniki Heart Institute, St Luke's Hospital, Thessaloniki, Greece

² Division of Cardiovascular Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Abstract. It is known that a group of patients with floppy mitral valve (FMV/), mitral valve prolapse (MVP) may have symptoms which cannot be explained on the degree of mitral valvular regurgitation (MVR) alone. This group of patients is defined as the FMV/MVP syndrome. The natural history of these symptoms remains to be defined. To define the type and duration of symptoms related to FMV/MVP syndrome. Material-methods: Ninety eight patients with FMV/MVP and significant MVR who had reconstructive mitral valve surgery were analyzed. All patients FMV/MVP were defined by trans-esophageal echocardiography and by direct inspection of the valve during surgery. Indication for surgery was symptomatic MVR. A detail history was obtained to define symptoms related to FMV/MVP syndrome. There were 75 men and 23 women with a mean age of 57±13 years. Forty one (42%) of the patients had symptoms consistent with FMV/MVP syndrome. Median age of symptom onset was

30 years (range 10 to 63); median duration of symptoms (onset to surgery) was 16 years (range 3 to 50). Symptoms included palpitations (n=25), fatigue and exercise intolerance (n=5), orthostatic phenomena with or without syncope/presyncope (n=5), dyspnea (n=3) and chest pain (n=2). The duration of symptoms prior to surgery was long (up to 50 years) and thus, symptoms most likely were not related to the severity of MVR. In conclusion, a large proportion of patients with FMV/MVP may have symptoms consistent with FMV/MVP syndrome and not to the severity of MVR; proposed mechanisms include neuroendocrine activation and autonomic nervous system dysfunction. A better understanding of the natural history and the underlying mechanisms of symptoms related to FMV/MVP syndrome will improve management of these patients.

Hell Jatr 2013, 79: 20 - 26.

INTRODUCTION

Mitral valve prolapse (MVP) occurs when a mitral valve leaflet(s) or part of mitral valve leaflet extend above the plane of atrioventricular junction during left ventricular systole. It should be emphasized however, that floppy mitral valve (FMV) diffused or regional is the central issue in the MVP, mitral valvular regurgitation (MVR) story.¹⁻⁷ The term FMV comes from surgical and pathologic studies and refers to morphologic changes resulting in the expansion of the area of mitral valve leaflets, elongation of chordae tendineae and frequently dilation of the mitral annulus.^{2,3,7,8}

Current technology allows definition not only of the prolapsing mitral valve leaflet(s), which could be nonspecific, but also of the underlying pathology of the mitral valve and the precise definition of the floppy mitral valve. Patients with FMV/MVP present with a wide spectrum of mitral valve abnormalities from mild to severe. Physical findings, symptoms, natural history and complications in these patients are directly related to mitral valve abnormalities, to progression of mitral valv-

lar regurgitation and its effects on left atrial-left ventricular structure and function and to pulmonary circulation.¹⁻⁹

There is a group of patients, however, with FMV/MVP who are symptomatic despite the fact that they have minimal or not mitral regurgitation. Thus, symptoms in this group of patients cannot be explained only on the basis of MVR. This group of patients is defined as the FMV/MVP syndrome.¹⁻⁶ Although the precise underlying mechanisms responsible for these symptoms have not been well defined, the involvement of autonomic- neuroendocrine system appears to play a very important role.²⁻⁵

In previous studies, criteria of the diagnosis of FMV/MVP were not well defined.²⁻⁴ In most of the studies MVP was defined by M-mode or two-dimensional echocardiogram and ⁸ FMV (i.e. the central issue in the MVP) was not required for the diagnosis. Further, symptoms in MVP syndrome were reported at only one specific time period, but the “natural” history of symptoms in this group of patients it is not known.¹¹⁻¹⁴ In the present study the type and the duration of symptoms related to FMV/MVP syndrome from the time of onset to the time of surgery were analyzed in patients who had surgery for severe MVR due to FMV/MVP. The diagnosis of floppy mitral valve in the present study was based not only on echocardiographic criteria, but also on direct inspection of the mitral valve during the surgery.

MATERIAL AND METHODS

One hundred consecutive patients who had reconstructive mitral valve surgery for severe MVR due to FMV/MVP from November 2008 to January 2011 at St. Lukas Hospital Thessaloniki Greece were studied. Two of the patients were excluded for further analysis because at the time of surgery had infective endocarditis.¹⁵ Thus, 98 patients were included in the study. Written informed consent approved by the Ethics Committee of the St. Lucas Hospital was obtained from all patients.

Detailed medical history and physical examination performed in all patients prior to surgery. Two-dimensional transthoracic and two- and three-dimensional transesophageal echocardiography was performed in all patients prior to surgery according to the American Society of Echocardiography recommendations.^{10,16} A detail history related to onset, duration and quality of symptoms prior to surgery was obtained. A group of 41(42%) of patients with symptoms of many years prior to surgery which most likely were not related to the severity of MVR was define. This group constitutes the FMV/MVP syndrome was further analyzed.

All patients had apical holosystolic murmur; all patients had clear lungs with no evidence of pulmonary congestion. Mitral valve prolapse was defined as leaflet(s) displacement of at least 2 mm above the mitral annulus in the long axis parasternal view.^{10,16,17} Coronary angiography was performed in all patients from the femoral or radial artery using standard procedures. Significant coronary artery disease was defined as stenosis >70% in any of the major coronary arteries.

Reconstructive surgery was performed as it has been reported previously.^{2,18} FMV was found in all patients in the operating room during the surgery.

RESULTS

There were 75 men and 23 women; the mean age was 57 ± 13 . The body weight was 82.50 ± 12.96 Kg for men and 65.50 ± 14.10 Kg for women. The height was 176.20 ± 7.45 cm for men and 163.50 ± 6.70 cm for women. From the body weight and the height the body mass index (BMI) was calculated using the formula $BMI (m^2) = \text{square root} (\text{body weight in Kg} \times \text{height in cm}^2/3600)$.¹⁹ The BMI was 26.45 ± 3.56 for men and 25.31 ± 6.16 for women. The arterial pressure obtained by sphygmomanometer was 135 ± 17 mmHg systolic and 80 ± 4.8 mmHg diastolic. The heart rate was 78 ± 14 beats per minute.

Posterior leaflet prolapse as defined by echocardiography and inspection during surgery was present in 53, anterior in 4 and bilateral leaflet prolapse in 41 patients. Diffused mitral valve thickening was present in 40 and regional thickening in 58 patients. Chordae tendineae rupture was present in 46 and flail leaflet in 32 patients. Significant MVR was present in all patients. Indications for surgery were severe MVR with or without chordae tendineae rupture or flail leaflet associated with dyspnea with minor exertion²⁰. In addition to mitral valve surgery, 4 patients had tricuspid valve repair for tricuspid regurgitation due to floppy tricuspid valve tricuspid valve prolapse, 3 patients had aortic valve replacement for aortic regurgitation, and 1 patient had aortic valve regurgitation plus tricuspid valve reconstructive surgery due to floppy tricuspid valve prolapse. Twelve patients had significant coronary artery disease requiring coronary bypass surgery.

Forty one (42%) patients, (29 from 75 men, 12 from 23 women) had symptoms consistent with FMV/MVP syndrome. Twenty one from 40 patients with diffused thickening of the mitral valve had symptoms consistent with FMV/MVP syndrome and 19 from 61 with regional thickening had

FMV/MVP syndrome; the incidence of FMV/MVP syndrome was greater in patients with diffused compared to those with regional mitral valve thickening ($P=0.025$).

The median age of onset of symptoms was 30 years, (range 10 to 63 years); the median duration of symptoms was 16 years (range 3 to 50 years). The duration of the symptoms prior to surgery was long, most likely were not related to the severity of MVR and thus, they were consistent with FMV/MVP syndrome.

Twenty five patients had palpitations; median age of onset of palpitations was 20 years (range 10 to 55 years). The median time from the beginning of palpitations to surgery was 16 years with a range from 2 to 50 years (Fig. 1). Fatigue and exercise intolerance was present in 5 patients; the median age of onset of fatigue was 25 years with arrange of 12 to 30 years. The median duration of the onset of fatigue to surgery was 16 years with a range from 10 to 34 years. Orthostatic phenomena associated with syncope or presyncope had 5 patients; the median age of onset of syncope was 35 years with a range of 17 to 63 years. The median duration of syncope was 7 years with a range from 2 to 36 years.

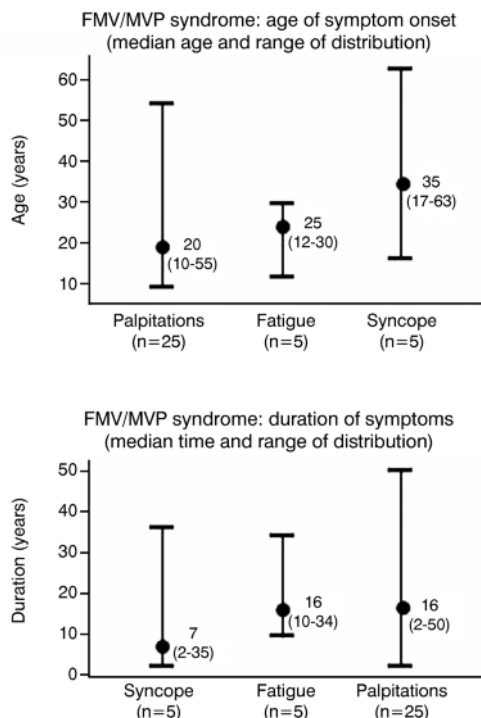


Fig. 1. Floppy mitral valve (FMV), mitral valve prolapse (MVP) syndrome. Upper panel: age of onset of symptoms (median and range of distribution). Lower panel: Duration of symptoms from the onset to the time of surgery, (median time and range of distribution).

FMV/MVP syndrome: age of symptom onset and time of surgery

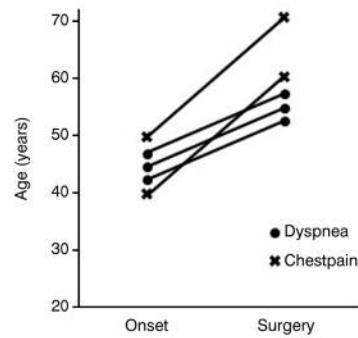


Fig. 2. Floppy mitral valve (FMV), mitral valve prolapse (MVP) syndrome. The age of onset of dyspnea and chest pain and the age of surgery for each individual patient are shown.

Dyspnea which most likely was not related to mitral regurgitation had 3 patients; the age of onset of dyspnea was 42, 44, and 47 years and the duration of dyspnea was 2, 4 and 10 years respectively (Fig. 2). Chest pain had two patients; one patient started to have chest pain at age of 40 and had surgery at age of 70 and the other started to have chest pain at age of 50 and had surgery at age of 71. One patient had frequent episodes of headaches; symptom started at age of 30 and had surgery at age of 58.

The follow up interval after surgery was relatively short (1 to 4 years). After surgery none of the patients reported dyspnea, orthostatic phenomena, or fatigue. However, most of the patients (20 of 25) continued to have palpitations.

DISCUSSION

The present study clearly demonstrated that patients with FMV/MVP may have symptoms for many years which are not related to the severity of MVR. In addition the study for the first time described the natural history of these symptoms. Palpitation, fatigue, orthostatic phenomena associated with syncope or presyncope, dyspnea and chest pain were among the symptoms. Symptoms started at young age, median age 30 years and continued for up to 50 years prior to surgery. Thus, it is unlikely that these symptoms were related to severity of MVR. The study also confirmed previous observations according which FMV/MVP may be associated with floppy tricuspid valve and aortic regurgitation.²⁻⁴

Several previous studies reported that patients with MVP had symptoms unrelated to the severity of mitral regurgitation.^{2-5,21} In most of the studies,

however, symptoms were reported at one time during the course of the disease. Thus, the natural history of the symptoms it is not known.¹¹⁻¹⁴ Further, in the majority of the studies the diagnosis of MVP was best on “soft” echocardiographic criteria without definition of FMV. It is well appreciated today, however, that FMV is the central issue in the FMV/MVP mitral valvular regurgitation story.^{2-4,21-25} In the present study in addition to the echocardiographic definition the diagnosis of FMV was also established with direct inspection of the valve during the surgery. All patients had FMV diffused or regional thickening, often associated with elongated chordae tendineae, chordae tendineae rupture, flail mitral leaflet and mitral annular dilatation.^{2-4,7} Most of the patients in this study were men. This confirms previous observations according which more men with FMV/MVP, MVR were requiring surgery compared to women.^{2-5,25,26} Symptoms related to MVP syndrome, however, reported more frequent in women than in men.^{2,3} In the present study, however, only patients who had surgery were included; and in this study proportionally more women had symptoms related to FMV/MVP syndrome (12 from 23, 52%) compared to men (29 from 75, 39%).

Palpitations, interestingly, persistent in most of the patients after surgery while other symptoms such as fatigue, dyspnea, chest pain were disappeared. The cause of palpitations was not defined. It is not clear if patients were aware of “fast” heart beat or had premature atrial or ventricular contractions. It is a possibility that patients were more sensitive in recognizing premature beats or changes in heart rate. In none of the patients with palpitations atrial fibrillation was responsible for the symptom.²⁻⁵

The pathogenesis of symptoms in the FMV/MVP syndrome is not well defined. Several pathogenetic mechanisms have been proposed. Floppy mitral valve leaflets prolapse into the into the left atrium during left ventricular systole occupying part of the left atrial cavity in which the degree depends on the severity of mitral leaflet prolapse and the size of mitral valve leaflets. Because of the prolapse of the mitral valve leaflets a new chamber is developing between the mitral annulus and the prolapsing mitral valve leaflets during left ventricular systole (Fig. 3).^{2,27} Thus, during left ventricular systole, even without mitral regurgitation a certain amount of blood occupies the space between the mitral annulus and the mitral valve leaflets (third space). In severe prolapse, the amount of blood may repre-

sent a significant proportion of the total stroke volume, resulting in a significant decrease of the effective stroke volume and cardiac output. The degree of mitral leaflet prolapse increases in the upright posture. This may contribute to a further decrease in effective stroke volume and cardiac output in the upright position. Decrease cardiac output may contribute to fatigue and orthostatic phenomena in certain patients with FMV/MVP syndrome. Studies from our laboratory have shown an inability of patients with FMV/MVP to maintain normal left ventricular diastolic volume and cardiac output in the upright compared to supine exercise.²⁸ Decrease of cardiac output may result in an activation of the adrenergic nervous system. Indeed studies from our laboratory have shown an increase of the 24 hours urine epinephrine and norepinephrine excretion in patients with FMV/MVP syndrome.^{29,30} In addition of having high catecholamines, patients with FMV/MVP syndrome had an increase response to adrenergic stimulation.^{26,27} The mechanism for this greater response to isoproterenol infusion are not clear but a beta-1 receptor polymorphism with higher sensitivity to catecholamines cannot be excluded.³²

Other factors which may contribute to the FMV/MVP syndrome include papillary muscle traction, activation of stretch receptors and mitral valve nerve stimulation (Fig. 4).³³⁻³⁶ In normal subjects the distance between the papillary muscle tips and the mitral annulus during left ventricular systole remains relatively constant. In contrast, in patients with FMV/MVP, mitral valve leaflet displacement into the left atrium results in papillary muscle displacement that increases traction of the papillary muscles. Papillary muscle traction may pro-

Floppy mitral valve/mitral valve prolapse (FMV/MVP): third chamber

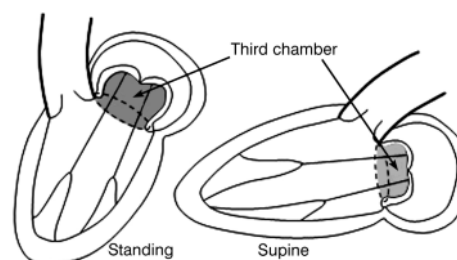


Fig. 3. The third chamber, space between the mitral valve annulus and the prolapsing mitral valve leaflets is shown schematically. Note that the size of third chamber increases in the upright position (modified from reference 3).

Floppy Mitral Valve/Mitral Valve Prolapse (FMV/MVO) and the FMV/MVP Syndrome: Pethogenesis of Symptoms

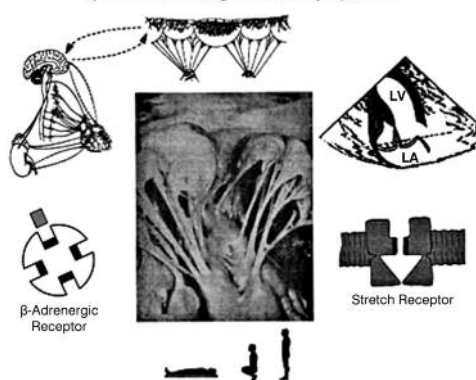


Fig. 4. The prolapsing mitral valve becomes space-occupying lesion of the left atrium (LA) and may stimulate neurohumoral activation. FMV is shown in the middle (modified from reference 37). Above the FMV innervation of the mitral valve is shown schematically; upper right shows papillary muscle traction during left ventricular (LV) systole; lower right shows schematically stretch-activated receptor; left upper panel shows schematically interaction between brain, heart, kidneys, and adrenals; lower left shows schematically beta1 adrenergic receptor; lower panel shows orthostatic phenomena schematically (modified from reference 36).

duce chest pain and an activation of stretch receptors. Activation of stretch receptors results in membrane depolarization which may contribute to the development of cardiac arrhythmias. Human mitral valve has distinct patterns of innervation. Mechanical stimulation of the nerve endings during left ventricular systole as a result of abnormal coaptation of the FMV/MVP may cause an abnormal autonomic nerve feedback between the mitral valve and the central nervous system (valve-brain interaction).

In conclusion a large proportion of patients with FMV/MVP may have symptoms which cannot be explained on the basis of the severity of MVR. These symptoms are common (in approximately 42% of the patients) and thus, cannot be attributed to a simple coincidence. The symptoms may last for decades and may persist even after valve reconstructive surgery. Several pathophysiologic mechanisms have been proposed for the explanation of the symptoms. The development of the third chamber resulting in a decrease of cardiac output, papillary muscle traction, stretch receptor activation, central nervous system stimulation during left ventricular systole may provide some explanation. Increase adrenergic activity and hyperresponse to adrenergic stimulation also play some role. Better definition of the natural

history and better understanding of the underlying mechanisms of the symptoms will help clinicians to prevent them and to better manage patients with FMV/MVP syndrome.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Θεοφιλογιαννάκος Σ, Πίτσης Α, Μπουντούλας Κ, Νινιός Β, Κέλπης Τ, Μεξίλης Ν, Τσικαδέρης Α, Δάρδας Π, Μπουντούλας Χ. Χαλαρή μιτροειδής βαλβίδα-Σύνδρομο πρόπτωσης μιτροειδούς βαλβίδας: Επίπτωση και φυσική ιστορία των συμπτωμάτων. Ελλην Ιατρ 2013, 79: 20-26.

Είναι γνωστό ότι κάποιοι ασθενείς με χαλαρή μιτροειδή βαλβίδα (ΧΜΒ)-πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (ΠΜΒ) εμφανίζουν συμπτώματα τα οποία δεν μπορεί να εξηγηθούν μόνο από τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας της βαλβίδας. Η ομάδα των ασθενών αυτών σήμερα χαρακτηρίζεται ως ΧΜΒ/σύνδρομο ΠΜΒ. Η φυσική ιστορία των συμπτωμάτων αυτών παραμένει άγνωστη. Σκοπός της μελέτης ήταν να καθορισθεί η συχνότητα, ο τύπος και η διάρκεια των συμπτωμάτων που συνδέονται με τη ΧΜΒ/σύνδρομο ΠΜΒ. Ενενήντα-οκτώ ασθενείς με ΧΜΒ/σύνδρομο ΠΜΒ και σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Σε όλους τους ασθενείς η διάγνωση βασίσθηκε στα ευρήματα του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος αλλά και στην επισκόπηση της βαλβίδας διεγχειρητικά. Η ένδειξη για το χειρουργείο ήταν η συμπτωματική σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Από όλους τους ασθενείς λήφθηκε λεπτομερές ιστορικό προκειμένου να καθορισθεί ο τύπος και η διάρκεια των συμπτωμάτων. Στη μελέτη συμμετείχαν 75 άνδρες και 23 γυναίκες με μέση ηλικία 57 ± 13 έτη. Σαράντα-ένα από αυτούς (42%) είχαν συμπτώματα που σχετίζονται με τη ΧΜΒ/σύνδρομο ΠΜΒ. Η μέση ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων ήταν τα 30 έτη (διακύμανση από 10 έως 63). Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων (από την έναρξη έως το χειρουργείο) ήταν 16 έτη (διακύμανση από 3 έως 50). Τα συμπτώματα περιελάμβαναν αίσθημα παλμών ($n=25$), αδυναμία/καταβολή και δυσανεξία στην άσκηση ($n=5$), ορθοστατικά φαινόμενα με ή χωρίς προσυγκοπή/συγκοπή ($n=5$), δύσπνοια ($n=3$) και θωρακικό άλγος ($n=2$). Η διάρκεια των συμπτωμάτων πριν από το χειρουργείο ήταν μεγάλη (έως και 50 χρόνια) και επομένως τα συμπτώματα αυτά δεν είναι πιθανό να συνδέονται με τη βαρύτητα της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας.

Συμπερασματικά: Ένας σημαντικός αριθμός των ασθενών με ΧΜΒ/ΠΜΒ εμφανίζουν συμπτώματα που μπορεί να εξηγηθούν από το σύνδρομο της ΠΜΒ και όχι από τη βαρύτητα της ανεπάρκειας της. Η καλύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας και του παθογενετικού μηχανισμού των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη ΧΜΒ/σύνδρομο ΠΜΒ θα συμβάλει στη βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών.

REFERENCES

1. Boudoulas KD, Boudoulas H. Floppy mitral valve and mitral valve prolapse: Lack of precise definition (The tower of Babel syndrome). *Cardiology* 2011; 118: 93-6.
2. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral Valve Prolapse and the Mitral Valve Prolapse Syndrome. New York, Mount Kisco, Futura Publishing Co, 1998.
3. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral Valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valvular Regurgitation. 2nd edition. New York. Futura Publishing Company, 2000.
4. Boudoulas H. Valve Disease: American College of Cardiology Self-Assessment Program (ACCSAP) 2009.
5. Boudoulas H, Kolibash AJ, Baker P, King BD, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: A diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J* 1989; 118: 746-818.
6. Boudoulas H. The Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valvular Regurgitation and the Floppy Mitral Valve/Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Current Concepts. Hellenic J Cardiol.* 2004; 45: 339-44.
7. Davies MJ, Moore BP, Brainbridge MV. The floppy mitral valve: Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy and forensic material. *Br Heart J* 1978; 40: 468-81.
8. Malkowski MT, Boudoulas H, Wooley CF, Guo R, Pearson AC. The spectrum of structural abnormalities in the floppy mitral valve: Echocardiographic evaluation. *Am Heart J* 1996; 132: 145-51.
9. Foster E. Clinical practice. Mitral regurgitation due to degenerative mitral-valve disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 156-65.
10. Lang RM, Tsang W, Weinert L, Mor-Avi V, Chandra S. Valvular heart disease; the value of 3-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1933-44.
11. Santos AD, Mathew PK, Hilal H. Orthostatic hypotension: A commonly unrecognized cause of symptoms in mitral valve prolapse. *Am J Med* 1981; 71: 746-50.
12. Gafney EA, Bastian BC, Lane LB, et al. Abnormal cardiovascular regulation in the mitral valve prolapse syndrome. *Am L Cardiol* 1983; 52: 316-29.
13. Gaffney AF, Karlsson ES, Campbell W, et al. Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1979; 59: 894-901.
14. Coghlan HC, Phares P, Crowley M, et al. Dysautonomia in mitral valve prolapse. *Am J Med* 1979; 67: 236-44.
15. Danchin N, Briancon S, Mathieu P, et al. Mitral valve prolapse as a risk factor for infective endocarditis. *Lancet* 1989; 1: 743-5.
16. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16: 777-802.
17. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1-7.
18. Bridgewater B, Hooper T, Munsch C, et al. Mitral repair best. *Heart.* 2006; 92: 939-44.
19. Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1098.
20. Bonow R. Chronic mitral regurgitation and aortic regurgitation; have indications for surgery changed? *J Am Coll Cardiol.* 2012; 61: 693-701.
21. Fontana ME, Sparks EA, Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. *Curr Probl Cardiol.* 1991; 16: 309-75.
22. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral valve prolapse: Long term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985; 313: 1303-09.
23. Otani K, Takeuchi M, Kaku K, et al. Evidence of a vicious cycle in mitral regurgitation with prolapse. *Circulation* 2012; 126: (suppl 1): S214-21.
24. Wilcken DEL, Hickey AJ. Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery. *Circulation* 1988; 78: 10-4.
25. Kolibash AJ, Kilman JW, Bush CA, et al. Evidence for progression from mild to severe mitral regurgitation in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986; 58: 762-7.
26. Avierinos JF, Inamo J, Grigioni F, Gersh B, Shub C, Enriquez-Sarano M. Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 787-95.
27. Boudoulas H, Wooley CF. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse/mitral valvular regurgitation: effects on the circulation. *J Cardiol.* 2001; 37: (suppl 1): 15-20.
28. Bashore TM, Grines C, Utlik D, Boudoulas H, Wooley CF. Postural exercise abnormalities in symptomatic patients with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 499-507.
29. Boudoulas H. Mitral valve prolapse: etiology, clinical presentation and neuroendocrine function. *J Heart Valve Dis.* 1992; 1: 175-88.
30. Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E, Wooley CF. Metabolic studies in mitral valve prolapse syndrome. A neuroendocrine-cardiovascular process. *Circulation* 1980; 61: 1200-5.
31. Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E, Wooley CF. Mitral valve prolapse: The effect of adrenergic stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 658-64.
32. Davies AO, Su CJ, Balasubramanyam A, Codina J, Birnbaumer L. Abnormal guanine nucleotide regulatory protein in FMV/MVP dysautonomia: Evidence from reconstitution of Gs. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 867-75.

33. *Sanfilippo AJ, Harrigan P, Popvic AD, et al.* Papillary muscle tension in mitral valve prolapse. Quantitation by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 564-71.
34. *Franz MR, Cima R, Wang D, Proffitt D, Kuntz R.* Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation* 1992; 86: 968-78.
35. *Tavi P, Han C, Weckstrom M.* Mechanisms of stretch-induced changes in Ca^{++} in rat atrial myocytes. Role of increased troponin C affinity and stretch-activated ion channels. *Circulation Res* 1998; 83: 1165-77.
36. *Boudoulas H, Schaal SF, Wooley CF.* Floppy mitral valve/mitral valve prolapse: Cardiac arrhythmias. In: Vardas PE, editor. *Cardiac Arrhythmias, Pacing, and Electrophysiology*. Great Britain, Kluwer Academic Publisher; 1998; p. 89-95.
37. *Edwards JE.* Mitral insufficiency resulting from "overshooting" of leaflets. *Circulation*. 1971; 3: 606-12.

Corresponding author:

E. Theofilogiannakos
Ari Velouchioti 18, Kalamaria
551 32 Thessaloniki, Greece
e-mail: etheofil@gmail.com

Αλληλογραφία:

E. Κοσμίδης
Άρη Βελουχιώτη 18, Καλαμαριά
551 32 Θεσσαλονίκη
e-mail: etheofil@gmail.com

Επιδημιολογία αιτιών θανάτων. Επιδημιολογία θανάτων από καρκίνο του μαστού και του γενετικού συστήματος στο Νομό Πιερίας κατά την εικοσαετία 1991-2010. Πληθυσμιακή μελέτη

Κ. Τζιόμαλος¹, Φ. Ηλιάδης¹, Α. Γκουτζιούλης², Δ. Καραγιάννη³, Δ. Σκούτας⁴, Τ. Διδάγγελος¹, Ν. Παπάζογλου⁵

¹ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Δ' Μαιευτική/Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

³ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Άγιος Παύλος, Θεσσαλονίκη

⁴ Διαβητολογικό Κέντρο, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

⁵ Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη. *Εισαγωγή:* Ο καρκίνος του μαστού και οι καρκίνοι του γενετικού συστήματος αποτελούν σημαντική αιτία θνησιμότητας, αλλά τα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα είναι περιορισμένα. *Σκοπός:* Η μελέτη του αριθμού θανάτων από καρκίνο του μαστού και του γενετικού συστήματος στη Βόρεια Ελλάδα. *Ασθενείς και μέθοδοι:* Αναλύθηκε ο αριθμός θανάτων από καρκίνο του μαστού και του γενετικού συστήματος στο Νομό Πιερίας κατά την εικοσαετία 1991-2010. *Αποτελέσματα:* Κατά την περίοδο της μελέτης καταγράφηκαν 745 θάνατοι από καρκίνο του μαστού και του γενετικού συστήματος. Οι θάνατοι από καρκίνο του μαστού αποτελούσαν την πλειοψηφία των θανάτων (53,2%, $p < 0,001$ συγκριτικά με τους καρκίνους στα άλλα όργανα). Ο καρκίνος της μήτρας (ενδομητρίου και τραχήλου της μήτρας) ήταν ο δεύτερος συ-

χνότερος ως αιτία θανάτου, ακολουθούμενος από τον καρκίνο των ωοθηκών, ενώ ο καρκίνος του αιδοίου ήταν σπάνια αιτία θανάτου. Ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο του αιδοίου παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση στις μεγαλύτερες ηλικίες (>65 ετών, $p=0,04$), ενώ ο αριθμός των θανάτων από τους άλλους τύπους καρκίνου δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων (<45 ετών, 45-65 ετών και >65 ετών). *Συμπεράσματα:* Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί συχνή αιτία θανάτου στην περιοχή της Πιερίας, όπως και ο καρκίνος της μήτρας. Επιβάλλεται η επέκταση της εφαρμογής των μέτρων πρόληψης του καρκίνου του μαστού και του τραχήλου της μήτρας για να ελαττωθεί η θνησιμότητα από αυτές τις μορφές καρκίνου.

Ελλην Ιατρ 2013, 79: 27 - 31.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως¹. Περισσότεροι από 450000 θάνατοι από καρκίνο του

μαστού καταγράφονται κάθε χρόνο παγκοσμίως¹. Οι καρκίνοι του γενετικού συστήματος αποτελούν επίσης σημαντική αιτία θνησιμότητας στις γυναίκες τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμε-

νες χώρες¹. Ωστόσο, υπάρχουν λίγα επιδημιολογικά στοιχεία για τον αριθμό των θανάτων από τους παραπάνω καρκίνους στην Ελλάδα^{2,3}.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή της συχνότητας θανάτων από καρκίνο του μαστού και του γενετικού συστήματος στο Νομό Πιερίας κατά την εικοσαετία 1991-2010.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατόπιν αδείας, οι συγγραφείς της ανά χείρας μελέτης κατέγραψαν από τα ληξιαρχικά βιβλία των Δήμων Πιερίας το σύνολο των θανόντων (έτος γέννησης, φύλο, έτος θανάτου, αιτία θανάτου) κατά το χρονικό διάστημα από το 1991 μέχρι και το 2010 στο σύνολο του Νομού Πιερίας (13 Καποδιστριακοί Δήμοι). Από το σύνολο των καταγραφέντων (25707 θανόντες), διεχωρίσθησαν οι θανόντες από νόσους του γυναικολογικού συστήματος (καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών, της μήτρας (ενδομητρίου ή τραχήλου της μήτρας) και αιδοίου) κατά το ανωτέρω χρονικό διάστημα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ποιοτικές παράμετροι αναφέρονται ως απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά (%). Οι ποσοτικές παράμετροι αναφέρονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση. Η κανονικότητα της κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Για τον έλεγχο των διαφορών μεταξύ των θανάτων από καρκίνο στα διάφορα όργανα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ της ηλικίας θανάτου και των διαφορών καρκίνων χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με SPSS 18,0 με επίπεδο σημαντικότητας (p -value) $< 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης καταγράφηκαν 745 θάνατοι από καρκίνο του μαστού και του γενετικού συστήματος. Ο αριθμός των θανάτων από τους διάφορους καρκίνους φαίνεται στον πίνακα 1. Οι θάνατοι από καρκίνο του μαστού αποτελούσαν την πλειοψηφία των θανάτων (53,1%, $p < 0,001$ συγκριτικά με τους καρκίνους στα άλλα όργανα). Ο καρκίνος της μήτρας (ενδομητρίου και τραχήλου της μήτρας) ήταν η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου (26,7% των θανάτων) και ο καρκίνος των ωοθηκών η τρίτη (18,3% των θανάτων), ενώ ο καρκίνος του αιδοίου ήταν σπάνια αιτία θανάτου (1,9% των θανάτων).

Πίνακας 1. Αριθμός θανάτων από καρκίνο του μαστού και του γενετικού συστήματος στο Νομό Πιερίας κατά την εικοσαετία 1991-2010.

	Αριθμός θανάτων	Ποσοστό (%)	p
Καρκίνος μαστού	396	53,1	$p_1 < 0,001$
Καρκίνος μήτρας*	199	26,7	$p_2 = 0,001$ $p_3 < 0,001$
Καρκίνος ωοθηκών	136	18,3	$P_4 < 0,001$
Καρκίνος αιδοίου	14	1,9	
Σύνολο	745	100,0	

* καρκίνος ενδομητρίου και καρκίνος τραχήλου της μήτρας
 p_1 : για διαφορά θανάτων μεταξύ καρκίνου μαστού και υπόλοιπων καρκίνων
 p_2 : για διαφορά θανάτων μεταξύ καρκίνου μήτρας και καρκίνων ωοθηκών
 p_3 : για διαφορά θανάτων μεταξύ καρκίνου μήτρας και καρκίνου αιδοίου
 P_4 : για διαφορά θανάτων μεταξύ καρκίνου ωοθηκών και καρκίνου αιδοίου

Η μέση ηλικία θανάτου ήταν $67,4 \pm 13,6$ έτη. Δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και των θανάτων από τις διάφορες μορφές καρκίνου της μελέτης ($p=0,07$). Η κατανομή των θανάτων ανά ηλικιακή ομάδα και ανά όργανο φαίνεται στον πίνακα 2. Διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του αριθμού των θανάτων από καρκίνο του αιδοίου στις μεγαλύτερες ηλικίες ($p=0,04$). Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση του αριθμού των θανάτων από καρκίνο του μαστού, της μήτρας και των ωοθηκών με την αύξηση της ηλικίας, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική για κατέναν από τους παραπάνω καρκίνους.

Πίνακας 2. Κατανομή θανάτων ανά ηλικιακή ομάδα και ανά όργανο στο Νομό Πιερίας κατά την εικοσαετία 1991-2010.

	< 45 ετών n (%)	45-65 ετών n (%)	> 65 ετών n (%)
Καρκίνος μαστού	22 (48,0)	162 (60,9)	212 (49,0)
Καρκίνος μήτρας*	15 (33,0)	55 (20,8)	129 (30,0)
Καρκίνος ωοθηκών	9 (19,0)	48 (18,0)	79 (18,0)
Καρκίνος αιδοίου	0 (0,0)	1 (0,3)	13 (3,0)
Σύνολο	46 (100)	266 (100)	433 (100)

* καρκίνος ενδομητρίου και καρκίνος τραχήλου της μήτρας

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην μελέτη μας, ο καρκίνος του μαστού ήταν η αιτία περισσότερων θανάτων από το σύνολο των θανάτων από καρκίνο του γενετικού συστήματος. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με τη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς, στις γυναίκες, ο καρκίνος του μα-

στού είναι ο συχνότερος καρκίνος και η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως^{1,4-6}.

Στην παρούσα μελέτη δε διαπιστώθηκε αύξηση του αριθμού των θανάτων από καρκίνο του μαστού με την πρόοδο της ηλικίας. Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του μαστού είναι συχνότερος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{5,7}. Η επίπτωσή του αρχίζει να αυξάνει μετά τα 35 έτη και αυξάνει συνεχώς ως τα 80 έτη, μετά τα οποία παραμένει σταθερή⁵. Μια πιθανή εξήγηση της φαινομενικά παράδοξης απουσίας αύξησης των θανάτων από καρκίνο του μαστού με την ηλικία στην μελέτη μας είναι, πρώτον, ότι ο ρυθμός αύξησης της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού κάμπτεται μετά την ηλικία των 50 ετών⁵. Δεύτερον, είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του μαστού που δεν εκφράζει υποδοχείς οιστρογόνων είναι συχνότερος σε γυναίκες < 50 ετών και μετά από αυτή την ηλικία η συχνότητά του παραμένει σταθερή ή μειώνεται⁵. Η συγκεκριμένη μορφή καρκίνου του μαστού έχει χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τον καρκίνο που εκφράζει υποδοχείς οιστρογόνων και ο οποίος εκδηλώνεται σε μεγαλύτερες ηλικίες⁵. Επομένως, αν και η επίπτωση του καρκίνου του μαστού αυξάνει με την ηλικία, ενδεχομένως καθίσταται λιγότερο θανατηφόρος σε μεγαλύτερες ηλικίες, υπόθεση που υποστηρίζουν τα ευρήματά μας. Πράγματι, τις τελευταίες δύο δεκαετίες η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού έχει ελαττωθεί, αλλά η ελάττωση αυτή παρατηρήθηκε σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες νεότερες των 70 ετών⁵. Η μείωση αυτή της θνησιμότητας πιθανώς οφείλεται στην ευρύτερη εφαρμογή της μαστογραφίας και στη χορήγηση ταμοξιφένης^{4,5,8}.

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο συχνότερος καρκίνος του γενετικού συστήματος στις αναπτυγμένες χώρες^{4,6,9}. Αποτελεί επίσης τη 2^η αιτία θανάτου από καρκίνο του γενετικού συστήματος μετά τον καρκίνο των ωοθηκών στις ΗΠΑ⁶ ενώ στην Ευρώπη είναι η 3^η αιτία θανάτου από καρκίνο του γενετικού συστήματος μετά τον καρκίνο των ωοθηκών και του τραχήλου της μήτρας. Αντίθετα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τρίτος συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως αλλά στις αναπτυγμένες χώρες είναι λιγότερο συχνός από τον καρκίνο του ενδομητρίου και των ωοθηκών λόγω της εφαρμογής του τεστ Παπανικολάου^{1,4,6,10}. Ωστόσο, ο καρκίνος αυτός αποτελεί την 3^η και 2^η αιτία θανάτου από καρκίνο του γενετικού συστήματος στις ΗΠΑ και την Ευρώπη αντίστοιχα⁴. Σε πρόσφατη μελέτη στην Ελλάδα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και ο καρκίνος

του ενδομητρίου ήταν η 2^η και 3^η αιτία θανάτου από καρκίνο του γενετικού συστήματος². Τα ευρήματά μας είναι σύμφωνα με τα παραπάνω επιδημιολογικά στοιχεία, καθώς ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας καταγράφηκε μαζί με τον καρκίνο του ενδομητρίου και το άθροισμά των θανάτων από τις δύο μορφές ήταν μεγαλύτερο του αριθμού των θανάτων από καρκίνο των ωοθηκών.

Δε διαπιστώθηκε μεταβολή του αριθμού των θανάτων από καρκίνο της μήτρας στις διάφορες ηλικιακές ομάδες της μελέτης μας (< 45 ετών, 45-55 ετών και > 55 ετών). Είναι γνωστό ότι οι περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου παρατηρούνται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και η μέγιστη συχνότητά του καταγράφεται στην 7^η δεκαετία της ζωής⁹. Αντίθετα, σχεδόν οι μισές περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη Βόρεια Αμερική παρατηρούνται σε γυναίκες πριν τα 35 έτη¹⁰. Επομένως, είναι πιθανό ότι το διαφορετικό ηλικιακό φάσμα εμφάνισης των δύο αυτών μορφών καρκίνου εξηγεί το σταθερό αριθμό θανάτων από το σύνολο των καρκίνων της μήτρας στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Από την άλλη, οι περισσότεροι θάνατοι από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας συμβαίνουν σε γυναίκες άνω των 55 ετών, λόγω της πιο προχωρημένης νόσου κατά τη διάγνωση σε αυτές τις ηλικίες¹⁰. Ωστόσο, η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι πολύ μικρή σε γυναίκες μεγαλύτερες των 50 ετών που υποβάλλονταν τακτικά σε τεστ Παπανικολάου σε νεότερες ηλικίες¹¹. Σε πρόσφατες μελέτες, η συχνότητα εφαρμογής του τεστ Παπανικολάου στην Ελλάδα ήταν 59,4 ως 76,0%¹²⁻¹⁴ και είναι πιθανό ότι η σχετικά υψηλή αυτή διάδοσή του εξηγεί μερικώς την απουσία αύξησης των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις ηλικιωμένες γυναίκες της μελέτης μας.

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ λιγότερο συχνός σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού και του ενδομητρίου^{1,6,15}. Ωστόσο, αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο του γενετικού συστήματος στις ΗΠΑ και την Ευρώπη^{4,6}. Και στην παρούσα, αλλά και σε άλλη πρόσφατη μελέτη στην Ελλάδα, ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν επίσης η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο του γενετικού συστήματος². Τα 2/3 των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών παρατηρούνται σε γυναίκες μεγαλύτερες των 55 ετών, ενώ η μεγάλη ηλικία αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών¹⁶. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του αριθμού

των θανάτων από καρκίνο των ωοθηκών σε μεγαλύτερες ηλικίες, ενδεχομένως λόγω του σχετικά μικρού δείγματός μας.

Ο καρκίνος του αιδοίου είναι σπάνιος και η συχνότητά του αυξάνει με την ηλικία, με μέση ηλικία διάγνωσης περίπου τα 72 έτη^{6,17,18}. Η θνησιμότητα από καρκίνο του αιδοίου επίσης αυξάνεται στις μεγαλύτερες ηλικίες, ιδιαίτερα πάνω από τα 80 έτη¹⁷. Και στην παρούσα μελέτη, ο αριθμός θανάτων από καρκίνο του αιδοίου ήταν μικρός αλλά εμφάνισε στατιστικά σημαντική αύξηση στις μεγαλύτερες ηλικίες.

Συμπερασματικά, ο καρκίνος του μαστού είναι συχνή αιτία θανάτου στη Βόρεια Ελλάδα. Δυστυχώς, τα μέτρα πρόληψης του καρκίνου του μαστού, αλλά και του τραχήλου της μήτρας, δηλ. της μαστογραφίας και του τεστ Παπανικολάου αντίστοιχα, δεν υιοθετούνται από ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού στην Ελλάδα¹²⁻¹⁴, όπως και σε άλλες αναπτυγμένες χώρες¹⁹. Επιπλέον, στην Ελλάδα δεν υπάρχει οργανωμένο εθνικό πρόγραμμα εφαρμογής μαστογραφίας και τεστ Παπανικολάου²⁰. Συνεπώς, η ευρύτερη εφαρμογή της μαστογραφίας και του τεστ Παπανικολάου καθώς και ο εμβολιασμός κατά του ανθρωπίνου ιού των θηλωμάτων με βάση τις τρέχουσες οδηγίες²¹ είναι επιβεβλημένα για την περαιτέρω ελάττωση των θανάτων από καρκίνο του μαστού και του τραχήλου της μήτρας. Μια τέτοια εξέλιξη θα καθιστούσε ενδιαφέρουσα την επανάληψη της παρούσης μελέτης μετά εικοσαετία.

ABSTRACT

Tziomalos K, Hliadis F, Gkoutzioulis A, Karagianni D, Skoutas D, Didagelos T, Papazoglou N. Epidemiology of causes of death. Epidemiology of deaths due to breast and genital cancers in the prefecture of Pieria during 1991-2010. A population-based study. *Hell Iatr* 2013; 79: 27-31.

Introduction: Breast and genital cancers represent a major cause of mortality but epidemiological data from Greece regarding their incidence are limited. **Aim:** To evaluate the prevalence of deaths from breast and genital cancers in Northern Greece. **Patients and methods:** The number of deaths due to breast and genital cancers in the Prefecture of Pieria during 1991-2010 was analyzed. **Results:** During the study period, 745 deaths due to breast and genital cancers occurred. Death due to breast cancer represented the majority of deaths (53.2%, $p < 0.001$ compared with

the various genital cancers). Uterine cancer (endometrial and cervical) was the second leading cause of death followed by ovarian cancer, whereas vulvar cancer was a rare cause of death. The number of deaths due to vulvar cancer increased in older women (> 65 years, $p=0.04$) whereas the number of deaths due to the other types of cancer did not differ between the age groups (< 45 years, 45-65 years and > 65 years). **Conclusions:** Breast cancer is a common cause of death in the area of Pieria, and so is uterine cancer. Therefore, it is impervious to implement preventive measures against these frequent cancers to reduce the associated mortality.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
2. Pavlidou E, Zafrafas M, Papadakis N, Benos A, Agorastos T. Cervical, uterine corpus, and ovarian cancer mortality in Greece during 1980 to 2005: a trend analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 482-7.
3. Pavlidou E, Zafrafas M, Papadakis N, Agorastos T, Benos A. Time trends of female breast cancer mortality in Greece during 1980-2005: a population based study. *Postgrad Med J* 2010; 86: 391-4.
4. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-81.
5. Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva FJ, Makris A, Jordan VC. Early breast cancer. *Lancet* 2009; 373: 1463-79.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
7. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 1727-41.
8. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1784-92.
9. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491-505.
10. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217-25.
11. Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2001; 344: 1603-7.
12. Tsakiroglou M, Bakalis M, Valasoulis G, et al. Women's knowledge and utilization of gynecological cancer prevention services in the Northwest of Greece. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 32: 178-81.
13. Simou E, Foundoulakis E, Kourlaba G, Maniadas N. Factors associated with the use of preventive services by women in Greece. *Eur J Public Health* 2011; 21: 512-9.
14. Dimitrakaki C, Boulamatsis D, Mariolis A, et al. Use of cancer screening services in Greece and associated

- social factors: results from the nation-wide Hellas Health I survey. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18: 248-57.
15. *Cannistra SA*. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351: 2519-29.
16. *Clarke-Pearson DL*. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 170-7.
17. *Dittmer C, Katalinic A, Mundhenke C, Thill M, Fischer D*. Epidemiology of vulvar and vaginal cancer in Germany. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 169-74.
18. *Sankaranarayanan R, Ferlay J*. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 207-25.
19. *Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW*. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 99-119.
20. *Bastos J, Peleteiro B, Gouveia J, Coleman MP, Lunet N*. The state of the art of cancer control in 30 European countries in 2008. *Int J Cancer* 2010; 126: 2700-15.
21. *Kahn JA*. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009; 361: 271-8.
- Αλληλογραφία:*
Κ. Τζιόμαλος
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
Στίλπωνος Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη
e-mail: ktziomalos@yahoo.com
- Corresponding author:*
Κ. Tziomalos
Α' Propedeutic Medical Department
St. Kyriakidi 1
546 36 Thessaloniki, Greece
e-mail: ktziomalos@yahoo.com

Οξεία παραπληγία λόγω φλεγμονώδους επισκληρίδιας μάζας από μετάσταση ΘΜΣΣ

Χ. Αλεξανδρής¹, Α. Αθανασίου^{1,2}, Α. Πρασσάς¹, Γ. Αλεξόπουλος¹, Π. Πουρνή¹, Τ. Μπρόβας¹, Χ. Αλεξιάδου¹, Μ. Κοτινοπούλου¹, Κ. Τσολέκα¹

¹ Νευροχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Ιατρικής Πληροφορικής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Η μεταστατική νόσος της σπονδυλικής στήλης με προέλευση το μαστό είναι συχνή, ενώ λιγότερο συχνή είναι η φλεγμονώδης επιπλοκή. Η εμφάνιση νευρολογικής συμπτωματολογίας λόγω πίεσης νωτιαίου μυελού (ΝΜ) εκδηλώνεται σπάνια με οξεία πλήρη παραπληγία. Παρουσιάζουμε μια ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενούς με επισκληρίδια μάζα μαλακών μορίων στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ), επιπλεγμένη με φλεγμονώδεις αλλοιώσεις σπονδυλοδισκίτιδας. Προσκομίσθηκε με οξεία παραπληγία από τριημέρου, με τον απεικονιστικό έλεγχο να καταδεικνύει δευτεροπαθείς εντοπίσεις στη σπονδυλική στήλη από Ca μαστού σε συνδυασμό με απεικονιστικές αλλοιώσεις σπον-

δυλοδισκίτιδας. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με αποσυμπίεση και σπονδυλοδεσία, αλλά η ιστολογική εξέταση του υλικού κατέδειξε φλεγμονώδη μάζα. Η ασθενής εξήλθε με βελτιούμενη νευρολογική εικόνα. Μετά από 40 ημέρες εμφάνισε διαπύση του χειρουργικού τραύματος, η οποία αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Σε μεταστατική νόσο με πίεση του ΝΜ και εγκατάσταση οξείας παραπληγίας ενδείκνυται η άμεση χειρουργική αποσυμπίεση. Σε πιθανή φλεγμονώδη επιπλοκή αντενδείκνυται η σπονδυλοδεσία σε πρώτο χρόνο, λόγω κινδύνου επιμόλυνσης των υλικών.

Ελλην Ιατρ 2013, 79: 32 - 35.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταστατική νόσος της σπονδυλικής στήλης με πρωτοπαθή εστία εντοπισμένη στο μαστό είναι αρκετά συχνή (24-28% των μεταστάσεων της σπονδυλικής στήλης)^{1,2}, ενώ λιγότερο συχνή είναι η φλεγμονώδης επιπλοκή. Τα οστά αποτελούν την πρώτη σε συχνότητα θέση απομακρυσμένων μεταστάσεων από Ca μαστού³, με 85% των οστικών μεταστάσεων να βρίσκονται στη σπονδυλική στήλη⁴. Τοπογραφικά, συχνότερη θέση είναι η θωρακική μοίρα με 70%, ενώ η οσφυϊκή μοίρα και η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης ακολουθούν με 20% και 10%, αντίστοιχα. Έως και 94-98% των μεταστάσεων εντοπίζεται εξωσκληρίδια (επισκληρίδιος χώρος, σώματα σπονδύλων και σπανιότερα στα σπονδυλικά τόξα), ενώ το υπόλοιπο 2-6% απο-

τελούν οι ενδοσκληρίδιες - εξωμυελικές (~5%) και οι ενδομυελικές (<1%) εντοπίσεις. Η διασπορά είναι κυρίως αιματογενής και μάλιστα δια της αρτηριακής οδού, ενώ πιθανή είναι και μέσω του φλεβικού πλέγματος του Batson ή μέσω των μεσοσπονδυλίων τρημάτων¹.

Η εμφάνιση νευρολογικής συμπτωματολογίας λόγω πίεσης του **νωτιαίου μυελού** (ΝΜ) σπάνια εκδηλώνεται με οξεία εγκατάσταση πλήρους παραπληγίας. Αντίθετα, η παρουσίαση των ασθενών αυτών συνίσταται στο 69-90% σε συνδρομή ραχιαλγίας με άλγος ριζιτικής κατανομής να ακολουθεί^{1,2}. Από το 5-10% αυτών που εμφανίζονται με συμπτωματολογία συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, μόνο 15% είναι ήδη παραπληγικοί κατά την προσέλευση, ενώ στην πλειοψηφία των περιπτώσεων

υπήρχαν πρόδρομα συμπτώματα.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι η παρουσίαση μιας ενδιαφέρουσας περίπτωσης ασθενούς με επισκληρίδια μάζα μαλακών μοριών στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ), επιπλεγμένη με φλεγμονώδεις αλλοιώσεις σπονδυλοδισκίτιδας, η οποία παρουσιάστηκε με οξεία παραπληγία ως πρώτη εκδήλωση της μεταστατικής νόσου.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για γυναίκα 74 ετών, στην οποία διεγνώσθη Ca αριστερού μαστού (διηθητικό πορογενές καρκίνωμα χωρίς ειδικούς χαρακτήρες, χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης) προ τριετίας, το οποίο αντιμετωπίστηκε με τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή (σταδιοποίηση T₂N₀M₀, στάδιο IIB) και ακολούθως χημειοθεραπεία (6 κύκλοι).

Προσήλθε με οξεία παραπληγία από τριημέρου (μυϊκή ισχύς 1/5 κάτω άκρων αμφοτερόπλευρα), χωρίς διαταραχές επιπολής αισθητικότητας ή τενόντιων ανταντακλαστικών, θετικό σημείο Babinski αμφοτερόπλευρα, με ορθοκυστικές διαταραχές και απύρετη. Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CRP 10,40 mg/dl, TKE 76 mm/h, WBC 15100/μl, NEU 91.7%), επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (Urea 98.2 mg/dl, Crea 1.09 mg/dl) και αυξημένη γGT (188 IU/l) με φυσιολογικούς τους λοιπούς δείκτες της ηπατικής βιοχημείας. Επίσης, ο δείκτης CA 15-3 βρέθηκε οριακά αυξημένος (26,28 U/ml).

Στον γενόμενο έλεγχο με αξονική τομογραφία (HAT) καταδείχθηκε λυτική εστία του σώματος του Θ7

και μάζα πυκνότητας μαλακών μοριών, ενώ σε σπινθηρογράφημα οστών απεικονίστηκαν εστίες αυξημένης σπινθηρογραφικής αντίθεσης στο ύψος Θ8-Θ9, χωρίς να διευκολύνεται η διαφοροδιάγνωση και παράλληλα κατέδειξε αδυναμία κένωσης της ουροδόχου κύστης.

Στη τομογραφία με μαγνητικό συντονισμό (ΜΣ) απεικονίστηκαν (Εικ. 1):

1) εμπλουτιζόμενη μάζα μαλακών μοριών στον προσπονδυλικό, παρασπονδυλικό, πρόσθιο και οπίσθιο επισκληρίδιο χώρο στα επίπεδα Θ6 έως Θ8 με περιχειρισμό του ΝΜ

2) παθολογικό σήμα και ελάττωση του ύψους των Θ7 και Θ8 σπονδύλων, με αποδιοργάνωση των endplates και συλλογή υγρού εντός του μεσοσπονδυλίου διαστήματος Θ7-Θ8.

Τα ευρήματα ερμηνεύτηκαν ως δευτεροπαθείς εντοπίσεις από το Ca μαστού. Ο έλεγχος από το υπόλοιπο κεντρικό νευρικό σύστημα δεν κατέδειξε άλλες μεταστατικές εστίες, ενώ από τα υπόλοιπα συστήματα κατεδείχθησαν κύστες σε νεφρούς και ήπαρ και όζοι επινεφριδίων. Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας αποδόθηκε σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετανεφρικής αιτιολογίας, λόγω επίσχεσης ούρων νευρογενούς αιτιολογίας.

Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με οπίσθια προσπέλαση της ΘΜΣΣ και πεταλεκτομή, αφαίρεση της επισκληρίδιας μάζας και σπονδυλοδεσία με ζεύγος υποπεταλίων αγκίστρων στους Θ5 έως και Θ9 σπονδύλους, διανχενικές βίδες Θ10 και Θ11 και δύο ράβδους. Διεγχειρητικά ελήφθη και απεστάλη υλικό βιοψίας για ιστοπαθολογική εξέταση, η οποία απέβη αρνητική για κακοήθεια, και καλλιέργεια, η οποία κατέδειξε Escherichia Coli.

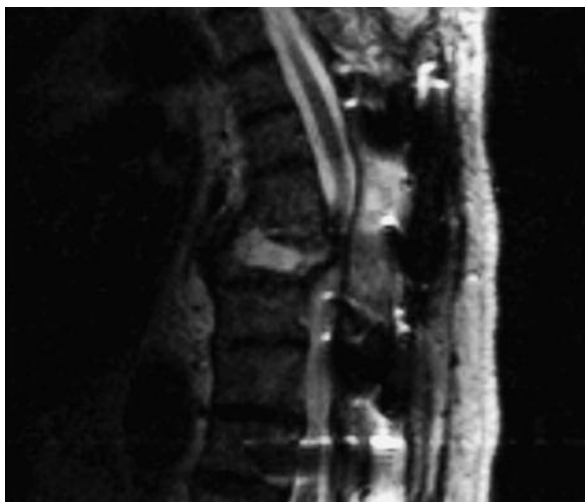
Η ασθενής εξήλθε με βελτιούμενη νευρολογική εικόνα την 11^η μετεγχειρητική ημέρα, διακομιζόμενη σε κέντρο αποκατάστασης, προκειμένου να υποβληθεί σε φυσιοθεραπεία και κινησιοθεραπεία. Η μυϊκή ισχύς των κάτω άκρων εκτιμήθηκε με 2/5 αμφοτερόπλευρα, ενώ η επιπολής αισθητικότητα εμφάνισε βελτίωση, χωρίς όμως σαφή βελτίωση του επιπέδου υπαισθησίας. Δόθηκαν οδηγίες για συνέχιση της αντιβιοτικής αγωγής (ampicillin) και ακινητοποίηση με θωρακοσφινικό κηδεμόνα.

Η ασθενής επανήλθε μετά από 40 ημέρες λόγω διάπυσης του χειρουργικού τραύματος. Νέος απεικονιστικός έλεγχος της ΘΜΣΣ με ΜΣ έδειξε φλεγμονώδεις αλλοιώσεις σπονδυλοδισκίτιδας στο Θ7-Θ8 επίπεδο με καθίζηση και οπίσθια γωνίωση των σπονδυλικών σωμάτων, όπως και πέριξ των υλικών σπονδυλοδεσίας, καθώς και παρουσία φλεγμονώδους υλικού στον επισκληρίδιο χώρο, προσπονδυλικά και παρασπονδυλικά (Εικ. 2). Ο έλεγχος με HAT θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας, οπισθοπεριτοναίου κατέδειξε οστεοσκληρυντική βλάβη (νέα μεταστατική εστία) στο δεξιό λαχόνιο οστό.

Από το υγρό του τραύματος απομονώθηκαν «Acinetobacter Baumanni» και «Pseudomonas Aeru-



Εικ. 1. Προεγχειρητική μαγνητική τομογραφία ΘΜΣΣ που απεικονίζει την πίεση στον ΝΜ και τις αλλοιώσεις σπονδυλοδισκίτιδας.



Εικ. 2. Μετεγχειρητική (δύο μήνες μετά) απεικόνιση της ΘΜΣΣ με μαγνητική τομογραφία. Η πίεση επί του ΝΜ έχει ελαττωθεί (πλάγια στάση της ασθενούς), αλλά οι αλλοιώσεις της σπονδυλοδισκίτιδας παραμένουν. Απεικονίζονται εντονότερα οι υγρικές συλλογές.

ginosa» και αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με κατευθυνόμενη αντιβιοτική αγωγή imipenem/cilastatin και ciprofloxacin και αλλαγές τραύματος. Λόγω της βαρύτητας της λοίμωξης και της ύπαρξης υλικών στην φλεγμαίνουσα περιοχή, η ασθενής νοσηλεύτηκε επί μακρόν (35 ημέρες) για την λήψη της αντιβιοτικής αγωγής και παρακολούθηση. Εμφάνιζε επίσης κατακλίσεις της οσφυϊκής χώρας. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης νοσηλείας της, η ασθενής παρέμεινε απύρετη, ενώ οι δείκτες φλεγμονής ακολούθησαν πτωτική πορεία και εξήλθε με κλινική και εργαστηριακή βελτίωση (Πίν. 1).

Στον έλεγχο **μετά** τρεις μήνες η ασθενής εμφάνιζε παραμονή της κλινικής βελτίωσης, αλλά κατέληξε από τη νόσο έξι μήνες από τη πρώτη διάγνωση των μεταστάσεων, με αιτία θανάτου την καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε μεταστατική νόσο με πίεση του ΝΜ και εγκατάσταση οξείας παραπληγίας ενδείκνυται η άμεση χειρουργική αποσυμπίεση, η οποία επιτυγχάνεται με οπίσθια προσπέλαση και πεταλεκτομή^{1,5}. Αυτή μόνη, ωστόσο, προκαλεί επιπλέον αστάθεια στη σπονδυλική στήλη, καθώς η παθολογία εντοπίζεται συχνά στην πρόσθια και μέση στήλη της, σύμφωνα με το μοντέλο των τριών στηλών του Denis⁶, οπότε απαιτείται επιπλέον σταθεροποίηση¹. Αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, η οξεία παραπληγία αυξάνει δραματικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών^{7,8}. Σε πιθανή φλεγμονώδη επιπλοκή αντενδείκνυται η σπονδυλοδεσία σε πρώτο χρόνο, λόγω κινδύνου επιμόλυνσης των υλικών που οδηγεί σε μακρόχρονη λήψη αντιβιοτικής αγωγής και αυξημένη νοσηρότητα⁹, ενώ σε περίπτωση που δεν αντιμετωπίζεται συντηρητικά αναγκαία είναι η αφαίρεση των υλικών με νέο χειρουργείο. Αντίθετα προτείνεται η σταθεροποίηση με εξωτερικό κηδεμόνα και η λήψη απόφασης για την διενέργεια σπονδυλοδεσίας σε δεύτερο χρόνο⁵. Στη λήψη της τελικής απόφασης πρέπει να συνυπολογίζεται η γενική κατάσταση του ασθενούς και το προσδόκιμο επιβίωσής του λόγω της αρχικής νόσου⁸, των μεταστάσεων και συνυπαρχουσών παθήσεων^{10,11}. Παρόλο που διατυπώνονται διαφορετικές γνώμες σχετικά με τις ακριβείς ενδείξεις και αντενδείξεις των ασθενών με συμπτωματικές μεταστάσεις της σπονδυλικής στήλης, η χειρουργική αντιμετώπιση θεωρείται ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής¹¹ και έχει αποδεκτά ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας¹¹.

Πίνακας 1. Πορεία των εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής κατά τη νοσηλεία στην επανεισαγωγή.

	Ημέρα									
	νοσηλείας	3 ^η	5 ^η	8 ^η	11 ^η	13 ^η	14 ^η	20 ^η	27 ^η	32 ^η
Εξέταση										
CRP (mg/dl)		31,50	25,80		23,60		21,60	12,90	7,97	6,48
TKE (mm)		123	135	105	73	67				27
PCT (ng/ml)		0,18					0,1	0,05	<0,05	<0,05
Ινωδογόνο (mg/dl)		613	808	546		518				

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

PCT: προκαλσιτονίνη

ABSTRACT

Alexandris Ch, Athanasiou A, Prassas A, Alexopoulos G, Pourni P, Brovas T, Alexiadou Ch, Kotinopoulou M, Tsoleka K. Acute paraplegia due to spinal cord compression from epidural mass of the thoracic spine, complicated with inflammation of intervertebral disc (discitis). *Hell Iatr* 2013; 79: 32-35.

Spinal metastases with breast cancer being the primary source are often, whereas inflammatory complications are rare. Acute paraplegia due to spinal cord compression is not usually the initial symptom at presentation. We report a case of a female patient presenting with an epidural mass of the thoracic spine, complicated with inflammation of intervertebral disc (discitis). The patient was paraplegic for three days already at admission. Spine imaging showed lesions secondary to primary breast cancer for which the patient had undergone surgery and chemotherapy. The treatment was decided to be posterior decompression and spinal fusion. Histopathology findings were those of an inflammatory mass. The patient was discharged with improving neurologic state, but was readmitted forty days later due to trauma infection; antibiotics were administered. Consequently, decompression surgery is indicated for spinal metastases presenting with acute paraplegia. If inflammation is probable, stabilisation should be postponed, as instrumentation materials are prone to infection.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tse V. Spinal metastasis. Medscape Reference online article, 2012, <http://emedicine.medscape.com/article/1157987>.
2. Stark RJ, Henson RA, Evans SJ. Spinal metastases. A retrospective survey from a general hospital. *Brain* 1982; 105: 189-213.
3. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 61-6.
4. Rengachary S, Ellenbogen R. Principles of Neurosurgery. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby, 2004.
5. Livingston KE, Perrin RG. The neurosurgical management of spinal metastases causing cord and cauda equina compression. *J Neurosurg* 1978; 49: 839-43.
6. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine* 1983; 8: 817-31.
7. Hill ME, Richards MA, Gregory WM, Smith P, Rubens RD. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer* 1993; 68: 969-73.
8. Sioutos PJ, Arbit E, Meshulam CG, Galicich JH. Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival. *Cancer* 1995; 76: 1453-9.
9. Patil CG, Lad SP, Santarelli J, Boakye M. National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993-2002. *Cancer* 2007; 110: 625-30.
10. Wibmer C, Leithner A, Hofmann G, et al. Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: evaluation of seven preoperative scoring systems. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 1977-86.
11. Ibrahim A, Crockard A, Antonietti P, et al. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? *J Neurosurg Spine* 2008; 8: 271-8.

Αλληλογραφία:

X. Αλεξανδρή
 Νευροχειρουργική Κλινική,
 Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»
 Περιφερειακή Οδός, Νέα Ευκαρπία,
 564 03 Θεσσαλονίκη
 e-mail: alekos481@gmail.com

Corresponding author:

Ch. Alexandris
 Neurosurgical Department
 "Papageorgiou" Hospital of Thessaloniki,
 Ring Road, Nea Efkarpia
 564 03 Thessaloniki, Greece
 e-mail: alekos481@gmail.com

Ενδοπαρεγχυματικές κύστες επιδιδυμίδας

Ι. Πατουλιάς, Α. Μεντεσίδου, Θ. Φειδάντσης, Κ. Προδρόμου,
Ι. Καλλέργης, Ε. Παπακρίβου, Μ. Μητρούδη, Γ. Κουτσούμης

Α' Κλινική Χειρουργικής Παίδων Α.Π.Θ., Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς» Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Οι κύστες της επιδιδυμίδας είναι καλοήγη κυστικά μορφώματα της επιδιδυμίδας άγνωστης αιτιοπαθογένειας που εμφανίζονται συνήθως στην εφηβεία ή στην ενήλικη ζωή. Η συχνότητα τους διπλασιάζεται μετά τα 14-15 έτη. Στην Α' κλινική χειρουργικής παίδων Α.Π.Θ. αντιμετωπίσαμε τέσσερις περιπτώσεις αγοριών 11-16 ετών που προσήλθαν με επώδυνο ημίοσχεο σε έδαφος κύστης επιδιδυμίδας. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Λόγω της επιμένουσας συμπτωματολογίας, οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε

χειρουργική διερεύνηση και αφαίρεση της κύστης. Η μετεγχειρητική πορεία των ασθενών ήταν ανεπλήρης με άμεση ύφεση των συμπτωμάτων. Σε μία περίπτωση, παρουσιάστηκε επιδιδυμίδα μετά 10 ημέρες, η οποία αντιμετώπιστηκε επιτυχώς με αντιβιοτική αγωγή. Προτείνεται χειρουργική αφαίρεση των κύστεων που προκαλούν συμπτώματα καθώς και των ασυμπτωματικών που είναι ευμεγέθεις (διάμετρο μεγαλύτερη του ενός εκατοστού) χωρίς δεν υποστρέφονται με την πάροδο του χρόνου. *Ελλην Ιατρ 2013, 79: 36 - 39.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κύστες επιδιδυμίδας είναι καλοήγητες, μονόχωρες, με περιεχόμενο υγρό διανογούς σύστασης και επένδυση από κυβοειδές ή κυλινδρικό επιθήλιο^{1,2}. Είναι συχνότερες μετά την ηλικία των 40 ετών^{1,2}. Σε μια αντιπροσωπευτική εργασία των Niedzielski J και συν.,¹ που μελέτησαν 45 περιπτώσεις εφήβων με ενδοπαρεγχυματικές κύστες επιδιδυμίδας, διαπιστώθηκε ότι στο 75-80% των περιπτώσεων είναι μονήρεις, στο 20% υπήρχαν δύο κύστες και στο 5% υπήρχαν 3 ή περισσότερες (μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα).

Αφορμή για τη διάγνωση μπορεί να είναι α) η απεικονιστική διερεύνηση στα πλαίσια επώδυνου οσχέου β) η επισκόπηση της ενδοοσχικής σφαιρικής διόγκωσης και ακολούθως η ψηλάφηση της και η διαφανοσκόπηση της από τον κλινικό γιατρό και γ) η τυχαία ανεύρεση της σε υπερηχογράφημα οσχέου που διενεργείται για άλλη πάθηση.

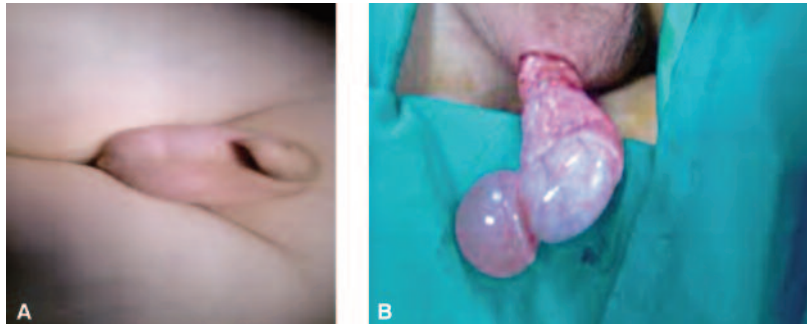
Να σημειωθεί ότι στο 0,8% των εφήβων που υποβάλλονται σε υπερηχογράφημα οσχέου ανευ-

ρίσκεται τυχαία ενδοπαρεγχυματική κύστη επιδιδυμίδας¹. Πρόκειται ουσιαστικά για εξωορχικής εντόπισης κυστική εξεργασία που έχει ομοιότητες με την σπερματοκήλη όσον αφορά στη σύσταση του υγρού και την ιστολογία της κάψας. Διαφέρει από αυτή α) στην εντόπιση καθώς η μεν σπερματοκήλη εξορμάται –σχεδόν πάντα– από την κεφαλή της επιδιδυμίδας, ενώ η κύστη επιδιδυμίδας προέρχεται από οποιαδήποτε μοίρα της επιδιδυμίδας και β) στη σύσταση του υγρού, καθώς στη σπερματοκήλη ανευρίσκεται σπέρμα.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι: α) η ανάδειξη της οντότητας αυτής στην εφηβική ηλικία β) η διεξοδική μελέτη της αιτιοπαθογένειας που, εν πολλοίς, παραμένει άγνωστη και γ) η κατάθεση πρότασης σχετικά με την ενδεικνυόμενη θεραπευτική προσέγγιση.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Την τελευταία διετία αντιμετωπίσαμε τέσσερις περιπτώσεις αγοριών ηλικίας 11, 12, 14 και 14,5 ετών (ΜΟ: 10,4 έτη) με ενδοπαρεγχυματική κύστη επιδιδυμίδας.



Εικ. 1(α,β). Στο 1^ο περιστατικό η ενδοπαρεγχυματική κύστη επιδιδυμίδας ήταν εμφανής επισκοπικά (α). Η εικόνα της κύστης αυτής με διάμετρο 1,5 εκατοστά διεγχειρητικά (β).

Όλοι οι μικροί ασθενείς είχαν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό και εκδήλωσαν επώδυνο ημιόσχεο αριστερά (2/4 περιπτώσεις) ή δεξιά (2/4 περιπτώσεις). Κατά την κλινική εξέταση ήταν εμφανής η διόγκωση που αντιστοιχούσε στην κύστη επιδιδυμίδας σε ένα περιστατικό (2^η περίπτωση), ενώ ήταν δυνατή η ψηλάφηση του ευκίνητου κυστικού μορφώματος με μαλακή σύσταση με σαφή ευαισθησία της κεφαλής της επιδιδυμίδας σε τρεις (2^η, 3^η και 4^η περίπτωση) (Εικ. 1). Η διαφανοσκοπηση της κυστικής βλάβης ήταν ενδεικτική της παρουσίας υγρού με λεπτόρρευστη σύσταση στο εσωτερικό της. Ο όρχις ήταν ορθότοπος και ανώδυνος. Δεν παρατηρήθηκε εικόνα φλεγμονής με οίδημα και ερυθρότητα στο δέρμα του ημιόσχεου.

Ακολούθησε υπερηχογραφικός έλεγχος α) του οσχέου που ανέδειξε μονόχωρη λεπτοτοιχωματική κύστη εντός του παρεγχύματος της κεφαλής της επιδιδυμίδας, με διάμετρο 1, 1,5, 2 (Εικ. 2) και 3,8 εκατοστά, αντίστοιχα και β) υπερηχογράφημα νεφρών- ουρητήρων-κύστης, με φυσιολογικά ευρήματα.



Εικ. 2. Υπερηχογραφική απεικόνιση της ενδοπαρεγχυματικής κύστης επιδιδυμίδας διαμέτρου 2 cm (3^η περίπτωση).

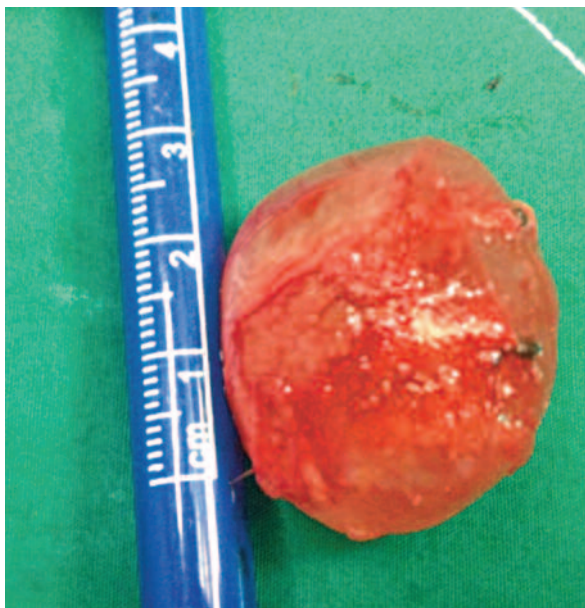
Ακολούθησε εγχειρητική αντιμετώπιση σε εκλεκτική βάση με γενική ενδοτραχειακή αναισθησία. Η προσέλαση ήταν τυπική με εγκάρσια τομή στη μεσότητα του ημιόσχεου, διάνοιξη του δαρτού, της έξω σπερματικής, της κρεμαστήριας και της έσω σπερματικής περιτονίας, του κοινού και του ιδίως ελυτροειδή χιτώνα και, ακολούθως, εξωτερίκευση του όρχεος και της επιδιδυμίδας. Αναγνωρίστηκε η ενδοπαρεγχυματική κύστη στην κεφαλή της επιδιδυμίδας σε όλες τις περιπτώσεις και ακολούθησε εκπυρήνιση και αφαίρεση της χωρίς να ραγεί (Εικ. 3, 4).

Η κάψα της επιδιδυμίδας συγκλείστηκε με συνεχή ραφή με λεπτά ράμματα ταχείας απορρόφησης. Το σύμπλοκο όρχις-επιδιδυμίδα επανατοποθετήθηκε στο σύστοιχο ημιόσχεο και ακολούθησε σύγκλειση του χειρουργικού τραύματος κατά την ανατομική τάξη.

Παρατηρήθηκε άμεση ύφεση των συμπτωμάτων μετεγχειρητικά. Δεν υπήρξαν επιπλοκές 2-6 μήνες μετεγχειρητικά. Στην τρίτη περίπτωση (άρρεν, ηλικίας 14 ετών με κύστη διαμέτρου 2 εκ) παρουσιάστηκαν ενο-



Εικ. 3. Κύστη επιδιδυμίδας διαμέτρου 3,8 cm της 4^{ης} περίπτωσης (όρχις και επιδιδυμίδα μετά την εξωτερίκευσή τους από το ημιόσχεο). Παρατηρήστε πως η κύστη επιδιδυμίδας καταλαμβάνει την κεφαλή της επιδιδυμίδας.



Εικ. 4. Η αφαιρεθείσα κύστη επιδιδυμίδας της 4^{ης} περίπτωσης, με διάμετρο 3,8 εκατοστών.

χλήματα τη 10^η μετεγχειρητική ημέρα. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος έδειξε διόγκωση και υπεραμία της επιδιδυμίδας (ευρήματα συμβατά με επιδιδυμίτιδα). Το επείσδιο αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αντιβιοτική αγωγή από το στόμα για 15 ημέρες. Δεν παρουσιάστηκε υποτροπή των συμπτωμάτων έως και σήμερα (6 μήνες μετεγχειρητικά).

Η ιστολογική εξέταση των κύστεων που αφαιρέθηκαν έδειξε κύστη επιδιδυμίδας με λείο, διαφανές τοίχωμα και ορώδες περιεχόμενο, χωρίς στοιχεία κακοήθειας. Καμία εκ των κύστεων αυτών δεν περιείχε σπερματοζώαρια, αποκλείοντας την οντότητα της σπερματοκήλης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι κύστες της επιδιδυμίδας είναι καλοήγη κυστικά μορφώματα της επιδιδυμίδας¹. Πρόκειται για σπάνια κλινική οντότητα, ιδίως στα παιδιά, με λιγοστές αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία. Σε μια αντιπροσωπευτική αναδρομική μελέτη 11 ετών, οι Homanoon K και συν. αναφέρονται σε 20 αγόρια, με μέσο όρο ηλικίας 10,5 έτη με ενδοπαρεγχυματική κύστη επιδιδυμίδας². Η συχνότητα των κύστεων επιδιδυμίδας διπλασιάζεται μετά την ηλικία των 14 ετών^{1,3}. Στην Α' Κλινική Χειρουργικής Παίδων Α.Π.Θ. αντιμετωπίσαμε τέσσερις περιπτώσεις σε διάστημα δύο ετών.

Η διαφορική διάγνωση των ενδοπαρεγχυματικών κύστεων επιδιδυμίδας πρέπει να γίνεται από

τις ενδοοσχέϊκές κυστικές εξεργασίες, οι οποίες μπορούν να διακριθούν σε ενδοορχικές, από τις οποίες η απεικονιστική διάκριση είναι πιο εύκολη, (απλή ορχική κύστη, κύστη ινώδη χιτώνια του όρχη, επιδερμοειδή κύστη) και σε εξωορχικές (κυστικό λεμφαγγείωμα επιδιδυμίδας, σπερματοκήλη, αδενωματοειδής όγκος επιδιδυμίδας)⁴.

Η αιτιοπαθογένεια των κύστεων της επιδιδυμίδας δεν είναι γνωστή. Ανευρίσκονται συχνά επί κρυπορχίας, κυστικής ίνωσης, νόσου von Hippel-Lindau, πολυκυστικής νόσου των νεφρών καθώς και επί προγεννητικής έκθεσης σε διαιθυλστυλβεστρόλη^{2,5}. Σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της νόσου έχουν ενοχοποιηθεί α) οι ορμονικές διαταραχές από τοξικούς παράγοντες που δρουν είτε προγεννητικά (διαιθυλστυλβεστρόλη) είτε μεταγεννητικά, β) η εκφυλιστική διαδικασία και γ) η προϋπάρχουσα απόφραξη ή στένωση στα σωληνάκια της επιδιδυμίδας με επακόλουθο την προστενωτική διάταση που εξελίσσεται προοδευτικά σε ανάπτυξη κυστικής δομής (ενδοπαρεγχυματικής κύστης) και πρόκληση, πιθανώς, πιεστικών φαινομένων επί των παρακείμενων βατών σωληναρίων⁴. Σε πρόσφατες σχετικά μελέτες υποστηρίζεται η ενδεχόμενη αιτιολογική συσχέτιση των ενδοπαρεγχυματικών κύστεων επιδιδυμίδας με το σύνδρομο ορχικής δυσγενεσίας^{6,7}.

Με βάση αντιπροσωπευτικές αναδρομικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι το μέγεθος των κύστεων επιδιδυμίδας κυμαίνεται μεταξύ 3 mm και 3 cm^{1,2,3,4}. Μία εκ των κύστεων που αντιμετωπίσαμε (4^η περίπτωση) είχε διάμετρο 3,8 cm, εύρημα που υποδηλώνει ότι οι διαστάσεις μπορεί να είναι μεγαλύτερες από τις αναφερθείσες στη διεθνή βιβλιογραφία.

Το 51,8-75% των κύστεων επιδιδυμίδας είναι ασυμπτωματικές και ανευρίσκονται τυχαία ενώ, το 25-49,2% προκαλεί συμπτώματα^{2,3} και το 50% από αυτές υποστρέφεται αυτόματα εντός χρονικού διαστήματος 12-17 μηνών². Στις δικές μας περιπτώσεις, η ένδειξη της χειρουργικής αντιμετώπισης ήταν η εμμένουσα συμπτωματολογία επώδυνου ημιοσχέου.

Συμπερασματικά, αξιοποιώντας τα δεδομένα που προέκυψαν από την αναδίφηση της μικρής ως προς τον αριθμό των μελετών διεθνούς βιβλιογραφίας, προτείνεται^{3,5}:

- συντηρητική αντιμετώπιση των ασυμπτωματικών κύστεων με μικρότερη διάμετρο του 1 cm και
- χειρουργική αφαίρεση

1. των ευμεγεθών ασυμπτωματικών κύστεων με μεγαλύτερη διάμετρο του 1 cm, που δεν υπο-

στρέφονται μετά από παρακολούθηση 12-17 μηνών

2. των κύστεων, ανεξάρτητα από τη διάμετρο τους, που ευθύνονται για επιμένονσα συμπτωματολογία
3. σε εκδήλωση σημειολογίας οξέος οσχέου λόγω φλεγμονής, ενδοκυστικής αιμορραγίας ή συστροφής της επιδιδυμίδας δευτεροπαθώς
4. να σημειωθεί ότι δεν ενδείκνυται η μέθοδος της αναρρόφησης του περιεχομένου και της έγχυσης σκληρυντικής ουσίας στη παιδική ηλικία⁸.

ABSTRACT

Patoulas I, Mentessidou A, Feidantsis Th, Prodromou K, Kallergis I, Papakrivou E, Mitroudi M, Koutsoumis G. Epididymal cysts. Hell Iatr 2013; 79: 36-39.

Epididymal cysts are benign cystic lesions of the epididymis. They usually appear during puberty or adulthood. Etiopathogenesis is unknown. The review of the literature indicated that epididymal cysts become twice more frequent after the age of 14-15 years. We managed four cases, aged 11-16 years old, who appeared with acute hemiscrotum, due to an epididymal cyst. There was tenderness at palpation of the epididymal head, where the sonographic examination revealed the epididymal cyst. Postoperative course was uneventful. One case suffered symptoms of epididymitis after 10 days, but was successfully managed with antibiotics. Surgical excision is indicated for asymptomatic cysts larger than 1 cm, which do not resolve over time, or for symptomatic cysts.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Niedzielski J, Miodek M, Krakos M. Epididymal cysts in childhood – conservative or surgical approach? Pol Przegl Chir 2012; 84: 406-10.
2. Homavoon K, Suhre CD, Steinhardt GF. Epididymal cysts in children: natural history. J Urol 2004; 171: 1274-6.
3. Posey ZQ, Ahn HJ, Junewick J, Chen JJ, Steinhardt GF. Rate and associations of epididymal cysts on pediatric scrotal ultrasound. J Urol 2010; 184: 1739-42.
4. Woodward PJ, Schwab CM, Sesterhenn IA. From the archives of the AFIP: extra testicular scrotal masses: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2003; 23: 215-40.
5. Steinhardt GF. Editorial comment to epididymal cyst: Not always a benign condition. Int J Urol 2012; 20: 458.
6. Sharpe RM. Hormones and testis development and possible adverse effects of environmental chemicals. Toxicol Lett 2001; 120: 221.
7. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; 16: 972.
8. Hegazy AF, Atrebi M. Management challenges of epididymal cysts in childhood. Med J Cairo Univ 2012; 80: 909-12.

Αλληλογραφία:

I. Πατουλιάς
M. Αλεξάνδρου 3-β
570 10 Πεύκα, Θεσσαλονίκη
e-mail: patoulasjohn@gmail.com

Corresponding author:

J. Patoulas
M. Alexandrou 3b
5570 10 Pefka, Thessaloniki, Greece
e-mail: patoulasjohn@gmail.com

Η υστερία όπως περιγράφεται στην Ιπποκρατική Συλλογή

Ε. Παρλαπάνη¹, Σ. Καπρίνης², Β. Μποζίκας¹, Π. Αθανάσης¹,
Γ. Μηνιδάκη³, Κ. Φωκάς¹

¹ Α΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

² Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

³ Ψυχιατρικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η Ιπποκρατική Συλλογή περιέχει εγχειρίδια, διαλέξεις και φιλοσοφικά δοκίμια επάνω σε διάφορα θέματα ιατρικού περιεχομένου χωρίς συγκεκριμένη ακολουθία. Παρόλο που η συλλογή συνδέθηκε με το όνομα του Ιπποκράτη, σήμερα δεν θεωρείται πιθανό να συνέγραψε ο ίδιος όλα τα σωζόμενα συγγράμματα, τα οποία αριθμούνται σε περισσότερα από 50 και χρονολογούνται στον ύστερο 5^ο και στον 4^ο π.Χ. αιώνα, με κάποια από αυτά να είναι ακόμη μεταγενέστερα. Η έννοια της υστερικής νόσου ανάγεται στην Ιπποκρατική Συλλογή, όπου το επίθετο «ύστερικός», προερχόμενο ετυμολογικά από τη λέξη «ύστέρα», χρησιμοποιείται προς περιγραφή μιας χαρακτηριστικής διαταραχής των γυναικών, η οποία είχε την πηγή της στη μήτρα. Εγκαταλείποντας αυτή τη φυσική της θέση και μετακινούμενη εντός του γυναικείου σώματος, δημιουργούσε τα υστε-

ρικά συμπτώματα. Από το σύνολο των έργων της Ιπποκρατικής Συλλογής αποδελτιώθηκαν όλα τα σχετικά με την υστερία χωρία. Στα παραθέματα αυτά περιγράφονται οι κλινικές εκδηλώσεις της υστερίας, προτείνονται μέσα αντιμετώπισης και διατυπώνονται θεωρίες σχετικά με την προέλευσή της. Αν και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν πια απαρχαιωμένο χαρακτήρα, οι περιγραφές των συμπτωμάτων της υστερίας μέσα από πιο σύγχρονα συγγράμματα είναι σε σημαντικό βαθμό σύμφωνες με την περιγραφή των Ιπποκρατικών ιατρών. Η ακριβής παρατήρηση σχετικά με την ιδιαιτερότητα των γυναικών που εμφάνιζαν υστερικές εκδηλώσεις δημιουργεί μία ενδιαφέρουσα αντιπαραβολή με πιο σύγχρονα συγγράμματα ψυχαναλυτικού περιεχομένου.

Ελλην Ιατρ 2013, 79: 40 - 51.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ιπποκρατική Συλλογή (Corpus Hippocraticum)

Η Ιπποκρατική μέθοδος επεδίωκε να απαλλάξει την ιατρική από υπερφυσικές εξηγήσεις, δαιμονολογίες και προκαταλήψεις της εποχής, απορρίπτοντας τη δοξασία αναφορικά με τη θεϊκή προέλευση των ασθενειών. Σε μία εποχή που οι άνθρωποι πίστευαν ότι οι επιδημίες είναι θέλημα θεών, οι Ιπποκρατικοί ιατροί ως θεμελιωτές της ορθολογικής ιατρικής υποστήριξαν ότι αυτές προκαλούνται από φυσικές αιτίες, όπως μολυσμένο νερό, ακαθαρσίες

ή επαφή ασθενών με υγιείς. Ταυτόχρονα, δεν παρέλειψαν να τονίσουν τη ρευστότητα των γνώσεων, τη σχετικότητα των διαγνώσεων και το περιορισμένο των ιατρικών δυνατοτήτων. Η Ιπποκρατική ιατρική επηρέασε σημαντικά τη διαχρονική εξέλιξη της επιστημονικής σκέψης, με ουσιαστική συμβολή σε όλους τους τομείς της ιατρικής.

Η Ιπποκρατική Συλλογή αποτελεί σημαντικότατο κεφάλαιο της αρχαίας ελληνικής γραμματείας και ιατρικής επιστήμης. Περιέχει εγχειρίδια, διαλέξεις, σημειώσεις και φιλοσοφικά δοκίμια για διάφορα θέματα στον τομέα της ιατρικής χωρίς

συγκεκριμένη ακολουθία. Επιγραμματικά, τα περιεχόμενα έργα κατατάσσονται στα γενικά (περιλαμβάνονται ο *Όρκος* και ο *Νόμος*), ανατομικά-φυσιολογικά, διαιτητικά, παθολογικά, προγνωστικά, έργα ειδικής νοσολογίας, θεραπευτικά, χειρουργικά, οφθαλμολογικά, μαιευτικά-γυναικολογικά, παιδιατρικά και ποικίλα. Παρόλο που η συλλογή συνδέθηκε με το όνομα του Ιπποκράτη, σήμερα δεν θεωρείται πιθανό να συνέγραψε ο ίδιος όλα τα σωζόμενα συγγράμματα, τα οποία αριθμούνται σε περισσότερα από 50. Η χρονολογία συγγραφής αλλά και το ύψος των έργων παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές. Τα περισσότερα χρονολογούνται στον ύστερο 5^ο και στον 4^ο π.Χ. αιώνα, ενώ ορισμένα είναι ακόμη μεταγενέστερα^{1,2,3}.

Μνημειώδη ξένη έκδοση της Ιπποκρατικής Συλλογής αποτελεί η δεκάτομη κλασική έκδοση του Émile Maximilien Paul Littré στο Παρίσι (1839-1861), με ελληνικό κείμενο και γαλλική μετάφραση. Η πρώτη Ελληνική εξάτομη έκδοση του συνόλου της Ιπποκράτειας Συλλογής πραγματοποιήθηκε μεταξύ των ετών 1967 και 1971 από τον εκδότη Αθανάσιο Μαρτίνο. Η έκδοση περιέχει τα πρωτότυπα έργα, γραμμένα στην ιωνική διάλεκτο, μεταφρασμένα από τον φιλόλογο Καίσαρα Εμμανουήλ (1902-1970). Τη γενική εισαγωγή στον Ιπποκράτη, τα προεισαγόμενα σε κάθε έργο της Ιπποκρατικής συλλογής, καθώς και τη θεώρηση της μετάφρασης επιμελήθηκε ο Γεώργιος Κ. Πουρναρόπουλος (1908-1992), ιατρός και Υφηγητής της Ιστορίας της Ιατρικής «ἐν τῷ Ἐθνικῷ Πανεπιστημίῳ Ἀθηνῶν»⁴. Κάποια έργα της Ιπποκρατικής Συλλογής εκδόθηκαν το 1991 από τις εκδόσεις της Βικελαίας Δημοτικής Βιβλιοθήκης. Τη γενική εισαγωγή και μετάφραση επιμελήθηκε ο Δημήτριος Λυπουρλής, φιλόλογος και ομότιμος Καθηγητής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Αν και ο αρχικός στόχος ήταν η παραγωγή μίας τρίτομης έκδοσης των αντιπροσωπευτικότερων έργων της Ιπποκρατικής Συλλογής, εκδόθηκε μόνον ο πρώτος τόμος με περιεχόμενο δέκα πραγματείες⁵.

Η Υστερία

Η έννοια της υστερικής νόσου ανάγεται στην Ιπποκρατική Συλλογή, όπου το επίθετο «ύστερικός»⁶, προερχόμενο ετυμολογικά από τη λέξη «ύστερα» (μήτρα), χρησιμοποιείται προς περιγραφή μίας χαρακτηριστικής διαταραχής των γυναικών, οφειλόμενης σε αλλαγή της σύστασης και μετακίνηση της μήτρας εντός του γυναικείου σώματος.

Ποιες ήταν όμως τελικά οι κλινικές εκδηλώσεις της υστερίας σύμφωνα με τους Ιπποκρατικούς ιατρούς; Με ποιο μηχανισμό προκαλούνταν και ποια ήταν η αντιμετώπισή τους; Σχετίζεται τελικά η υστερία, όπως αυτή περιγράφηκε τον 5^ο-4^ο π.Χ. αιώνα, με την υστερία της σύγχρονης ψυχιατρικής; Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η συλλογική παρουσίαση των τότε ιατρικών δεδομένων επάνω στην υστερία. Τα χωρία που αναφέρονται στην υστερία ανευρίσκονται διάσπαρτα σε πολλές πραγματείες. Από το σύνολο της Ιπποκρατικής Συλλογής αποδελτιώθηκαν τα χωρία που αφορούν στην κλινική εικόνα, αιτιολογία και αντιμετώπιση της υστερίας, τα οποία εντοπίζονται στις πραγματείες *Περὶ ἀρχαίης ἰητρικῆς*, *Περὶ διαίτης ὁξέων*, *Ἀφορισμοί*, *Ἐπιδημῖαι*, *Προρρητικός*, *Κωσκαὶ προγνώσεις*, *Περὶ φύσιος ἀνθρώπου*, *Περὶ τόπων τῶν κατὰ ἄνθρωπον*, *Περὶ γυναικείης φύσιος*, *Γυναικεία* και *Περὶ παρθενίων*. Τα χωρία παρατίθενται στη μετάφραση του Καίσαρα Εμμανουήλ με τη διαφορά ότι, προς απλούστευση της μορφής του κειμένου, χρησιμοποιήθηκε αντί του πολυτονικού συστήματος το μονοτονικό και ακολουθήθηκαν οι ορθογραφικοί κανόνες της Νεοελληνικής γλώσσας. Ολοκληρώνοντας, τα ιατρικά δεδομένα των Ιπποκρατικών ιατρών αντιπαραβάλλονται με νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Η Ιπποκρατική Θεωρία

Μία συνοπτική παρουσίαση των θεμελιωδών παραδοχών της Ιπποκρατικής θεωρίας είναι απαραίτητη, καθώς οι ασθένειες, μεταξύ αυτών και η υστερία, ερμηνεύονταν αλλά και αντιμετωπιζόνταν στο πλαίσιο αυτών. Σύμφωνα με την Ιπποκρατική θεωρία στο ανθρώπινο σώμα υπάρχουν τέσσερις χυμοί. Στην πραγματεία *Περὶ φύσιος ἀνθρώπου* αναφέρεται ότι «το σώμα του ανθρώπου περιέχει αίμα, βλέννα [φλέγμα], κίτρινη και μαύρη χολή· και αυτά τα στοιχεία αποτελούν την φύση του σώματος, και αυτά δημιουργούν την αρρώστια και την υγεία. Υγεία υπάρχει ουσιαστικά όταν αυτά τα στοιχεία βρίσκονται σε μία αρμονική σχέση μεταξύ τους, αναφορικά με την κρᾶση, τη δύναμη και την ποσότητα, και είναι τέλεια η ανάμειξή τους. Αρρώστια υπάρχει όταν ένα απ' αυτά τα στοιχεία υπολείπεται ή πλεονάζει ή, απομονωμένο στο σώμα, δεν είναι συγκερασμένο μαζί με τα άλλα. Πραγματικά, όταν ένα απ' αυτά τα στοιχεία αποχωρισθεί και αποκτήσει αυτονομία, αναγκαστικά όχι μόνο το μέρος που άφησε προσβάλλεται

από κάποιαν αρρώστια, μα και το μέρος όπου χύνεται διογκώνεται και προκαλεί πόνο και μόχθο...»⁷. Τα τέσσερα υγρά είναι φανερά χωρισμένα το ένα από το άλλο⁸, ενώ η επικράτηση του καθενός εξαρτάται από την εποχή του έτους: «Η βλέννα αυξάνει στον άνθρωπο τον χειμώνα· γιατί, δεδομένου ότι είναι η ψυχρότερη απ' όλα τα υγρά, εναρμονίζεται περισσότερο με αυτή την εποχή [...] Την άνοιξη, η βλέννα διατηρεί ακόμη τη δύναμή της και το αίμα αυξάνεται [...] Το καλοκαίρι, το αίμα έχει δύναμη ακόμα, μα η χολή αρχίζει να κινείται στο σώμα και παραμένει αισθητή ως το φθινόπωρο· το αίμα ελαττώνεται το φθινόπωρο, γιατί η εποχή αυτή είναι ενάντια προς τη φύση του, ενώ η χολή κυριαρχεί στο σώμα και το καλοκαίρι και το φθινόπωρο»⁹. «Αφού τα πράγματα είναι έτσι αναγκαστικά, πρέπει όσες αρρώστιες δυναμώνουν τον χειμώνα να παύουν το καλοκαίρι και όσες δυναμώνουν το καλοκαίρι να παύουν τον χειμώνα [...] Ο γιατρός, από τη δική του πλευρά, πρέπει να θεραπεύει τις αρρώστιες έχοντας υπόψη του ότι η καθεμιά απ' αυτές επικρατεί στον οργανισμό του ανθρώπου ανάλογα με την εποχή που είναι γι' αυτήν πιο κατάλληλη»¹⁰.

Στην πραγματεία *Περὶ ἀρχαίης ἰητρικῆς* περιγράφονται τα ανατομικά χαρακτηριστικά των οργάνων στο εσωτερικό του ανθρώπινου σώματος και εξηγείται η λειτουργία τους¹¹: «ο γιατρός πρέπει να γνωρίζει ακόμη ποιες αρρώστιες προέρχονται από τις δυνάμεις και τα σχήματα [...] Δυνάμεις ονομάζω τις έσχατες και δραστικές ιδιότητες των υγρών και σχήματα όσα όργανα υπάρχουν στο σώμα του ανθρώπου [...] Μερικά απ' αυτά είναι κοίλα, και το πλάτος τους περιορίζεται σιγά σιγά, κι άλλα είναι εκτεταμένα· άλλα στερεά και στρογγυλά και πλατιά και κρεμασμένα [...] Εάν, τώρα, τα όργανα αυτά χρειασθεί να τραβήξουν υγρά από τα άλλα μέρη του σώματος, ποια είναι καταλληλότερα γι' αυτή τη δουλειά; [...] Κατά τη γνώμη μου, τα κοίλα και τα πλατιά που στενεύουν σιγά σιγά [...] Από τα όργανα του σώματος, αυτή τη σύσταση κι αυτό το σχήμα έχουν η κύστη, το κεφάλι και η μήτρα των γυναικών. Και είναι φανερό, ότι τα όργανα αυτά έχουν μεγαλύτερη προσροφητική ικανότητα από κάθε άλλο όργανο και είναι πάντοτε γεμάτα υγρά. Τα κοίλα και πλατιά όργανα θα μπορούσαν ανετότερα απ' όλα τα άλλα να δεχθούν τα υγρά που συρρέουν σε αυτά»¹².

ΥΣΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΑΡΕΚΚΛΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η υστερία θεωρούνταν μία ιδιαίτερη πάθηση της γυναίκας, κατά την οποία οι κλινικές εκδηλώσεις σχετιζόνταν με την τελική θέση που λάμβανε η μήτρα εγκαταλείποντας τη φυσική της θέση και μετακινούμενη προς άλλα όργανα. Τα συμπτώματα της υστερίας περιγράφονται στα έργα *Περὶ γυναικείης φύσιος*, *Γυναικεία* και *Περὶ παρθενίων*.

Σύμφωνα λοιπόν με τις προαναφερθείσες πραγματείες της Ιπποκρατικής Συλλογής, κατά τις παρεκκλίσεις της μήτρας προς διαφορετικά σημεία του σώματος και «όταν η μήτρα προκαλεί πνιγμονή και το αίσθημα αυτό κινείται ορμητικά προς τα πάνω, υπάρχει βάρος, σύγχυση πνεύματος, απώλεια φωνής, ψύξη, διαταραχή της αναπνοής, συσκότιση της οράσεως»¹³. Αναλυτικότερα, «όταν η μήτρα κατευθύνεται προς την κεφαλή και η πνιγμονή καταλήγει σε κείνο το μέρος, η κεφαλή είναι βαρεία· και συμβαίνει οι ενδείξεις να εκδηλώνονται τότε από το ένα μέρος και τότε από το άλλο. Το σύμπτωμα είναι τούτο: η άρρωστη λέει πως οι φλέβες μέσα στη μήτη της και το κάτω μέρος των ματιών της πονούν· υπνηλία· αφροί από το στόμα, όταν πηγαίνει καλύτερα»¹⁴.

Στην περίπτωση που η μήτρα «ακουμπώντας στην καρδιά, προκαλεί πόνο και ο αέρας, ανεβαίνοντας προς τα πάνω, σπρώχνεται με τη βία, η γυναίκα αισθάνεται αγωνία και συστρέφεται· κάποτε ο αέρας, καθώς στροβιλίζεται, στρέφεται αμέσως προς τα κάτω και βγαίνει ή προκαλεί εμετούς με αφρούς, και έτσι τερματίζεται η κρίση»¹⁵. Εναλλακτικά, «εάν η καρδιά πνίγεται από την μήτρα, πιέζεται, η αναπνοή είναι δύσκολη και μοιάζει με άσθμα»¹⁶. Σε άλλη περίπτωση που η μήτρα «φαίνεται πως έχει εγκατασταθεί κάτω από το διάφραγμα, η γυναίκα χάνει την φωνή της αμέσως, τα υποχόνδρια σκληραίνουν, πνίγεται, σφίγγει τα δόντια της, και δεν ακούει όταν την φωνάζουν»¹⁶. Ιδιαίτερα σε άγαμες νέες γυναίκες κατά την έναρξη της εμμήνου ρύσεως ή σε έγγαμες αλλά άτεκνες γυναίκες, οι περιοχές της καρδιάς και του διαφράγματος είναι επικίνδυνες και προδιαθέτουν στην εμφάνιση ψυχικών διαταραχών, «όπως παροξυσμούς παραληρήματος και παροξυσμούς μανίας [...] Όταν παρουσιάζεται η κατάσταση αυτή, η γυναίκα έχει παροξυσμούς μανίας από την οξύτητα της φλεγμονής, αισθάνεται την επιθυμία να σκοτώσει από τη σήψη, αισθάνεται φόβο και τρόμο όταν βρίσκεται μες στο σκοτάδι, θέλει να κρεμαστεί από την πίεση που αισθάνεται γύρω από την καρ-

διά της. Η ψυχή, ταραγμένη και εναγώνια από την αλλοίωση του αίματος, διαστρέφεται. Η άρρωστη λέει πράγματα τρομερά. Τα οράματα την παρακινούν να πηδήσει, να πέσει μες στο πηγάδι, να κρεμαστεί, γιατί αυτά είναι ό,τι καλύτερο και ωφελιμότερο από κάθε άποψη. Όταν δεν υπάρχουν φαντάσματα, υπάρχει κάποια ευχαρίστηση που την κάνει να επιθυμεί το θάνατο σαν κάτι καλό»¹⁷.

Σε άλλου τύπου παρέκκλιση της μήτρας και «εάν η μήτρα πέσει προς τα πλευρά, υπάρχει βήχας, πόνος στα πλευρά, και η γυναίκα αισθάνεται αίσθημα σκληρού όμοιου με μπάλα και η ψηλάφηση της προκαλεί πόνο, όπως σε πληγή. Η γυναίκα μαραζώνει [...], ζαρώνει και καμπουριάζει· η έμμηνη ρύση δεν εμφανίζεται και σε μερικές χάνεται μόλις παρουσιασθεί και τότε είναι αδύνατη, σε μικρή ποσότητα και με νοσηρή εμφάνιση· σπέρμα δεν υπάρχει σε όλο το διάστημα τούτο»¹⁸. Σε αντίστοιχη μετατόπιση και «όταν η μήτρα βρίσκεται στη μέση ή στα πλευρά, η αναπνοή είναι δυσχερής και συχνή, υπάρχει αίσθημα πνιγμονής, η γυναίκα προσβάλλεται από συχνούς ασθματικούς παροξυσμούς, και δεν θέλει να κινείται»¹⁹, ενώ «εάν η μήτρα φλεγμανθεί προς το μέρος των πλευρών, με την ψηλάφηση γίνεται αισθητή κάποια σκληρότητα· και όταν προσκρούσει στα υποχόνδρια, προξενεί αίσθημα πνιγμονής· η γυναίκα κάνει εμετό με βλέννα ξινή που ερεθίζει τα δόντια· και έπειτα από τον εμετό αυτόν φαίνεται πως ανακουφίζεται»²⁰.

Στην περίπτωση που «η μήτρα στραφεί προς τα υποχόνδρια, η γυναίκα αισθάνεται πνιγμονή. Όταν η πάθηση τερματίζεται εκεί, η γυναίκα κυριεύεται από καυστικούς και δριμείς εμετούς και αισθάνεται τον εαυτό της καλύτερα για ένα μικρό διάστημα· πόνος διαπεραστικός κατέχει την κεφαλή και τον τράχηλο»²¹. Κατά τη μετακίνηση της μήτρας προς τα υποχόνδρια, «το αίσθημα της πνιγμονής είναι το ίδιο όπως από ελλέβορο [φυτό με ισχυρές καταπραϊντικές ιδιότητες, χρησιμοποιούνταν κυρίως για την θεραπεία της μανίας, αλλά και από ρήτορες και διδασκάλους για τόνωση της μνήμης]· ορθόπνοια, δυνατοί πόνοι στην καρδιά. Καμιά φορά, εμετός από ξινά σάλια· το στόμα γεμίζει νερό και τα πόδια παγώνουν. Σε αρρώστιες αυτού του είδους, εάν η μήτρα δεν εγκαταλείψει γρήγορα τα υποχόνδρια, οι πάσχουσες χάνουν τη φωνή τους· το κεφάλι και η γλώσσα τους είναι μουνδιασμένα»²².

Ειδικότερα για την περιοχή των υποχονδρίων, «όταν η μήτρα στραφεί προς το ήπαρ, η γυναίκα χάνει την φωνή της αμέσως, σφίγγει τα δόντια της

και μελανιάζει. Τα συμπτώματα αυτά παρουσιάζονται απότομα, ενώ είναι καλά»²³. Σε τέτοια μετακίνηση και όταν η μήτρα «προκαλεί την πνιγμονή, το ασπράδι των ματιών αναστρέφεται, η γυναίκα παγώνει και καμιά φορά μάλιστα μελανιάζει· τρίζει τα δόντια της, τα σάλια τρέχουν από το στόμα της, και δίνει την εντύπωση επιληπτικής»²⁴.

Σε άλλη περίπτωση, «όταν η μήτρα στραφεί ορμητικά προς τα κάτω, απομακρύνεται από την κοιλιά· τότε προς το ένα μέρος και τότε προς το άλλο, ιδίως προς τα πλευρά· καμιά φορά, προσκρούει στην κύστη και προκαλεί δυσουρία ή στην έδρα, και η γυναίκα νομίζει πως αποπατεί· η περιόδος έρχεται νωρίτερα ή αργότερα από ό,τι συνήθως ή δεν έρχεται καθόλου»²⁵, ενώ «εάν η μήτρα στραφεί προς τα σκέλη και τα πόδια, θα το διαπιστώσετε με αυτό τον τρόπο: η γυναίκα έχει σπασμούς στα μεγάλα δάκτυλα κάτω από τα νύχια και πόνους στις κνήμες και τους μηρούς»²⁵.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΥΣΤΕΡΙΚΩΝ ΦΑΙΝΟΜΕΝΩΝ

Οι αρχαίοι Έλληνες ιατροί διατύπωσαν τη θεωρία ότι υφίστανται νοσήματα των γυναικών διαφορετικά από αυτά των ανδρών. Πρέσβευαν ότι υστερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στις γυναίκες, όταν δεν πληρώνεται το γενετήσιο ένστικτο, με αποτέλεσμα να προκαλούνται αλλοιώσεις στη σύσταση της μήτρας και μετακίνησή της εντός του γυναικείου σώματος²⁶. Το είδος των γυναικών που εμφανίζουν υστερικές εκδηλώσεις και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ανάπτυξης των συμπτωμάτων περιγράφονται μέσα από τις πραγματείες *Περί γυναικείας φύσεως*, *Γυναικεία* και *Περί παρθενίων*.

Σύμφωνα με τα παραπάνω έργα, τα συμπτώματα της υστερίας παρουσιάζονται απότομα, «κυρίως σε γεροντοκόρες και σε νεαρές χήρες που επιμένουν να χηρεύουν· παρουσιάζονται ιδιαίτερα σε γυναίκες εντελώς άγονες και στείρες ή που δεν έτυχε ποτέ να γεννήσουν· σ' αυτές πραγματικά, δεν υπάρχει επιλόχεια κάθαρση, η μήτρα δεν προήσκει, ούτε γίνεται μαλακή ούτε κάνουν εμετό»²⁷, καθώς και σε «χήρες, που είναι νέες, και αφού γέννησαν παιδιά, χήρεψαν»²⁸. Έτσι με έμμεσο τρόπο δηλώνεται η εμφάνιση των υστερικών εκδηλώσεων σε γυναίκες «που δεν έχουν σαρκικές σχέσεις με άντρες»²⁴. Η αιφνίδια πνιγμονή ως πάθηση που προέρχεται από την μήτρα «παρουσιάζεται σε γυναίκες με κάποια ηλικία μάλλον παρά σε νέες», επειδή «σε γυναίκες με κάποια ηλικία [...] η μήτρα τους είναι ελαφρότερη»²⁴.

Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλούνται τα

υστερικά συμπτώματα διαφοροποιείται κάπως, ανάλογα με την ηλικία των ασθενών. Σε ασθενείς «με κάποια ηλικία» και «όταν η γυναίκα παρουσιάσει μεγαλύτερη κενεαγγεία απ' ό,τι συνήθως και κουρασθεί περισσότερο, η μήτρα, καθώς ξεραίνεται από την κούραση, μετατοπίζεται, γιατί είναι κενή και ελαφρή· η κενότητα της κοιλιάς παρέχει ευρυχωρία σ' αυτήν για τη μετατόπισή της· όταν μετατοπισθεί, στρέφεται προς το ήπαρ, γίνεται ένα πράγμα μ' αυτό και κατευθύνεται προς τα υποχόνδρια· γιατί τρέχει αυτή και πηγαίνει απάνω προς το υγρό, επειδή έχει υπερβολικά ξεραθεί από την κούραση· και το ήπαρ είναι γεμάτο υγρό. Όταν ορμήσει προς το ήπαρ προκαλεί πνιγμονή ξαφνικά, διακόπτοντας το δρόμο της αναπνοής που βρίσκεται μες στην κοιλιά»²⁴. Σε συνέχεια με τον προηγούμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό, «κάποτε ταυτόχρονα με την εξόρμηση της μήτρας προς το ήπαρ, κατεβαίνει βλέννα από το κεφάλι στα υποχόνδρια, γιατί η γυναίκα πνίγεται· κάποτε, με αυτή την κάθοδο της βλέννας, η μήτρα αφήνει το ήπαρ, επιστρέφει στη θέση της, και η πνιγμονή σταματάει. Η μήτρα επιστρέφει στη θέση της αφού αντλήσει υγρό και βαρύνει· επιστρέφοντας, προκαλεί γουργούρισμα· μετά την επιστροφή της, η κοιλιά κάποτε γίνεται υγρότερη απ' ό,τι ήταν πρώτα· γιατί το κεφάλι αφήνει βλέννα να κατεβεί στην κοιλιά»²⁴.

Από την άλλη, στις νεαρές γυναίκες, ειδικότερα κατά την έναρξη της εμμήνου ρύσεως, υφίστανται ψυχοπάθειες σε αυτές που βρίσκονται σε ηλικία γάμου και δεν παντρεύονται²⁹. Στην πραγματεία *Περὶ Παρθενίων* εξηγείται ο μηχανισμός με τον οποίο τα κορίτσια αυτά παρουσιάζουν συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα, ενώ πρώτα δεν είχαν παρόμοια ενοχλήματα: «γιατί, εκείνη την εποχή, το αίμα κατευθύνεται προς την μήτρα για να χυθεί έξω. Έτσι, λοιπόν, όταν ο τράχηλος δεν είναι ανοικτός και το αίμα ρέει με περισσότερη αφθονία λόγω της τροφής και της αναπτύξεως του σώματος, τότε το αίμα, μη βρίσκοντας διέξοδο, στρέφεται ορμητικά, υπεράφθονο καθώς είναι, προς την καρδιά και το διάφραγμα· όταν τα όργανα αυτά γεμίσουν, η καρδιά ατονεί· ύστερα από την ατονία, επακολουθεί μούδιασμα, παραληρημα [...] Όταν έχουμε να κάνουμε με την καρδιά και το διάφραγμα, η επιστροφή [εννοείται του αίματος] γίνεται με αργό ρυθμό [...] Η περιοχή αυτή του σώματος είναι επικίνδυνη και προδιαθέτει σε ψυχικές διαταραχές, όπως παροξυσμούς παραληρηματος και παροξυσμούς μανίας [...] Από τις παντρε-

μένες γυναίκες οι στείρες προσβάλλονται συχνότερα από την ασθένεια αυτή»¹⁷.

Οι ανατομικές ιδιαιτερότητες των γεννητικών οργάνων σε κάθε γυναίκα συμμετέχουν επίσης στην ανάπτυξη υστερικών συμπτωμάτων, πάντα στο πλαίσιο απουσίας σεξουαλικής επαφής: «Όταν σε μια γυναίκα που δεν έχει γεννήσει σταματήσει η έμμηνη ρύση της και δεν βρίσκει δρόμο προς τα έξω, η γυναίκα αυτή ασθενεί. Τούτο συμβαίνει όταν το στόμιο της μήτρας είναι κλειστό ή όταν κάποιο σημείο των γεννητικών οργάνων παρουσιάζει σύσπαση [...] κυρίως στις γυναίκες που έχουν την είσοδο του κολεού στενή ή τον τράχηλο τοποθετημένο μπροστά στα γεννητικά όργανα. Εάν υπάρχει μία από τις δύο αυτές περιπτώσεις, εάν η γυναίκα δεν έχει αφοροδίσιες σχέσεις και η κοιλιά παρουσιάζει, από κάποια πάθηση, περισσότερες κενώσεις απ' ό,τι πρέπει, η μήτρα μετατοπίζεται· γιατί δεν έχει την απαιτούμενη υγρασία, εφόσον δεν υπάρχει συνουσία, και έχει ευρυχωρία, αφού η κοιλιά έχει αδειάσει· έτσι μετατοπίζεται αυτή, γιατί είναι ξερότερη κι ελαφρότερη από ό,τι πρέπει [...] Αντίθετα, όταν η μήτρα είναι υγρή από τη συνουσία και η κοιλιά δεν έχει κενώσεις, δεν μετατοπίζεται εύκολα. Γι' αυτό το λόγο, λοιπόν, κλείνει αυτή, επειδή η γυναίκα δε συνουσιάζεται»³⁰.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΣΤΕΡΙΑΣ

Στις πραγματείες *Αφορισμοί*, *Περὶ γυναικείας φύσεως*, *Γυναικεία* και *Περὶ Παρθενίων* γίνεται εκτενής αναφορά στην αντιμετώπιση της νόσου, η οποία σχετίζεται σημαντικά με τη θεωρία προέλευσής της που έχει να κάνει με τη μη ικανοποίηση του γενετήσιου ενστίκτου. Έτσι λοιπόν η σύσταση είναι ξεκάθαρη και αφορά σε όλες τις κατηγορίες πασχόντων: «τα κορίτσια που υποφέρουν από τέτοια ενοχλήματα, να παντρεύονται όσο μπορούν γρηγορότερα· γιατί, όταν συλλάβουν, γίνονται καλά· σε αντίθετη περίπτωση, την εποχή της εφηβείας τους ή λίγο αργότερα, θα προσβληθούν από την πάθηση αυτή, αν όχι από κάποιαν άλλη αρρώστια»^{17,29}. «η λύση της αρρώστιας αυτής είναι η εγκυμοσύνη»³¹. «για τη χήρα, το καλύτερο είναι να μείνει έγκυος. Όσο για τη γεροντοκόρη, θα τη συμβουλέψετε να παντρευτεί»²⁸.

Κατά τα λοιπά, εκτός από γενικές οδηγίες που προτείνονται σε κάθε περίπτωση υστερίας, εφαρμόζεται και ειδική θεραπευτική αντιμετώπιση ανάλογα με τη θέση που καταλαμβάνει η μήτρα κατά την μετακίνησή της.

Γενικά, «σε μια γυναίκα που παρουσιάζει υστερικές εκδηλώσεις ή δυστοκία, το φτάρνισμα κάνει καλό»³², ενώ «πολύ καλό είναι η γυναίκα να ρεύεται και να μένει καθιστή στο κρεβάτι· ή να φταρνίζεται με ελλέβορο, τοποθετημένο στη μύτη»¹⁶.

«Εάν η γυναίκα χάσει αιφνίδια τη φωνή της, αν βρείτε ψυχρά τα σκέλη της, τα γόνατά της και τα χέρια της, αν στην ψηλάφηση, η κατάσταση της μήτρας φαίνεται πως δεν είναι καλή, αν υπάρχουν παλμοί της καρδιάς, τριγμός οδόντων, άφθονοι ιδρώτες, και τα άλλα συμπτώματα σαν εκείνα των επιληπτικών, κ.λ.π., αν γενικώς βρεθείτε σε παρόμοιες περιπτώσεις, πρέπει να καταβρέχετε τα πόδια τους με άφθονο κρύο νερό κατά το διάστημα τούτο [...]»³³.

Σε περιπτώσεις πνιγμονής από τη μήτρα «πρέπει να κάνετε υποκαπνισμούς στη μύτη με κάθε δύσοσμη ουσία: άσφαλτο, θειάφι, κέρατο, φυτίλι του λύχνου, λάδι της φώκιας, καστόρι· και, στα γεννητικά όργανα, αρωματικούς υποκαπνισμούς»³⁴. Εναλλακτικά, «βράζετε φακή μέσα σε ξίδι, αλάτι και άφθονη ρίγανη, και δίνετε να εισπνεύσει τους ατμούς· η άρρωστη θα τρώει σκαρόχορτο και θα παίρνει ένα ρόφημα από λεπτό αλεύρι»³⁵. Στην περίπτωση που «η γυναίκα προσβάλλεται από δύσπνοια, κοπανίζετε θειάφι όσο ένα κουκί, άλλο τόσο καρδάμωμο, απήγανο και κύμινο της Αιθιοπίας, τα διαλύετε σε κρασί και δίνετε να τα πει νηστική· πρέπει να αποφεύγει το φαγητό και να μην τρώει συχνά»³⁶.

Η ειδικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της υστερίας σχετίζεται με όσα προαναφέρθηκαν στο κεφάλαιο των κλινικών εκδηλώσεων από τις παρεκκλίσεις της μήτρας. Κατά συνέπεια, όταν η μήτρα προκαλεί πνιγμονή και το αίσθημα αυτό κινείται ορμητικά προς τα πάνω προκαλώντας βάρος, σύγχυση πνεύματος, απώλεια φωνής, ψύξη, διαταραχή της αναπνοής και συσκότιση οράσεως, «ξυρίζετε το κεφάλι όσο μπορείτε πιο γρήγορα και σπρώχνετε προς τα μέσα τη μήτρα με μια ταινία που δένετε απάνω από τον ομφαλό· [...] κάνετε δύσοσμους υποκαπνισμούς στη μύτη και αρωματικούς στη μήτρα· εάν το κακό επιμένει, παίρνετε το μέσα μέρος του κόκκου της Κνίδου, το ανακατώνετε με μέλι και αλείφετε τη μύτη· ή μαστιχόδενδρο κοπανισμένο, για να προκαλεί ερεθισμό [...]»^{13,16}. Εάν η γυναίκα αναφέρει πόνο στις φλέβες της μύτης και του κάτω μέρους των οφθαλμών καθώς η μήτρα έχει στραφεί προς την κεφαλή, «πρέπει να τη λούσετε με άφθονο θερμό νερό, να κάνετε πλύσεις στο κεφάλι με νερό βρα-

σμένο με δάφνη και μυρτιά και να αλείψετε το κεφάλι της με μύρο από ρόδα· θα κάνει επίσης αρωματικούς υποκαπνισμούς, θα τρώει κουνουπίδι και θα πίνει κουνουπιδόνη»³⁷. Εάν το πλύσιμο με άφθονο ζεστό νερό δεν έχει αποτέλεσμα, «λούζετε το κεφάλι τη με κρύο νερό όπου θα έχετε βράσει δάφνη και μυρτιά και θα το έχετε αφήσει να κρυώσει· επαλείψετε της κεφαλής με ροδέλαιο· [...] θα τρώει κραμβολάχανο, και θα πίνει νερό από κραμβολάχανο»³⁸.

Σε πνιγμονή που προκαλείται όταν η μήτρα πλησιάζει την καρδιά και δεν απομακρύνεται από αυτήν «κοπανίζετε σπόρο από πράσα κι από φλισκούνι· τα μουσκεύετε με τρεις κυάθους νερό, μ' έναν κύαθο ξίδι λευκό κι ένα τρίτο του κυάθου μέλι, τα ζεσταίνετε και δίνετε να τα πει νηστική»³⁹. Εναλλακτικά, «πρέπει να πει μέσα σε κρασί σπόρο άγνου και γλυκυσίδης ή αβρότονο ή πάνακες, αμμωνιακό κόμμι ή απήγανο ή χυμό μήκωνος της υπνοφόρου [...]»¹⁶.

Στην περίπτωση που η μήτρα φαίνεται να έχει εγκατασταθεί κάτω από το διάφραγμα «πρέπει τότε να υποκαπνίσετε τη μήτρα, καίγοντας μαλλί, ρίχνοντας άσφαλτο στη φωτιά, καστόριο, θειάφι και πίσσα· τρίβετε τους βουβώνες και τους μηρούς από μέσα με μύρο πολύ αρωματικό· ή ανακατώνετε μαύρους αστέρες θαλάσσιους και κράμβη και δίνετε να τα πει μέσα σε αρωματικό κρασί [...] Βοηθάει επίσης το πευκέδανο, η αριστολογία, το δάκρυ του κρεμμυδιού, οι πάνακες [είδος φυτού], δοσμένα ελαφρά χλιαρά μέσα σε κρασί ή νερό. Επαναφέρει τη μήτρα στη θέση της η ρίζα κρότωνα, σε ποτό αιθιοπικό, κύμινο, σέλινο, σπόρος μάραθρου και άνησσαν, πιπέρι, σμύrna και χυμός μήκωνος σαν ποτό»¹⁶.

Όταν εμφανίζεται συχνή και δυσχερής αναπνοή με αίσθημα πνιγμονής από μετακίνηση της μήτρας στη μέση ή στα πλευρά, «κοπανίζετε θειάφι ή άσφαλτο ή κώνειο ή σμύrna, προσθέτετε βρασμένο μέλι, κάνετε μία μακρά και παχιά βάλανο και την τοποθετείτε στο απευθυσμένο»¹⁹. Στην περίπτωση που η μήτρα στηρίζεται στη μέση χωρίς πνιγμονή στο κεφάλι, «η γυναίκα θα τρώει χταπόδια βραστά και θα πίνει μαύρο, αρωματικό, καθαρό κρασί σε όσο το δυνατό μεγαλύτερη ποσότητα»¹⁶.

Για το αίσθημα πνιγμονής που προκαλείται αν η μήτρα προσκρούσει στα υποχόνδρια «χρησιμοποιείτε θερμά επιθέματα· κάνετε δύσοσμο υποκαπνισμό στη μύτη και αρωματικό στη μήτρα· θα πίνει νηστική θηλυκή κόνυza και καστόριο μέσα σε κρασί· όταν η μήτρα επανέλθει στη φυσική της θέ-

ση, κάνετε ήρεμα υποκαπνισμούς και της δίνετε να πίνει διουρητικά [...] Υποκαπνίζετε τη μήτρα και την καθαρίζετε με πεσσούς και υποκλυσιμούς. Η γυναίκα, αφού δεχθεί τους υποκαπνισμούς, θα συννευρεθεί με τον άνδρα της. Η λύση της αρρώστιας αυτής είναι η εγκυμοσύνη»³¹. Σε ανάλογη περίπτωση μετακίνησης της μήτρας προς τα υποχόνδρια και «εάν βρείτε την άρρωστη σε αφασία και με σφιγμένα δόντια, βάζετε μέσα στη μήτρα, με τη βοήθεια ενός σωλήνα, για να μπει όσο το δυνατό βαθύτερα, μαλλί τυλιγμένο από ένα φτερό και μουσκεμένο με λευκό αιγυπτιακό μύρο ή μύρο μυρσίνης ή μύρο από βακχάριο ή αμαράκινο· [...] Αφήνετε τοποθετημένο το μαλλί έως ότου η μήτρα επανέλθει στη θέση της· όταν γίνει αυτό, αφαιρείτε το μαλλί. Εάν, μετά την αφαίρεση του μαλλιού, η μήτρα στραφεί πάλι προς τα πάνω, βάζετε πάλι το μαλλί στη θέση του με τον ίδιο τρόπο»²².

Όταν η μήτρα πλησιάζει προς το ήπαρ και εμφανιστούν αιφνιδίως απώλεια φωνής και κυάνωση, τότε «σπρώχνετε με το χέρι, απομακρύνοντας το συκώτι, και σφίγγετε με μια ταινία κάτω από τα υποχόνδρια· ανοίγετε το στόμα της άρρωστης, της χύνετε αρωματικό κρασί, βάζετε και στη μύτη και κάνετε ένα δύσοσμο υποκαπνισμό για τη μύτη και αρωματικό για τη μήτρα [...] καθαριστικό, και από πάνω όνειο γάλα [...] κλύσμα στη μήτρα με αρωματικές ουσίες [...] Αυτά πρέπει να γίνουν, για τη χήρα, μα το καλύτερο είναι να μείνει έγκυος. Όσο για τη γεροντοκόρη, θα τη συμβουλεύετε να παντρευτεί· πάντως, δεν θα βάλετε τίποτα στη μήτρα της και δεν θα της δώσετε κανένα καθαριστικό· θα της δώσετε μόνο να πιει, μέσα σε κρασί, νησιτική, με αγριοθρούμπη και καστόριο [...]»²⁸.

«Εάν η μήτρα, στραμμένη προς τα σπλάγχνα, προκαλεί πνιγμονή, η γυναίκα θα πίνει κέδρινο κρασί και αιθιοπικό κύμινο· θα λούζεται με ζεστό νερό και θα παίρνει ένα ποτό μετά το λουτρό»⁴⁰. Εναλλακτικά, «εάν η μήτρα, προσεγγίζοντας σε κάποιο όργανο, προκαλεί πνιγμονή, ανάβετε το φυτίλι του λύχνου, το σβήνετε και το κρατάτε κάτω από τη μύτη της, για να τραβήξει η γυναίκα τον καπνό. Έπειτα, διαλύετε σμύρνα σε μύρο, μουσκεύετε ένα κομμάτι μαλλί σ' αυτό, το τοποθετείτε ως πεσσόν και της δίνετε να πιει ρετσίνι αναλυμένο σε λάδι»⁴¹.

«Εάν η μήτρα, μετατοπισμένη, προσκρούσει κάπου, κοπανίζετε κριθή μαζί με τη φλούδα, πρόμαλο και κέρατο ελαφιού, τα βρέχετε με κρασί και κάνετε υποκαπνισμούς στη μήτρα»⁴². Εναλλακτικά, «εάν η μήτρα έχει παρεκκλίνει, προσκρούει

κάπου και προξενεί πόνο, παίρνετε ψώρα ελιάς και προιονίδια από δάφνη και κυπαρίσσι, τα βράζετε με νερό, τα βάζετε σ' ένα κομμάτι μαλλί και τα τοποθετείτε»⁴³.

Ολοκληρώνοντας, αν η γυναίκα εμφανίσει σπασμό των μεγάλων δακτύλων και πόνους στις κνήμες και στους μηρούς από στροφή της μήτρας στα σκέλη, «πρέπει να την λούσετε με άφθονο θερμό νερό, να της κάνετε το κατάλληλο γι' αυτήν ατιμόλουτρο, υποκαπνισμούς με δύσοσμες ουσίες και επάλειψη της κεφαλής με μύρο από ρόδα»²⁵.

Η ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΣΤΕΡΙΑΣ

Στην πραγματεία *Περί Παρθενίων* γίνεται μία αντιπαράβολή ανάμεσα στην επιληψία (ιερά νόσος) και τις ψυχικές διαταραχές: «Αρχικά ασχολούμαι με την Ιερά Νόσο, με την απώλεια των αισθήσεων, με τους φόβους που δοκιμάζουν οι άνθρωποι σε τέτοιο βαθμό ώστε να χάνουν τα λόγια τους και να πιστεύουν ότι βλέπουν εχθρικούς δαίμονες [...] Τα κορίτσια όταν έρθει η ώρα του γάμου, εάν δεν παντρευτούν, παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυτά τα περιστατικά, με το πρώτο ξέσπασμα των εμμηνών, ενώ πρώτα σχεδόν δεν είχαν παρόμοια ενοχλήματα»¹⁷. Οι ομοιότητες ανάμεσα στην κλινική εικόνα της επιληψίας και της υστερίας επισημαίνονται στα *Γυναικεα* όπου αναφέρεται, ότι στην περίπτωση που η μήτρα στρέφεται προς το ήπαρ και προκαλεί πνιγμονή, «το ασπράδι των ματιών αναστρέφεται, η γυναίκα παγώνει και καμιά φορά μάλιστα μελανιάζει· τριζει τα δόντια της, τα σάλια τρέχουν από το στόμα της, και δίνει την εντύπωση επιληπτικής»²⁴.

Μέσα από τις πραγματείες *Προρρητικών* και *Κωακαί Προγνώσεις* φαίνεται, ότι οι Ιπποκρατικοί ιατροί κατάφεραν να διαφοροποιήσουν τις δύο νοσολογικές οντότητες, βασιζόμενοι μόνο στην κλινική παρατήρηση, καθώς «στις υστερικές γυναίκες, οι σπασμοί χωρίς πυρετό είναι εύκολοι [...]»⁴⁴. Η διαφορική διάγνωση της επιληψίας από την υστερία επιβάλει και διαφορετική προσέγγιση των ασθενών. Έτσι, «εάν η γυναίκα χάσει αιφνίδια τη φωνή της, αν βρείτε ψυχρά τα σκέλη της, τα γόνατά της και τα χέρια της, αν στην ψηλάφηση, η κατάσταση της μήτρας φαίνεται πως δεν είναι καλή, αν υπάρχουν παλμοί της καρδιάς, τριγμός οδόντων, άφθονοι ιδρώτες, και τα άλλα συμπτώματα σαν εκείνα των επιληπτικών, κ.λ.π., αν γενικώς βρεθείτε σε παρόμοιες περιπτώσεις, πρέπει να καταβρέχετε τα πόδια τους με άφθονο κρύο νερό κατά το διάστημα τούτο [...]»³³. Ταυτόχρονα, στο *Περί διαίτης*

όξέων δίδονται οδηγίες για την αναγνώριση μίας υστερικής δύσπνοιας: «πιέζετε την άρρωστη με τα δάκτυλα· εάν η γυναίκα αισθάνεται την πίεση, τα συμπτώματα οφείλονται σε μια υστερική προσβολή· εάν δεν την αισθάνεται, τότε οφείλονται σε μια κρίση σπασμών»⁴⁵.

Τέλος, στην πραγματεία *Ἐπιδημίας* γίνεται αναφορά σε ενδεχόμενη συννοσηρότητα κάποιας σωματικής πάθησης με υστερικά φαινόμενα. Η διαφοροποίηση των συμπτωμάτων δηλώνεται μέσα από την περιγραφή της γυναίκας του Απομότου «που είχε προσβληθεί από ημιτριταίο πυρετό, γύρω από την εποχή του Αρκτούρου, καρδιαλγία, τη στιγμή του παροξυσμού· εμετός· παρουσιαζόταν ταυτόχρονα και πνιγμονή υστερικής μορφής και πόνοι στο μετάφρενο κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης· όταν ο πόνος ήταν εκεί, η καρδιαλγία σταματούσε»⁴⁶.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η έξοχη παρατηρητικότητα και κλινική μελέτη των Ιπποκρατικών ιατρών παρέχει μία ενδιαφέρουσα αντιπαραβολή ανάμεσα στα ιατρικά δεδομένα της υστερίας τον 5^ο-4^ο π.Χ. αιώνα και την περιγραφή αυτής μέσα από συγγράμματα του 19^{ου}-20^{ου} αιώνα. Διάσπαρτα χωρία στις πραγματείες της Ιπποκρατικής Συλλογής αναφέρονται στη γυναίκα ασθενή με υστερία, η οποία εμφανίζει σύγχυση πνεύματος, υπνηλία, απώλεια φωνής, συσκότιση όρασης, δεν ακούει όταν τη φωνάζουν, δεν θέλει να κινείται, και μπορεί να εμφανίζει αιμωδίες στην κεφαλή και τη γλώσσα. Άλλοτε, η ασθενής αισθάνεται αγωνία και συστρέφεται, σφίγγει ή τρίζει τα δόντια της, εμφανίζει αφρούς ή σάλια που τρέχουν από το στόμα, σπασμούς στα δάχτυλα, το ασπράδι των ματιών αναστρέφεται, η ασθενής παγώνει, ενίοτε μελανιάζει και δίνει την εντύπωση επιληπτικής. Άλλα συμπτώματα που περιγράφονται είναι: πόνος σε διάφορα μέρη του σώματος (καρδιά, μάτια, κεφαλή, τράχηλο, κνήμες, μηρούς), διαταραχές της αναπνοής, εμετούς, δυσουρία, έπειξη προς αφόδευση, κ.λ.π.

Σύμφωνα με την ανασκόπηση ψυχιατρικών βιβλιογραφικών δεδομένων του 20^{ου} αιώνα, η υστερική νεύρωση διακρίνεται σε δύο τύπους, στον μετατρεπτικό τύπο υστερίας και στον αποσυνδεδετικό. Ο πρώτος χαρακτηρίζεται από συμπτώματα που δίνουν την εντύπωση ύπαρξης κάποιας νευρολογικής ή άλλης σωματικής διαταραχής, όπως σύγχυση, απώλεια συνείδησης, υπνοειδή κατάσταση [κατάσταση συνείδησης ανάλογη με αυτή που δημι-

ουργεί η ύπνωση], γενικευμένους σπασμούς και άναρθρες κραυγές που προσομοιάζουν σε επιληπτικές κρίσεις. Χαρακτηριστικά όμως, η πτώση και οι σπασμωδικές κινήσεις δεν προκαλούν τραυματισμό, ενώ λείπει το υποκειμενικό φαινόμενο της επιληπτικής αύρας. Κατά τα λοιπά, μπορεί να εμφανιστούν αναισθησία / παράλυση κάποιου μέλους του σώματος (χαρακτηριστικά της άκρας χειρός, με την κλασική «αναισθησία του γαντιού»), τικ, τρόμος των άκρων, διαταραχές της βάδισης, της όρασης (υστερική αμβλυωπία / αμαύρωση / τύφλωση), της ακοής (υστερική βαρηκοΐα / κώφωση), της οσμής (ανοσμία), του λόγου (αφωνία) ή της κατάποσης με συνοδό αίσθημα πνιγμού (υστερικός κόμβος). Σε αυτόν τον τύπο υστερίας συμπεριλαμβάνονται επίσης και τα λεγόμενα «σπλαχνικά» συμπτώματα, τα οποία αφορούν στις διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, όπως ταχυκαρδία, διαταραχές της αναπνοής (υστερική υπέρπνοια), ναυτία-έμετοι, λυγξ, αίσθημα πληρότητας / άλγος στομάχου, ανάρεες, τυμπανισμός της κοιλιακής χώρας / αυξημένη παραγωγή αερίων, ψυχρά-κυανωτικά άκρα^{47,48,49}. Στον αποσυνδεδετικό τύπο υστερίας παρατηρούνται διαταραχές που αφορούν στη συνείδηση ή ταυτότητα του ατόμου και περιλαμβάνονται εικόνες όπως η ψυχογενής αμνησία και φυγή, η πολλαπλή προσωπικότητα ή φαινόμενα αποπροσωποποίησης⁵⁰. Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, οι περιγραφές των υστερικών συμπτωμάτων εκ μέρους των Ιπποκρατικών ιατρών συμπίπτουν με την πιο σύγχρονη περιγραφή του μετατρεπτικού τύπου υστερίας.

Σε συνέχεια με τα προαναφερθέντα και σχετικά με τις κλινικές εκδηλώσεις της υστερίας, στην πραγματεία *Περὶ Παρθενίων* γίνεται αναφορά στους φόβους που δοκιμάζουν ιδιαίτερα τα κορίτσια με το πρώτο ξέσπασμα των εμμηνών, όταν έρθει η ώρα του γάμου και δεν έχουν παντρευτεί. Τα κορίτσια αυτά είναι επιρρεπή στο να εμφανίσουν ψυχικές διαταραχές, όπως παροξυσμούς παραληρήματος και παροξυσμούς μανίας, στο πλαίσιο των οποίων αναπτύσσουν φόβο, η ψυχή διαστρέφεται από την ταραχή και την αγωνία, οι ασθενείς λένε τρομερά πράγματα και βλέπουν οράματα. Όταν επανέλθουν, οι ασθενείς προβαίνουν σε αφιερώματα στη Θεά Άρτεμη¹⁷. Η προηγούμενη περιγραφή θυμίζει το σύνδρομο Ganser, από τον Sigberf Ganser (1853-1930), ο οποίος το 1897 περιέγραψε ένα σύνδρομο με τρία βασικά χαρακτηριστικά: κατά προσέγγιση απαντήσεις, ονειροειδή διαταραχή της συνείδησης και πλήρη μετάβαση σε φυσιολογι-

κή συνείδηση αλλά με αμνησιακό κενό. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στη θεώρηση του συνδρόμου ως μια μορφή «υστερικής λυκοφωτικής κατάστασης»⁵¹. Ο όρος «υστερική ψύχωση» χρησιμοποιήθηκε ευρέως στο δεύτερο μισό του 19^{ου} αιώνα προς περιγραφή μίας εικόνας που δεν σχετιζόταν με τη σχιζοφρένεια ή τη διπολική διαταραχή⁵². Στα συμπτώματα της υστερικής ψύχωσης συμπεριλαμβάνονταν μεταξύ των άλλων παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, αποπροσωποποίηση και ακατανόητη συμπεριφορά, όπως αβασία, αστασία ή αφωνία^{53,52}. Ασθενείς επιρρεπείς στην εμφάνιση της διαταραχής θεωρούνταν γυναίκες με δραματική προσωπικότητα. Οι παραληρητικές ιδέες στο πλαίσιο υστερικής ψύχωσης εμφάνιζαν μία «ποιοτική» διαφοροποίηση συγκριτικά με αυτές των ψυχώσεων, καθώς προσομοίαζαν στην παραποίηση της πραγματικότητας ενός φοβισμένου, θυμωμένου μικρού παιδιού. Οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να διαχωρίσουν τα φανταστικά από τα πραγματικά γεγονότα. Μέσω της υστερικής ψύχωσης, η οποία θεωρήθηκε αντιδραστική, φαίνεται να εξυπηρετούνταν η έκφραση ανεκπλήρωτων επιθυμιών και η βίωση φαντασιώσεων. Η περιγραφή της διαταραχής περιόριζε τη διάρκεια της οξείας συμπτωματολογίας από μία έως τρεις εβδομάδες, ενώ το επεισόδιο υποχωρούσε με τον ίδιο τρόπο με τον οποίο εμφανίστηκε: αιφνίδια και δραματικά⁵². Είναι άξιο λόγου, ότι οι Ιπποκρατικοί ιατροί εντόπισαν μία κλινική συμπτωματολογία σε νέες γυναίκες, την οποία διαφοροποίησαν από τις εκδηλώσεις κάποιας σωματικής πάθησης και απέδωσαν αποκλειστικά σε ψυχική διαταραχή που κάποια στιγμή υποχωρούσε πλήρως.

Σχετικά με την προέλευση της υστερίας, οι πραγματίες της Ιπποκρατικής συλλογής την περιλαμβάνουν στις «αρρώστιες που λέγονται γυναικείες. Η μήτρα είναι η αιτία όλων των ασθενειών αυτών γιατί, με οποιοδήποτε τρόπο και αν μετακινηθεί από την φυσική της θέση, είτε μετατοπισθεί προς τα εμπρός, είτε σημειώσει υποχώρηση, δημιουργεί αρρώστια»⁵⁴. Η μήτρα καθίσταται επιρρεπής στην εμφάνιση ασθενειών λόγω του σχήματος και της προσροφητικής της ικανότητας⁵⁵. Η απουσία σεξουαλικής πράξης και τεκνοποίησης αλλάζουν τη σύστασή της, με αποτέλεσμα αυτή, ξεριπια και ελαφριά, να μετακινείται εντός του γυναικείου σώματος⁵⁶.

Η έννοια της υστερικής νόσου με την αναφορά στη μήτρα ως τον βασικό αιτιολογικό παράγοντα, εξηγεί ως ένα σημείο την καθιέρωση της ιδέ-

ας, ότι η υστερία ήταν αποκλειστικά γυναικεία πάθηση. Ένα βαθύτερο λόγο συντήρησης αυτής της άποψης φαίνεται όμως να αποτελέσει η υποτιμητική αντίληψη που υπήρχε στον πολιτισμό για τη γυναικεία φύση⁵⁷. Στα Ιπποκρατικά κείμενα γίνεται εξάλλου σαφής αναφορά στη «δειλότερη και ασταθέστερη φύση της γυναίκας»¹⁷, συγκριτικά με τη φύση του άνδρα.

Σε αντίθεση με την μέχρι τότε επικρατούσα αντίληψη, ο Αρεταίος από την Καππαδοκία (τέλη του 1^{ου} μ.Χ. αιώνα) υποστήριξε ότι η υστερία εμφανίζεται και στους άντρες, αντίληψη που συμμερίστηκε μεταγενέστερα και ο Γαληνός⁵⁷. Για πολλούς αιώνες που ακολούθησαν, η υστερία εξακολούθησε να «στιγματίζει» τις γυναίκες, έως ότου ο Αυστριακός ψυχίατρος και θεμελιωτής της ψυχαναλυτικής σχολής Sigmund Freud (1856-1939) «επέβαλε» την άποψη, και πάλι όμως όχι χωρίς αντιστάσεις, ότι η υστερία εμφανίζεται και στους άντρες⁴⁷. Ο Freud υποστήριξε, ότι κάθε όργανο του ανθρώπινου σώματος έχει διπλή λειτουργία, μία κύρια οργανική και μία ερωτογόνο. Κάθε όργανο προικισμένο με μία ερωτογόνο τάση είναι επιδεκτικό υστερικής μεταβολής. Ο όρος «μεταβολή» επινοήθηκε από τον ίδιο, για να υποδηλώσει ότι τα σωματικά συμπτώματα μπορούν να αντικαταστήσουν τα ψυχικά. Κάθε απωθημένη τάση, σεξουαλικού ή επιθετικού περιεχομένου, έχει και το αντίστοιχο όργανο που την εκφράζει⁵⁸. Η αποκάλυψη της ψυχικής αιτιολογίας της υστερίας προχώρησε παράλληλα με τις σπουδαιότερες ανακαλύψεις της ψυχανάλυσης (ασυνείδητο, ψυχική σύγκρουση, απώθηση, μεταβίβαση, κ.λ.π.)⁵⁹. Συνοπτικά, οι σχέσεις ανάμεσα στα υστερικά συμπτώματα και τα στάδια σεξουαλικής εξέλιξης [ψυχοσυναισθηματικής ανάπτυξης] είναι στενές, χωρίς το υπεύθυνο στάδιο εξέλιξης να είναι παντού και πάντα το ίδιο. Ωστόσο, το φαλλικό στάδιο είναι ένα από τα συχνότερα εμπλεκόμενα, με την υστερία να εκφράζει μέσα από τα συμπτώματά τις φαλλικές γενετήσιες τάσεις⁵⁸. Οι Ιπποκρατικοί ιατροί απέδωσαν μονομερώς τις κλινικές εκδηλώσεις της υστερίας στην αλλαγή της σύστασης και υπερκινητικότητα της μήτρας, κάτι το οποίο τους εμπόδιζε να αναγνωρίσουν τα συμπτώματα σε άνδρες ασθενείς. Παρατήρησαν όμως με ευστοχία, ότι η υστερία εμφανιζόταν σε γυναίκες στο πλαίσιο ανενεργούς σεξουαλικής ζωής και μη τεκνοποίησης, καθώς οι ασθενείς που συνήθως προσβάλλονταν από υστερία ήταν νέες γυναίκες, άγαμες, έγγαμες αλλά άτεκνες και χήρες

που τεκνοποίησαν αλλά δεν ξαναπαντρεύτηκαν. Έτσι λοιπόν έγινε μία άμεση συσχέτιση της εμφάνισης των υστερικών συμπτωμάτων με τη μη ικανοποίηση των ορμέμφυτων, η οποία με τη σειρά της είχε σωματικές επιπτώσεις στη γυναίκα ασθενή. Αυτός ήταν ο λόγος για τον οποίο γινόταν ξεκάθαρη σύσταση προς σύναψη γάμου, σεξουαλική συνένωση και τεκνοποίηση, ώστε να αντιμετωπισθεί η νόσος.

Τέλος και ως προς την αντιμετώπιση των υστερικών κρίσεων, οι θεραπευτικές μέθοδοι που προτείνονται στα Ιπποκρατικά κείμενα επιμερίζονται αφ' ενός σε αυτές που βοηθούν σε κάθε περίπτωση (γάμος, συνουσία, τεκνοποίηση), αφ' ετέρου σε αυτές που προσιδιάζουν στις μετατοπίσεις της μήτρας (χρήση μίας μεγάλης λίστας ουσιών, η οποία συνδυάζει φυτικά, ζωικά και μεταλλικά στοιχεία, σχηματισμός μακριάς και παχιάς βάλανου από διάφορα στοιχεία που τοποθετείται στο απευθυσμένο, μαλλί εμποτισμένο με μύρο που τοποθετείται στη μήτρα, υποκαπνισμοί της μήτρας, κ.λ.π.). Μεταγενέστερα συγγράμματα του 20^{ου} αιώνα αναφέρονται σε συγκεκριμένες οδηγίες για την προσέγγιση ασθενών με υστερική κρίση, οι οποίες υπαγορεύουν την απομάκρυνση θεατών από τον χώρο, τον περιορισμό της σωματικής εξέτασης, η οποία μπορεί μέσω ιατρογενούς υποβολής να δημιουργήσει επιπρόσθετα συμπτώματα, καθώς και την αποφυγή εκδήλωσης επιβλητικής ή θυμωμένης συμπεριφοράς από πλευράς του θεράποντα. Σκόπιμη είναι σταθερή, κατευναστική, ήρεμη παρουσία του ιατρού για όσο χρόνο χρειαστεί, η προσπάθεια ανεύρεσης του εκλυτικού παράγοντα της κρίσης και εν ανάγκη η χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων⁶⁰. Στη σύγχρονη ψυχιατρική, η πιο ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση σε βάθος χρόνου θεωρείται η ψυχοδυναμικού τύπου ψυχοθεραπεία.

Ολοκληρώνοντας, η «υστερία» ή «υστερική νευρώση» αποτελεί πλέον αναχρονιστικό, με κάποια έννοια υποτιμητικό όρο της καθομιλουμένης, ο οποίος τείνει ακόμα να χαρακτηρίζει κυρίως γυναίκες, προκαλώντας στιγματισμό των φερόντων της ασθένειας. Για αυτόν τον λόγο, στη σύγχρονη ψυχιατρική και αποδεκτή ορολογία των ψυχικών διαταραχών, ο όρος έχει εγκαταλειφθεί. Η διαταραχή είναι γνωστή και ως σύνδρομο Briquet από τον Γάλλο ψυχίατρο που την περιέγραψε στα μέσα του 19^{ου} αιώνα⁴⁷. Στα σύγχρονα ταξινομικά συστήματα των ψυχικών διαταραχών η έννοια της υστερικής νόσου περιλαμβάνεται στις διαταραχές με-

τατροπής. Το ICD-10 [International Classification of Mental Disorders, World Health Organization] περιέχει την υστερία στις διαταραχές αποσυνδετικού (μετατρεπτικού) τύπου. Αν και ο όρος αναγράφεται (υστερία, υστερία μετατροπής), γίνεται σαφής σύσταση προς αποφυγή του⁶¹. Παραπομπή στην «αγχώδη υστερία» γίνεται στο κεφάλαιο των αγχωδών διαταραχών ως «άλλες καθοριζόμενες διαταραχές άγχους»⁶². Στη διαταραχή μετατροπής περιλαμβάνει την υστερία και το DSM-IV [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association], από το οποίο όμως ο όρος «υστερία» εκλείπει⁶³. Με ανάλογο τρόπο εγκαταλείφθηκε στις αρχές του 20^{ου} αιώνα ο όρος υστερική ψύχωση. Το ICD-10 συμπεριέλαβε το σύνδρομο Ganser στις «άλλες διαταραχές αποσυνδετικού τύπου», ενώ ο όρος «υστερική ψύχωση» υπάρχει στο ευρετήριο του DSM-III με παραπομπή στη βραχεία αντιδραστική ψύχωση. Στο DSM-IV το σύνδρομο περιλαμβάνεται στη «δισχιστική διαταραχή, μη άλλως προσδιοριζόμενη»^{51,53}.

Συμπερασματικά, η κλινική περιγραφή της υστερίας από τους Ιπποκρατικούς ιατρούς τον 5^ο-4^ο π.Χ. αιώνα δεν αποκλίνει από αυτή μεταγενέστερων συγγραμμάτων του 20^{ου} αιώνα, ενώ η ακριβής παρατήρηση αναφορικά με την ιδιαιτερότητα των γυναικών που εμφάνιζαν υστερικές εκδηλώσεις δημιουργεί μία ενδιαφέρουσα αντιπαραβολή με πιο σύγχρονα συγγράμματα ψυχαναλυτικού περιεχομένου. Τη μεγαλύτερη εντύπωση όμως προκαλεί το γεγονός, ότι σε μία εποχή, όπου η κλινική παρατήρηση αποτελούσε τον μοναδικό ιατρικό εξοπλισμό, επιτεύχθηκε ο λεπτός διαχωρισμός ανάμεσα στην υστερία και τις κρίσεις επιληψίας. Μπορεί η «υστερία» ως έννοια να εγκαταλείφθηκε στη σύγχρονη ψυχιατρική, όμως σε περιστατικά διαταραχών μετατροπής, ο σύγχρονος κλινικός ψυχίατρος εξακολουθεί να καταφεύγει στο σχεπτικό διαφορικής διάγνωσης που ουσιαστικά προτάθηκε πριν από χιλιετίες.

ABSTRACT

Parlapani E, Kaprinis S, Bozikas V, Athanasis P, Minadaki G, Fokas K. Hysteria as is described in the Hippocratic Corpus. Hell Iatr 2013; 79: 40-51.

The Hippocratic Corpus contains textbooks, lectures and philosophical essays on various subjects in medicine, in no particular order. Although the Corpus was associated with Hippocrates, it is no longer

thought possible that he authored all the surviving texts, which are more than 50 in number and date from the last decades of the 5th century and the 4th century BC. Hysteria as a medical condition was first described in the Hippocratic Corpus. The adjective "hysterical", derived from the Greek word "hystera" (uterus), was used in order to describe a disorder particular to women that was attributed to the uterus. The movement of a woman's uterus towards various locations within her body caused hysterical symptoms. We searched within the Hippocratic Corpus for all quotations that refer to hysteria. We found information on the clinical manifestations, treatment and theories regarding the origin of hysteria. Although treatment approaches are obsolete, the description of clinical symptoms agrees to a great extent with that of contemporary literature on hysteria. Accurate observation regarding the characteristics of women who mostly suffered from hysteria allows an interesting comparison with the psychoanalytic theories of hysteria.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lloyd GER. Αρχαία Ελληνική Επιστήμη. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης Ηράκλειο 2005, σελ. 57-70.
2. Λυπουρλής Δ. Ιπποκράτης και Ιπποκρατική Συλλογή. Στο: Ιπποκρατική Συλλογή. Τόμος Α'. Βικελαία Δημοτική Βιβλιοθήκη Ηράκλειο 1991, σελ. 13-21.
3. Πουρναρόπουλος ΚΓ. Βιβλία της Ιπποκράτειου Συλλογής. Στο: Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Τόμος Α'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 78-87.
4. Μαρτίνος Α. Πρόλογος Εκδότου. Στο: Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Τόμος Α'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 9-12.
5. Λυπουρλής Δ. Προλεγόμενα. Στο: Ιπποκρατική Συλλογή. Τόμος Α'. Βικελαία Δημοτική Βιβλιοθήκη Ηράκλειο 1991, σελ. 11-12.
6. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Προρρητικός Α', 119. Τόμος Γ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 54. Βλ. και Περι Διαίτης Όξεων, Νόθα, 35. Τόμος Α', σελ. 304.
7. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Περι φύσιος ανθρώπου, 4. Τόμος Γ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 221. Βλ. και Ιπποκρατική Συλλογή. Περι φύσιος ανθρώπου, 4. Τόμος Α'. Βικελαία Δημοτική Βιβλιοθήκη Ηράκλειο 1991, σελ. 149.
8. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Περι φύσιος ανθρώπου, 5. Τόμος Γ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 221. Βλ. και Ιπποκρατική Συλλογή. Περι φύσιος ανθρώπου, 5. Τόμος Α'. Βικελαία Δημοτική Βιβλιοθήκη Ηράκλειο 1991, σελ. 149-51.
9. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Περι φύσιος ανθρώπου, 7. Τόμος Γ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 225-6. Βλ. και Ιπποκρατική Συλλογή. Περι φύσιος ανθρώπου, 7. Τόμος Α'. Βικελαία Δημοτική Βιβλιοθήκη Ηράκλειο 1991, σελ. 153-5.
10. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Περι φύσιος ανθρώπου, 8. Τόμος Γ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 229. Βλ. και Ιπποκρατική Συλλογή. Περι φύσιος ανθρώπου, 8. Τόμος Α'. Βικελαία Δημοτική Βιβλιοθήκη Ηράκλειο 1991, σελ. 155-7.
11. Ιπποκρατική Συλλογή. Περι αρχαίης ιητρικής, 22. Τόμος Α'. Βικελαία Δημοτική Βιβλιοθήκη Ηράκλειο 1991, σελ. 195.
12. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Περι αρχαίης ιητρικής, 22. Τόμος Α'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 143-5.
13. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 201. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 265.
14. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 123. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 185-7. Βλ. και Περι γυναικείης φύσιος, 48. Τόμος Δ', σελ. 437.
15. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 124. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 187.
16. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 201. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 267.
17. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Περι παρθενίων, 1. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 331-3.
18. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 129. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 193. Βλ. και Περι γυναικείης φύσιος, 38. Τόμος Δ', σελ. 429.
19. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 130. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 193.
20. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 128. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 191.
21. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 125. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 187.
22. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 126. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 189.
23. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 127. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 189. Βλ. και Περι γυναικείης φύσιος, 3. Τόμος Δ', σελ. 387.
24. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Α', 7. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 31.
25. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Περι γυναικείης φύσιος, 49. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 437.
26. Πουρναρόπουλος ΚΓ. Προεισαγόμενα στο Περι γυναικείης φύσιος. Στο: Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 381.
27. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 127. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 189.
28. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Περι γυναικείης φύσιος, 3. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 387.
29. Πουρναρόπουλος ΚΓ. Προεισαγόμενα στο Περι παρθενίων. Στο: Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 328.
30. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Α', 2. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 19-21.
31. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Γυναικεία Β', 128. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 191-3.
32. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. Αφορισμοί, Τμήμα Πέμπτο, 35. Τόμος Β'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 259.

33. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Γυναικεία Β'*, 151. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 227.
34. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ γυναικείης φύσιος*, 26. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 405.
35. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Γυναικεία Α'*, 55. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 85.
36. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ γυναικείης φύσιος*, 68. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 445.
37. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ γυναικείης φύσιος*, 48. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 437.
38. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Γυναικεία Β'*, 123. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 187.
39. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ γυναικείης φύσιος*, 62. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 443. *Βλ. και Γυναικεία Β'*, 124. Τόμος Ε', σελ. 187.
40. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ γυναικείης φύσιος*, 73. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 447. *Βλ. και Γυναικεία Β'*, 201. Τόμος Ε', σελ. 267.
41. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ γυναικείης φύσιος*, 87. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 449.
42. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ γυναικείης φύσιος*, 75. Τόμος Δ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 447.
43. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Γυναικεία Β'*, 152. Τόμος Ε'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 227.
44. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Προρρητικὸς Α'*, 119. Τόμος Γ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 55. *Βλ. και Κωακαὶ Προγνώσεις*, 543. Τόμος Γ', σελ. 161. *Βλ. και Κωακαὶ Προγνώσεις*, 343. Τόμος Γ', σελ. 123.
45. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ διαίτης ὀξέων*, Νόθα, 35. Τόμος Α'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 305.
46. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Ἐπιδημίαι*, 96. Τόμος Β'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 575.
47. *Χαρτοκόλλης Π.* Εισαγωγή στην Ψυχιατρική. Θεμέλιο Αθήνα 1986, σελ. 107-8.
48. *Διακογιάννης ΙΑ.* Κλινική Ψυχιατρική. Σάκκουλας Θεσσαλονίκη, 274-6.
49. *Laplanche J, Pontalis JB.* Λεξιλόγιο της Ψυχανάλυσης. Κέδρος Αθήνα 1986, σελ. 515 και 519.
50. *Χαρτοκόλλης Π.* Εισαγωγή στην Ψυχιατρική. Θεμέλιο Αθήνα 1986, σελ. 113-21.
51. *Καράβατος Α, Νασίκα Ζ, Πετρίκης Π, Σαββίδου Ι.* Παλαιές και σύγχρονες νοσογραφικές «περιπέτειες» του συνδρόμου Ganser. Ψυχιατρική 2002, 13: 97-105.
52. *Hollender MH, Hirsch SJ.* Hysterical Psychosis. Am J Psychiatry 1964, 120: 1066-74.
53. *van der Hart O, Witztum E, Friedman B.* From Hysterical Psychosis to reactive dissociative psychosis. Journal of Traumatic Stress 1993, 6: 1-13.
54. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ τόπων τῶν κατὰ ἄνθρωπον*, 47. Τόμος Γ'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 451.
55. Ιπποκράτης Άπαντα τα Έργα. *Περὶ ἀρχαίης ἱητρικῆς*, 22. Τόμος Α'. Α. Μαρτίνος Αθήνα 1967-1971, σελ. 143-5.
56. *Tasca C, Rapetti M, Carta MG, Fadda B.* Women and hysteria in the history of mental health. Clin Practice & Epidemiol in Mental Health 2012, 8: 110-9.
57. *Χαρτοκόλλης Π.* Εισαγωγή στην Ψυχιατρική. Θεμέλιο Αθήνα 1986, σελ. 31.
58. *Σκούρας Φ.* Σύγχρονος Ψυχιατρική. Α. Καραβίας Αθήνα 1952, σελ. 192-200.
59. *Laplanche J, Pontalis JB.* Λεξιλόγιο της Ψυχανάλυσης. Κέδρος Αθήνα 1986, σελ. 518-25.
60. *Σκούρας Φ.* Σύγχρονος Ψυχιατρική. Α. Καραβίας Αθήνα 1952, σελ. 97.
61. ICD-10. BHTA Ιατρικές Εκδόσεις Αθήνα 1993, σελ. 189-201.
62. ICD-10. BHTA Ιατρικές Εκδόσεις Αθήνα 1993, σελ. 176.
63. DSM-IV. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας Αθήνα 2011, σελ. 492-8.

Αλληλογραφία:

Ε. Παρλαπάνη
Α' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη
e-mail: loukoumina@hotmail.com

Corresponding author:

Ε. Parlapani
Α' Department of Psychiatry
Medical School of Aristotle University of Thessaloniki
AHEPA Hospital
St. Kyriakidi 1
546 36 Thessaloniki, Greece
e-mail: loukoumina@hotmail.com

Ευχαριστίες

Στην επιλογή των εργασιών που δημοσιεύθηκαν στα τεύχη του 2013 βοήθησαν ουσιαστικά οι ακόλουθοι κριτές:

Αθανάσιος Καράβατος
Δημήτριος Κουτσονικόλας
Κωνσταντίνος Πολυζωίδης
Μπετίνα Χάιδις

Η Επιτροπή Συντάξεως τους ευχαριστεί θερμά.