

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
15

ΤΟΜΟΣ 65,
ΤΕΥΧΟΣ 4,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ,
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ,
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 0519 - 2854

Άρθρα ανασκόπησης	11, 55
Ερευνητική εργασία	21
Κλινικές εργασίες	33, 44

Annales

Clinicae Paediatricae
Universitatis Atheniensis

Reviews	11, 55
Research Study	21
Interesting cases of the clinic	33, 44



TRESIBA®

Η ΝΕΑ ΒΑΣΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

**ΤΩΡΑ
ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ**

ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ
ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ
ΑΠΟ 1 ΕΤΟΥΣ³

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:

- με επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου^{1,2}
- με μικρότερο κίνδυνο νυχτερινής υπογλυκαιμίας έναντι της ινσουλίνης glargine^{1,2}
- με ευελιξία στο χρόνο χορήγησης, όταν χρειάζεται³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών στον πλήρη κατάλογο των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος: Tresiba 100 μονάδες/mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** 1 mL του διαλύματος περιέχει 100 μονάδες ινσουλίνης degludec* (ισοδύναμες με 3,66 mg ινσουλίνης degludec). Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης degludec σε 3 mL διαλύματος. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία του 1 έτους. **Δοσολογία:** Το Tresiba είναι μια βασική ινσουλίνη για υποδόρια χορήγηση άπαξ ημερησίως οποιοδήποτε στιγμή της ημέρας, κατά προτίμηση την ίδια χρονική στιγμή κάθε ημέρα. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το Tresiba μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε οποιονδήποτε συνδυασμό με από του στόματος αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 και γεωμετρική ινσουλίνη. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, το Tresiba πρέπει να συνδυάζεται με βραχείας/ταχείας δράσης ινσουλίνη για την κάλυψη των αναγκών ινσουλίνης την ώρα του γεύματος. **Τρόπος χορήγησης:** Το Tresiba προορίζεται μόνο για υποδόρια χρήση. Ειδικές κατηγορίες πληθυσμού: Το Tresiba® μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική βλάβη, σε εφήβους και παιδιά από την ηλικία του 1 έτους. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Υπογλυκαιμία: Η παράλειψη κάποιου γεύματος ή η μη προγραμματισμένη,

εντατική φυσική άσκηση μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία. Η υπογλυκαιμία μπορεί να συμβεί εάν η δόση της ινσουλίνης είναι πολύ υψηλή σε σχέση με την ανάγκη σε ινσουλίνη. Στα παιδιά, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να αντιστοιχίζονται οι δόσεις της ινσουλίνης (ιδίως σε σχήματα βασικής-bolus) με την πρόσληψη τροφής και τις σωματικές δραστηριότητες έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Υπεργλυκαιμία: Σε καταστάσεις σοβαρής υπεργλυκαιμίας, συνιστάται η χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης. Η ανεπαρκής δόση ή/και η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που απαιτούν ινσουλίνη, μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία και δυνητικώς σε διαβητική κετοξέωση. Μετάβαση από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ινσουλίνης: Η μετάβαση ενός ασθενή σε άλλο τύπο, όνομα ή παραγωγό προϊόντος ινσουλίνης πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση και ενδέχεται να οδηγήσει στην ανάγκη αλλαγής της δόσης. Συνδυασμός πιογλιταζόνης και φαρμακευτικών προϊόντων ινσουλίνης: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση θεραπείας πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με το Tresiba. Εάν χρησιμοποιηθεί ο εν λόγω συνδυασμός, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους και οιδήματος. Η πιογλιταζόνη πρέπει να αποκόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης των καρδιακών συμπτωμάτων. Διαταραχή των οφθαλμών: Η εντατικοποίηση της θεραπείας ινσουλίνης με απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μπορεί να συσχετιστεί με προσωρινή επιδείνωση της διαβητικής αμφιβλαστροειδοπάθειας. Αποφυγή σφαλμάτων στην αγωγή: Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να ελέγχουν πάντα την ετικέτα της ινσουλίνης πριν από κάθε ένεση για να αποφευχθεί η τυχαία ανάμειξη μεταξύ των δύο διαφορετικών περιεκτικότητων του Tresiba καθώς και με άλλα

προϊόντα ινσουλίνης. Σε ασθενείς που πάσχουν από τύφλωση ή έχουν σοβαρά προβλήματα όρασης θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να αναζητούν πάντοτε βοήθεια από άλλο άτομο με καλή όραση και είναι εκπαιδευμένο στη χρήση της συσκευής ινσουλίνης. Αντισώματα ινσουλίνης: Η χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό αντισωμάτων της ινσουλίνης. **Εγκυμοσύνη:** Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του Tresiba σε έγκυες γυναίκες. **Θηλασμός:** Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Tresiba κατά το θηλασμό. **Γονιμότητα:** Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με ινσουλίνη degludec δεν έχουν αποκάλυψε ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Η ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σπάνιες – Υπερευαίσθησία, Σπάνιες – Κνίδωση, Πολύ συχνές – Υπογλυκαιμία, Όχι συχνές – Λιποδυστροφία, Συχνές – Αντιδράσεις της θέσης ένεσης, Όχι συχνές – Περιφερικό οίδημα. Παιδιατρικός πληθυσμός: Το Tresiba έχει χορηγηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών για τη διερεύνηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχουν αποδειχθεί σε μια μακροχρόνια δοκιμή σε παιδιά ηλικίας 1 έως κάτω των 18 ετών. Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν υποδεικνύουν διαφορές με την εμπειρία στο γενικό πληθυσμό του διαβήτη. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί: Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική βλάβη δεν δείχνουν διαφορές με την ευρύτερη εμπειρία στο γενικό πληθυσμό. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danía. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/12/807/001-005, ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ: 21 Ιανουαρίου 2013, ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 07/2015. Απαιτείται ιατρική συνταγή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:
- στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>), για την Ελλάδα, ή
- στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.gov.cy/phs, Fax: + 357 22608649, για την Κύπρο.

Βιβλιογραφία:

1. Rodbard HW et al., Diabetic Medicine 2013; DOI: 10.1111/dme.12303.
2. Bode BW et al., Diabetic Medicine 2013; DOI: 10.1111/dme.12243.
3. Tresiba® - Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.



Novo Nordisk Ελλάς Ε.Π.Ε.

Αλ. Παναγούλη 80 & Αγ. Τριάδας 65
153 43 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210 60 71 600
<http://www.novonordisk.gr>
<http://www.novonordisk.com>

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και

Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



TRESIBA®
insulin degludec [rDNA origin] injection

20
15

ΤΟΜΟΣ 65,
ΤΕΥΧΟΣ 4,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ
ΦΕΚ 19/16-1-1985, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΠΑΙΔΩΝ
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

PUBLISHED BY:



ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

1st klm Peanias -
Markopoulou Avenue,
Peania, Attica, Greece,
P.O BOX 155, 190 02,
tel.: +30 211 1001 777,
fax: +30 210 6642116, E - mail:
info@zita - management.com

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Γεώργιος Π. Χρούσος

ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μαρία Θεοδωρίδου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χρήστος Καττάμης
Χρύσα Μπακούλα
Βασιλική Συριοπούλου
Φωτεινή Τζωρτζάτου - Σταθοπούλου
Ευστάθιος Χαροκόπος

ΜΕΛΗ

Εμμανουήλ Ζουμάκης
Αθανάσιος Καδίτης
Ευαγγελία Λαγκώνα
Αθανάσιος Μίχος
Roser Pons
Ελευθερία Ρώμα
Αικατερίνη Σαλαβούρα
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Ευαγγελία Χαρμανδάρη

ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»

- | | |
|---|---|
| 1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία) | 14. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία) |
| 2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία) | 15. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία) |
| 3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μείν, Γερμανία) | 16. Primus Mullis (Βέρνη, Ελβετία) |
| 4. Tadej Battelino (Λουμπλιάνα, Σλοβενία) | 17. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ) |
| 5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία) | 18. Constantine Stratakis (Βηθεσδά, ΗΠΑ) |
| 6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ) | 19. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ) |
| 7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ) | 20. Manuel Roig (Βαρκελώνη, Ισπανία) |
| 8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ) | 21. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ) |
| 9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ) | 22. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ) |
| 10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ) | 23. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ) |
| 11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ) | 24. Theoklis Zaoutis (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ) |
| 12. Melvin Grumbach (Σαν Φρανσίσκο, ΗΠΑ) | 25. Stergios Zcharoulis (Σάτον, Ηνωμένο Βασίλειο) |
| 13. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία) | 26. Mary Zupanc (Γουίσκόνσιν, ΗΠΑ) |

ΙΔΡΥΤΗΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)

Ν. Μασσανιώτης (1966 - 1993)
Χ. Καττάμης (1994 - 1998)
Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)
Γ. Χρούσος (2001 -)

Εικόνα εξωφύλλου: Αρχαίο
ελληνικό άγαλμα με τίτλο «Statue
of a Child», 200 - 300 μ.Χ., ύψος
33,02 cm, έκθεμα στο μουσείο «Los
Angeles County Museum of Art»

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ: ΓΙΑΤΡΟΙ 30, ΦΟΙΤΗΤΕΣ 20, ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ 30

Παρακαλούνται οι κ.κ. συνδρομητές να στέλνουν τη συνδρομή τους στον διευθυντή Γεώργιο
Χρούσο - Α.Π.Κ.Π.Α. - Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Γουδή, 11527 Αθήνα, τηλ. 210 7794023

20
15

VOLUME 65,
ISSUE 4,
OCTOBER,
NOVEMBER,
DECEMBER

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

THREEMONTHLY NATIONAL CERTIFIED SCIENTIFIC JOURNAL
GREEK OFFICIAL JOURNAL 19/16 - 1 - 1985, "AGHIA SOFIA" CHILDREN'S HOSPITAL

OWNER

FIRST DEPARTMENT
OF PAEDIATRICS, ATHENS
UNIVERSITY - «AGHIA
SOPHIA» CHILDREN'S
HOSPITAL, ATHENS,
GREECE

EDITOR - IN - CHIEF

George P. Chrousos

DEPUTY EDITOR

Maria Theodoridou

ASSOCIATE EDITORS

Christos Kattamis
Chrysa Bakoula
Vassiliki Syriopoulou
Fotini Tzortzotou - Stathopoulou
Efsthios Charokopos

EDITORIAL BOARD

Emmanouil Zoumakis
Athanasios Kaditis
Evangelia Lagona
Athanasios Michos
Roser Pons
Eleftheria Roma
Aikaterini Salavoura
Soultana Siahaniidou
Evangelia Charmandari

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

1. Stylianos Antonarakis (*Geneva, Switzerland*)
2. Alexis Arzimanoglou (*Lyon, France*)
3. Peter Bader (*Frankfurt, Main, Germany*)
4. Tadej Battelino (*Ljubljana, Slovenia*)
5. Margherita Bonamico (*Rome, Italy*)
6. Athos Busvaros (*Boston, Massachusetts, USA*)
7. Claudia Chiriboga (*New York, USA*)
8. George Coukos (*Philadelphia, USA*)
9. Basil Daras (*Boston, USA*)
10. Raif Geha (*Boston, USA*)
11. Donald Greydanus (*Michigan, USA*)
12. Melvin Grumbach (*San Francisco, USA*)
13. Stella Kourembanas (*Hannover, Germany*)
14. Olga Kordonouri (*Hannover, Germany*)
15. Hugo Lagercrantz (*Stocholm, Sweden*)
16. Primus Mullis (*Bern, Switzerland*)
17. Maria New (*New York, USA*)
18. Constantine Stratakis (*Bethesda, USA*)
19. Charalambos Pothoulakis (*Los Angeles, USA*)
20. Manuel Roig (*Barcelona, Spain*)
21. Dimitrios Spentzos (*Boston, USA*)
22. Thomas Walsh (*Bethesda, USA*)
23. Michael Wessels (*Boston, USA*)
24. Theoklis Zaoutis (*Philadelphia, USA*)
25. Stergios Zcharoulis (*Sutton, United Kingdom*)
26. Mary Zupanc (*Wisconsin, USA*)

FOUNDER

KONSTANTINOS CHOREMIS

EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 - 1965)
N. Matsaniotis (1966 - 1993)
Ch. Kattamis (1994 - 1998)
A. Metaxotou (1999 - 2000)
G. Chrousos (2001 -)

PUBLISHED BY:



ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

1st klm Peanias -
Markopoulou Avenue,
Peania, Attica, Greece,
P.O BOX 155, 190 02,
tel.: +30 211 1001 777,
fax: +30 210 6642116, E - mail:
info@zita - management.com

Cover image: Greek ancient statue
with title «Statue of a Child», Eastern
Mediterranean, 200 - 300 A.D., Height
13 in. (33.02 cm), current location in the
Los Angeles County Museum of Art

ANNUAL SUBSCRIPTION: DOCTORS 30 , STUDENTS 20 , FOR CYPRUS 30

The subscribers are requested to send their subscription to professor George Chrousos
- Chairman, First Department of Paediatrics, University of Athens - «Aghia Sophia» Children's
Hospital, Goudi, 115 27 Athens, Greece, Tel. +30 210 7794023

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το ΔΕΛΤΙΟ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ εκδίδεται από την ομώνυμη κλινική και έχει ως στόχο την ενημέρωση και επιμόρφωση των παιδιάτρων, καθώς και την αποτύπωση του κλινικού και ερευνητικού έργου που επιτελείται στην κλινική ή σε άλλα κέντρα που ασχολούνται με την υγεία του παιδιού.

Για τον σκοπό αυτό δημοσιεύει:

- 1) Άρθρα σύνταξης.** Σύντομα ανασκοπικά ή ενημερωτικά άρθρα σχετικά με επίκαιρα θέματα, νέες εξελίξεις και σχόλια για εργασίες δημοσιευόμενες στον ελληνικό Τύπο.
- 2) Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες ή κλινικοεργαστηριακές μελέτες.** Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία.
- 3) Ανασκοπήσεις.** Ολοκληρωμένες αναλύσεις παιδιατρικών θεμάτων. Γράφονται από το πολύ δύο συγγραφείς, δεν ξεπερνούν τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες, έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν ξεπερνούν τις 70.
- 4) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.** Αναφέρονται σε νέα ή σπάνια νοσήματα των οποίων η καταγραφή προσφέρει νέες πληροφορίες και γνώσεις. Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη, την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία και υπογράφονται από το πολύ πέντε συγγραφείς.
- 5) Γενικά θέματα** που έχουν σχέση με την υγεία του παιδιού και της οικογένειας, όπως και θέματα πρακτικής εκπαίδευσης και οργάνωσης υπηρεσιών.
- 6) Επίκαιρα θέματα.** Σύντομη περιγραφή, ενημέρωση νέων απόψεων και τάσεων σε συγκεκριμένα θέματα, με βιβλιογραφία.

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να συνοδεύονται από επιστολή στην οποία όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι: α) συμφωνούν με τις παρούσες «οδηγίες προς τους συγγραφείς», β) συμφωνούν να υποβάλλουν το άρθρο αυτό στο Δελτίο Παιδιατρικής, γ) όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής κατά τρόπο ουσιαστικό, δ) το άρθρο δεν δημοσιεύτηκε, ούτε θα δημοσιευτεί εν όλω ή εν μέρει σε άλλο έντυπο, μέχρι να ολοκληρωθεί η κρίση του στο Δελτίο Παιδιατρικής, ε) δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ινστιτούτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφόρημένη συναίνεση των μετεχόντων, όπως

επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειράματα σε ζώα πρέπει να αναφέρεται η λήψη σχετικής άδειας από τις αρμόδιες υπηρεσίες του νοσοκομείου, ιδρύματος ή άλλης αρμόδιας Αρχής και ότι τηρήθηκαν οι αρχές της φροντίδας των ζώων.

ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΧΕΙΡΟΓΡΑΦΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών δέχεται προς δημοσίευση χειρόγραφα τα οποία συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της International Committee of Medical Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιοϊατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals), με την αναθεώρηση του Νοεμβρίου του 2003 (www.icmje.org).

Το κείμενο δακτυλογραφείται με διπλό διάστημα και περιθώριο 2,5 εκατ. στις δύο πλευρές. Περιλαμβάνει: Σελίδα τίτλου, περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά, λέξεις ευρετηριασμού, κείμενο, ευχαριστίες/αναφορές σε επιδοτήσεις - χορηγίες, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες με τους αντίστοιχους υπότιτλους. Καθένα από τα ανωτέρω αρχίζει σε χωριστή σελίδα και οι σελίδες αριθμούνται διαδοχικά αρχίζοντας από τη σελίδα του τίτλου.

α) Σελίδα τίτλου

Περιλαμβάνει: Τον τίτλο του άρθρου, μέχρι 14 λέξεις, όνομα και επώνυμο των συγγραφέων, το επιστημονικό κέντρο από όπου προέρχεται η εργασία ή, ελλείψει συνεργασίας με συγκεκριμένα κέντρα, την ιδιότητα των συγγραφέων και τον τόπο διαμονής τους, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία.

β) Περίληψεις

Όλες οι εργασίες πρέπει να έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη. Η περίληψη στα ελληνικά δεν πρέπει να ξεπερνά τις 250 λέξεις. Ανακεφαλαιώνει τους στόχους της εργασίας, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης. Στην περίληψη στα αγγλικά γράφονται ο τίτλος του κειμένου και τα ονόματα των συγγραφέων και αποδίδεται το περιεχόμενο της ελληνικής περίληψης. Η αγγλική περίληψη ακολουθεί το τέλος της ελληνικής περίληψης. Κάτω από την ελληνική και αγγλική περίληψη σημειώνονται τρεις έως πέντε λέξεις - κλειδιά (key words) που θα χρησιμοποιηθούν για το θεματικό ευρετήριο.

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

γ) Κείμενο

Οι πρωτότυπες εργασίες αποτελούνται από την εισαγωγή, το υλικό, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τη συζήτηση. Η εισαγωγή θα πρέπει να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση με προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες στον κλάδο. Το υλικό και η μεθοδολογία θα πρέπει να είναι συνοπτικά αλλά αρκετά λεπτομερή ούτως ώστε να μπορούν να επαναληφθούν από άλλους ερευνητές. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα πρέπει επίσης να περιγράφεται. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τόσο τα θετικά όσο και τα ενδεχομένως αρνητικά ευρήματα της μελέτης, υποστηριζόμενα, όποτε απαιτείται, από πίνακες ή διαγράμματα. Η συζήτηση θα πρέπει να μεταφράζει τα αποτελέσματα της μελέτης, με έμφαση στη σχέση τους με την αρχική υπόθεση και τις προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες. Οι συνοτομογραφίες επιτρέπονται με την προϋπόθεση ότι επαναλαμβάνονται με συνέπεια μετά τον αρχικό ορισμό, τόσο στο κυρίως κείμενο όσο και στην περίληψη. Όπου γίνεται αναφορά σε τιμές εργαστηριακών εξετάσεων, αυτές θα πρέπει να εκφράζονται στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI Units) και στο μετρικό (Conventional - Συμβατικό) Σύστημα μέσα σε παρένθεση. Πίνακες μετατροπής περιλαμβάνονται στις διευθύνσεις: <http://www.icmje.org> και <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρονται στο κείμενο με αραβικούς αριθμούς, κατ' αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται. Στη βιβλιογραφία αναγράφονται οι παραπομπές με τη σειρά και αριθμηση που εμφανίζονται στο κείμενο. Ακολουθούνται οι απαιτήσεις της International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιο-ιατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals) -πρώην σύστημα Vancouver.

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

I. Περιοδικά

Αν οι συγγραφείς είναι έως 6 αναγράφονται όλοι, αν είναι επτά ή περισσότεροι αναγράφονται οι πρώτοι έξι και προστίθεται et al. (ή και συν.). Το όνομα του περιοδικού αναγράφεται συντεταγμένο, χωρίς να βάλουμε σημεία στίξεως στο κάθε συνθετικό (π.χ. J Pediatr 2003 ή N Engl J Med 2005). Η σύντμηση των περιοδικών γίνεται με βάση το πώς είναι επίσημα καταχωρημένο το περιοδικό στο Pubmed και όχι αυθαίρετα.

• Τακτική έκδοση περιοδικού:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. Biochim Biophys Acta 1988;1004:89 - 94.

□ Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. Kidney Int 1990;38(29 suppl):S62 - S68.

□ Χωρίς συγγραφέα:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). BMJ 1981;283:628.

□ Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). Am Soc Nephrol 1991;2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). Anaesthesia 1989;44:363 - 364.

II. Βιβλία

□ Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. The kidney: physiology and pathophysiology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

□ Σύγγραμμα ή μονογραφία:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

□ Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy; 1962 May 29 - 31; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

□ Διδακτορική διατριβή:

Vourssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Ηλεκτρονικές πηγές

□ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

□ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Gracia, Carlos. Use of a robotic system as surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. Journal of the American College of Surgeons, 199(3) [online]. Available from:

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeache909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

στ) Πίνακες και εικόνες

Οι πίνακες δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε χωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο, καθώς και επεξήγηση όλων των συντμήσεων στο κάτω μέρος (π.χ., αρτηριακή πίεση και όχι ΑΠ). Να αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές. Τα σχήματα, τα διαγράμματα, οι φωτογραφίες, οι χάρτες κι οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες. Θα πρέπει να είναι αρίστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων. Στο πίσω μέρος των εικόνων θα πρέπει να σημειώνεται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας και το όνομα του πρώτου συγγραφέα, καθώς και ένα βέλος το οποίο να δείχνει το πάνω μέρος της εικόνας. Οι πίνακες και οι εικόνες θα πρέπει να είναι σε διαστάσεις ίσες με το πλάτος του μονόστηλου (8,0 cm) ή με το πλάτος όλης της σελίδας (16,8

cm). Το μέγιστο μήκος τους μαζί με τις λεζάντες δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 22 cm.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΧΕΙΡΟΓΡΑΦΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών θα σκεφτεί την πιθανότητα δημοσίευσης κάθε εργασίας, με την προϋπόθεση ότι το υποβαλλόμενο υλικό ανταποκρίνεται στις προαναφερθείσες απαιτήσεις διασφάλισης ποιότητας και οδηγίες προς συγγραφείς, αφού υποβληθεί προς κρίση σε δύο εξωτερικούς κριτές, οι οποίοι επιλέγονται από τη Συντακτική Επιτροπή. Η ομάδα Σύνταξης διατηρεί το δικαίωμα παρέμβασης και βελτίωσης των εργασιών σε θέματα γραμματικής και μορφοποίησης.

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση αποστέλλονται *εις τριπλούν* στη διεύθυνση: Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», 115 27 Αθήνα.

Annales

Clinicae Paediatricae

Universitatis Atheniensis

The Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis is the official journal of the First Pediatric Department of Medical School of Athens University. Its primary goal is to publish a number of original articles related to clinical and basic research being held by the First Pediatric Department of Medical School of Athens University or by other Pediatric Centers in order to provide constant information and training to pediatricians and to those interested in child's health. For this reason, the Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis will accept and publish articles related to:

1) Editorial Comments. Short review or informative articles concerning scientific progress, news or commentaries on already published articles.

2) Original Research Findings. These articles should always include a short summary both in English and Greek, as well as the appropriate references.

3) Review Articles. Review articles include complete comprehensive contemporary articles, updated information or articles devoted to innovative new areas of development. They should be written by no more than two authors, the number of pages shouldn't exceed 15 - 20 and a short summary in both Greek and English should be included. References should be limited to a maximum of 70.

4) Puzzling Cases. Rare or undiagnosed cases or cases in which the final diagnosis was unexpected. A short summary should be included in both Greek and English and the appropriate references and should be signed by no more than 5 authors.

5) General topics concerning child and family health. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects relating to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in pediatrics.

6) Up to date issues. Short descriptions on new techniques. References should be included.

All submitted articles should be accompanied by a letter stating that: a) All authors agree with the aforementioned "instructions to authors", b) All authors agree to submit the article to The Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis, c) The contribution of each author to the submitted study was equally significant, d) Neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere until the completion of its evaluation for the The Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis, e) The authors disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. There should

be no conflict of interest among the authors or between the authors and other institutions, f) Manuscripts describing human research must clearly indicate the accordance of all experimental procedures with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and a written informed consent of the participants should be provided by the authors, g) When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

The Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003 (<http://www.icmje.org>). The manuscript should be typed double - spaced throughout its entirety on single sided, 21x29 cm opaque white paper with 2,5 cm margins all around. Title page, abstract in both Greek and English, key words, text, references, tables and pictures, should each be included on a different page.

a) Title page

The title page should include the following information: the title of the manuscript (up to 14 words), the names of the authors (first name, middle initial and family name) with an indication of the author's hospital affiliations, the name and the address of the institution from which the work originated, the full postal address with post code, telephone, fax and e - mail address of the author responsible for editorial correspondence.

b) Abstracts

Each article should include an abstract of no more than 250 words, in both Greek and English. The abstract should consist of four paragraphs: Introduction, Methods, Results and Conclusions. The English abstract should include the article's title as well as the author's name in English and should be an exact translation of the Greek Abstract. Finally, a list of up to four key words or phrases, not appearing in the title, should be included to be used for indexing purposes.

c) The text

The text should be organized as follows: Introduction, Methods, Results and Discussion. The introduction should describe the purpose of the study and its relation to previous work in the field. Methods should be concise, but sufficiently detailed to permit repetitions by other researchers. Methods used for statistical analysis should be described. Results should present positive and relevant negative findings of the study,

Instructions to authors

supported when necessary by reference to tables and figures. The discussion should interpret the results of the study, with emphasis on their relation to the original hypothesis and to previous studies. Abbreviations are permitted but must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined, in both abstract and main text. References of laboratory analyses results should be expressed in the Systeme International (SI) units and in the metric (Conventional) system in parentheses. See conversion tables on the websites <http://www.icmje.org> and <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

d) Acknowledgements

Addressed to all having significantly contributed to the study.

e) References

Citations for the reference section of submitted works should be in numerical sequence according to the formats below. They should follow the standard form described in the Uniform Requirements for manuscripts -URM- Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Examples of reference citations:

I. Journals

If the number of authors exceeds 6, only the first 6 are listed and "et al." is added. Journals' abbreviations should go according to the journal's indexing in Pubmed.

Regular journal publication:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988; 1004:89 - 94.

Supplement:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990; 38(29 suppl):S62 - S68.

No author's name available:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981; 283:628.

Definition of the type of the article:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). *Am Soc Nephrol* 1991; 2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989; 44:363 - 364.

II. Books

Book chapter:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

Monograph:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

Proceedings record:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. *Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy*; 1962 May; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

Dissertation:

Vourssef NM. School adjustment o children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Digital or electronic sources

Internet obtained material:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

Article in digital form:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Garcia, Carlos. Use of a robotic system as a surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

f) Tables and figures

Tables should be typed double - spaced, each on a separate page, numbered with Arabic numerals in the order appearing in the manuscript. They should include a short title as well as an explanation of the abbreviations used. The number and top side of each figure must be indicated on the reverse side. All figures (whether photographs or graphs) should be clear, high contrast, glossy prints of the size they are to appear in the journal: 8,0 cm for a single column or 16,8 cm for a double column. Maximum height, including the titles, shouldn't exceed 22 cm.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis will consider the publication of any manuscript provided that the material submitted fulfills the aforementioned quality requirements and instructions of the journal, following the regular review process by two suitable outside referees selected by the Editorial Board. The Editors reserve the right to improved manuscripts on grammar and style. An original and two copies of the manuscript (including photographs and graphs) should be sent to: The Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis 1st Pediatric Department of Medical School of Athens University Children Hospital "Agia Sofia" 115 27, Athens, Greece.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Εισπνεόμενα αντιασθματικά φάρμακα και συσκευές χορήγησης αυτών

Μαρία Χατζησυμεών - Χατζηβασιλειάδη, Αντώνης Πλατνάρης, Πολυτίμη Παναγιωτοπούλου - Γαρταγάνη 11

Δερματίτιδα στην περιοχή των σπαργάνων. Διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση

Τάλια Τσιβτανίδου - Κάκουρου 55

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κυτταρική μελέτη της «ανοσολογικής υποαπαντητικότητας» σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και ασπληνία

Ιωάννα Παπαδάτου, Χριστίνα Πιπέρη, Αντώνης Καττάμης, Θεώνη Πετροπούλου, Μαρία Θεοδωρίδου, Βάνα Σπούλου 21

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Η ανάπτυξη της Θεωρίας του Νου σε άτομα με ΔΑΦ. Πιλοτική μελέτη

Ασήμης Βαρβέρης, Χριστίνα Κ. Συριοπούλου Δελλή, Αλεξάνδρα Γέροντα 33

Διαταραχές ύπνου σε παιδιά με Διαταραχή Φάσματος Αυτισμού (ΔΦΑ)

Ανδρέας Γρηγοριάδης, Χριστίνα Κ. Συριοπούλου Δελλή, Γρηγόρης Σίμος 44

CONTENTS

REVIEWS

Inhaled medications for asthma treatment and their delivery devices

M. Chatzisymeon-Chatzivassileiadi, A. Platnaris, P. Panagiotopoulou-Gartagani 11

Diaper dermatitis. Differential diagnosis and management

Talia Kakourou 55

RESEARCH STUDY

The phenomenon of immunological hyporesponsiveness in asplenic adults with β -thalassemia major: a study of b memory cells

Ioanna Papadatou, Christina Piperi, Antonis Kattamis, Theoni Petropoulou, Maria Theodoridou & Vana Spoulou 21

INTERESTING CASES OF THE CLINIC

The development of Theory of Mind in individuals with ASD. A Pilot Study

Asimis Varveris, Christine Syriopoulou Delli, Alexandra Geronta 33

Sleep Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders

Andreas Grigoriadis, Christine K. Syriopoulou Delli, Grigorios Simos 44

Εισπνεόμενα αντιασθματικά φάρμακα και συσκευές χορήγησης αυτών

Μαρία Χατζησυμεών - Χατζηβασιλειάδη, Αντώνης Πλατνάρης, Πολυτίμη Παναγιωτοπούλου - Γαρταγάνη
Μονάδα Παιδιατρικής Πνευμονολογίας,
Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το άσθμα αποτελεί το συχνότερο χρόνια νόσημα της παιδικής ηλικίας. Για την αντιμετώπισή του χρησιμοποιούνται κυρίως εισπνεόμενα φάρμακα (β_2 -αγωνιστές βραχείας και μακράς δράσης, κορτικοστεροειδή) μέσω ειδικών συσκευών, οι οποίες διακρίνονται σε κύριες και επικουρικές. Ιδιαίτερη σημασία για την αποτελεσματικότητα της εφαρμοζόμενης θεραπευτικής αγωγής έχει η κατάλλη-

λη επιλογή της προτεινόμενης συσκευής από τον θεράποντα γιατρό, καθώς και η εκπαίδευση του ασθενούς για την ορθή χρήση της. Στο άρθρο αυτό περιγράφεται η δοσιμετρική συσκευή πολλών σταθερών δόσεων αερολύματος υπό πίεση (pressurized Metered Dose Inhaler - pMDI) ή απλώς inhaler, η οποία αποτελεί τον συχνότερα χρησιμοποιούμενο τύπο κύριας συσκευής σε κάθε ηλικία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Άσθμα, Συσκευές χορήγησης εισπνεομένων φαρμάκων

Εισαγωγή

Το άσθμα αποτελεί το συχνότερο χρόνια νόσημα της παιδικής ηλικίας με υψηλό κόστος αντιμετώπισης. Αποτελεί φλεγμονώδη νόσο των αεραγωγών, η οποία οδηγεί σε απόφραξη αυτών αναστρέψιμη είτε αυτόματα ή μετά από χορήγηση φαρμάκων (βρογχοδιασταλτικών ή κορτικοστεροειδών). Κλινικά εκδηλώνεται με επαναλαμβανόμενους ασθματικούς παροξυσμούς. Από πρόσφατες κλινικές και μοριακές μελέτες προσδιορίζονται κλινικοί και φλεγμονώδεις φαινότυποι του άσθματος, βάσει βιολογικών δεικτών (ηωσινοφίλων, FE_{NO} , περισπίνης, κυτταροκινών κ.λπ.)¹. Οι δείκτες αυτοί, καθώς και το γενετικό προφίλ του κάθε ασθενούς, θα αποτελέσουν στο μέλλον καθοριστικούς παράγοντες για εξατομίκευση της προτεινόμενης θεραπευτικής

αγωγής. Θεωρείται σκόπιμο να αναφερθεί, ότι στο άμεσο μέλλον και με στόχο την καλύτερη συμμόρφωση, αναμένεται η κυκλοφορία συνδυασμών εισπνεομένων φαρμάκων, τα οποία θα χορηγούνται στα παιδιά άπαξ ημερησίως, όπως έχει συμβεί πρόσφατα για τους ενήλικες.

Τα εισπνεόμενα φάρμακα αποτελούν την πλέον αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή για το άσθμα από τη δεκαετία του 1970. Στην κατηγορία των φαρμάκων αυτών ανήκουν:

■ β_2 -αγωνιστές:

- βραχείας δράσης, όπως σαλβουταμόλη (aerolin),
- μακράς δράσης, όπως φορμοτερόλη (foradil, oxez) και σαλμετερόλη (serevent),
- κορτικοστεροειδή, όπως βουδεσονίδη (pulmicort),

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μαρία Χατζησυμεών-Χατζηβασιλειάδη, E-mail: mari.chatzi@gmail.com

- φλουטיκαζόνη (flixotide), μομεταζόνη (asmanex) κ.λπ.,
- συνδυασμοί β_2 -αγωνιστών μακράς δράσης με κορτικοστεροειδή, όπως seretide, rolenium (σαλμετερόλη/φλουטיκαζόνη) και symbicort, pulmoton (φορμοτερόλη/βουτεσονίδη) κ.λπ.,
- αντιχολινεργικά, όπως βρωμιούχο ιπρατρόπιο (atrovent).

Εκτός από τα **αντιασθματικά**, χορηγούνται και άλλα φάρμακα μέσω της αναπνευστικής οδού, όπως: **βλεννολυτικοί παράγοντες** (ανασυνδυασμένη ανθρώπειος DNAάση), **αντιμικροβιακά** (τομπραμυκίνη, κολυμικίνη), και **αγγειοδιασταλτικά** σε πνευμονική υπέρταση. Γίνεται ακόμη προσπάθεια να χορηγηθούν **αντιπρωτεάσες** σε ασθενείς με ανεπάρκεια της α₁-αντιθρυψίνης, **ινσουλίνη** σε διαβητικούς, όπως, επίσης, **εμβόλια** και **χημειοθεραπευτικοί παράγοντες**.

Πλεονεκτήματα εισπνεόμενων φαρμάκων

Τα φάρμακα, που χορηγούνται υπό μορφή εισπνοών, εμφανίζουν πλεονεκτήματα συγκριτικά με τη χορήγησή τους από άλλη οδό. Συγκεκριμένα:

- Δρουν ταχύτερα.
- Το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με μικρότερη δόση απ' ό,τι με τη συστηματική χορήγηση.
- Εμφανίζουν σαφώς λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, δεδομένου ότι το φάρμακο οδηγείται απευθείας στο όργανο που πάσχει, δηλαδή στους πνεύμονες, χωρίς να διέρχεται από τη συστηματική κυκλοφορία.

Αποτελεσματική χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

Υπολογίζεται ότι 334 εκατομμύρια άτομα στον κόσμο πάσχουν από άσθμα και χρησιμοποιούν εισπνεόμενα φάρμακα, τα οποία λαμβάνουν μέσω ειδικών συσκευών². **Για την αποτελεσματικότητα της προτεινόμενης αγωγής πρέπει οι συσκευές, μέσω των οποίων χορηγούνται, να χρησιμοποιούνται σωστά.** Ο κανόνας αυτός αποτελεί βασική αρχή, στην οποία πρέπει να εστιάσει την προσοχή του τόσο ο θεράπων γιατρός, όσο και ο ασθενής. Παρ' όλα αυτά, όπως αποδεικνύεται, μικρό μόνο ποσοστό ασθενών (έως 20%) χρησιμοποιεί σωστά τις συσκευές εισπνοών, με συνέπεια η πλειονότητα εξ αυτών να μην αποκομίζει πλήρως τα οφέλη της αγωγής, που ακολουθεί. Ορισμένοι, μάλιστα, είναι πεπεισμένοι ότι χρησιμοποιούν τη συσκευή τους σωστά, ενώ στην πράξη συμβαίνει το αντίθετο³.

Η μη σωστή χρήση της συσκευής οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς:

- Έχουν ελλιπή εκπαίδευση για την ορθή χρήση της συσκευής.
- Δεν έχουν κατανοήσει τις οδηγίες, που έχουν λάβει ή δεν τις θυμούνται.
- Δεν είναι σε θέση να τις εφαρμόσουν.

Σκοπό του άρθρου αυτού αποτελεί η περιγραφή της ορθής χρήσης και φροντίδας της πλέον συχνά χρησιμοποιούμενης **δοσιμετρικής συσκευής πολλαπλών σταθερών δόσεων αερολύματος υπό πίεση (pressurized Metered Dose Inhaler - pMDI) ή απλώς inhaler**, καθώς και η αναφορά στα συνήθη λάθη που πρέπει να αποφεύγονται κατά τη χρήση της.

Βασικές αρχές εκπαίδευσης θεράποντος γιατρού και ασθενούς

Για την αποτελεσματική χορήγηση των εισπνεόμενων φαρμάκων πρέπει να λαμβάνονται μέτρα τόσο από τον θεράποντα γιατρό, όσο και από τον ασθενή. Ειδικότερα:

- α) Ο **θεράπων γιατρός** θα πρέπει:
 - Να ενημερώνει τον ασθενή ή τους κηδεμόνες του τι είναι το άσθμα και πώς αντιμετωπίζεται σωστά με τα προτεινόμενα φάρμακα.
 - Να χορηγεί τα κατάλληλα φάρμακα με το σωστό τρόπο.
 - Να εκπαιδεύει ως προς:
 - Την επιλογή της κατάλληλης συσκευής ανάλογα με την ηλικία και τις δυνατότητες του ασθενούς, λαμβάνοντας υπ' όψιν και τις προτιμήσεις του.
 - Την ορθή τεχνική εισπνοών με τη συσκευή που επιλέγεται.
 - Να επιδείξει την ορθή χρήση της προτεινόμενης συσκευής στον ασθενή και τους γονείς του και εν συνεχεία να τους εκπαιδεύσει σχετικά με αυτήν, διαδικασία ουσιαστικής σημασίας για την αποτελεσματικότητα της αγωγής.
 - Να ζητά από τον ασθενή να του επιδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιεί τη συσκευή του σε κάθε επόμενη επίσκεψή του και να μην αρκείται σε περιγραφή με λόγια. Η διαδικασία αυτή θεωρείται ουσιαστικής σημασίας, γιατί εάν η επιμονή των συμπτωμάτων του ασθενούς οφείλεται σε λανθασμένο τρόπο χορήγησης των εισπνεόμενων φαρμάκων, με την ορθή τροποποίησή του, η υγεία του ασθενούς συχνά αποκαθίσταται. Έτσι, αποφεύγονται θεραπευτικοί ελιγμοί, όπως αύξηση της δόσεως των φαρμάκων, αντικατάσταση αυτών με άλλα φάρμακα ή προσθήκη νέων.

- Να ενημερώσει τον ασθενή για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, που προτείνει.
 - β) Ο **ασθενής** θα πρέπει:
- Να συμμορφώνεται:
 - προς τις οδηγίες του θεράποντος γιατρού, και
 - να πεισθεί για το γεγονός ότι η *προφυλακτική αγωγή* (κορτικοστεροειδή ή μοντελουκάστη), είναι απολύτως απαραίτητη και μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων της οξείας φάσης, γιατί η επιμονή της φλεγμονής του βρογχικού βλεννογόνου τον καθιστά επιρρεπή σε νέους παροξυσμούς της νόσου.
- Να μη διστάζει να συμβουλευέται τον θεράποντα γιατρό όταν χρειάζεται.

Μορφές εισπνεόμενων φαρμάκων και συσκευές χορήγησης

Τα εισπνεόμενα φάρμακα κυκλοφορούν υπό μορφή:

- αερολύματος
- ξηράς σκόνης
- εναιωρήματος

Οι συσκευές μέσω των οποίων χορηγούνται τα εισπνεόμενα φάρμακα διακρίνονται σε **κύριες** και **επικουρικές**⁴.

Κύριες συσκευές

Οι κύριες συσκευές χρησιμοποιούνται από άτομα που έχουν δυνατότητα να συντονίσουν μια βαθιά εισπνοή τους με ψεκασμό από αυτές, γιατί έτσι τα εισπνεόμενα φάρμακα οδηγούνται κατευθείαν στο αναπνευστικό δέντρο. Οι συσκευές αυτές διαφοροποιούνται ανάλογα με τη μορφή του φαρμάκου που χορηγείται μέσω αυτών.

Ειδικότερα, τα φάρμακα υπό μορφή:

- **Αερολύματος**, χορηγούνται με **δοσιμετρική συσκευή πολλαπλών σταθερών δόσεων αερολύματος υπό πίεση** (pressurized Metered Dose Inhaler - pMDI) ή απλώς inhaler.
- **Ξηράς σκόνης**, χορηγούνται με **συσκευή εισπνοών ξηράς σκόνης** (Dry Powder Inhaler - DPI). Σ' αυτές ανήκουν οι συσκευές: Turbuhaler, Diskus, Twisthaler, Elpenhaler και Aerolizer.
- **Εναιωρήματος**, χορηγούνται με **νεφελοποιητή (Nebulizer)**. Οι νεφελοποιητές διακρίνονται σε:
 - Αεροκίνητους (jet nebulizer)
 - Υπερήχων (ultrasonic nebulizer)
 - Δονούμενου δικτυωτού πλέγματος (vibrating mesh-devices)

Επικουρικές συσκευές

Στις επικουρικές συσκευές ανήκουν οι **αεροθάλαμοι**, οι οποίοι προστίθενται στα inhaler's για να συμβάλλουν στην αποτελεσματικότερη είσοδο των αερολυμάτων στο αναπνευστικό δέντρο. Ενδείκνυνται για βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 8 ετών περίπου, ηλικιωμένους και άτομα με κινητικά προβλήματα, τα οποία δεν έχουν δυνατότητα να συγχρονίσουν την εισπνοή τους με τον ψεκασμό από το inhaler.

Με την προσθήκη αεροθαλάμου στα inhalers επιτυγχάνεται:

- Συγχρονισμός του ψεκασμού με την εισπνοή, για σωστή είσοδο του εισπνεόμενου φαρμάκου στο βρογχικό δέντρο.
- Μειωμένη εναπόθεση των εισπνεόμενων κορτικοειδών στο στοματοφάρυγγα, με όφελος:
 - Την προστασία του ασθενούς από μυκητιασική στοματίτιδα και βράγχος φωνής.
 - Τον περιορισμό της απορρόφησης αυτών από το βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας και την είσοδό τους στη συστηματική κυκλοφορία.

Αναλυτική περιγραφή των αεροθαλάμων ακολουθεί στο επόμενο τεύχος του δελτίου της κλινικής.

Επιλογή συσκευής

Παράγοντες που καθορίζουν την επιλογή της κατάλληλης συσκευής για κάθε ασθενή αποτελούν:

- Η βαρύτητα του ασθματικού παροξυσμού.
- Η ηλικία και το επίπεδο συνεργασίας του ασθενούς.
- Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της συσκευής⁵.

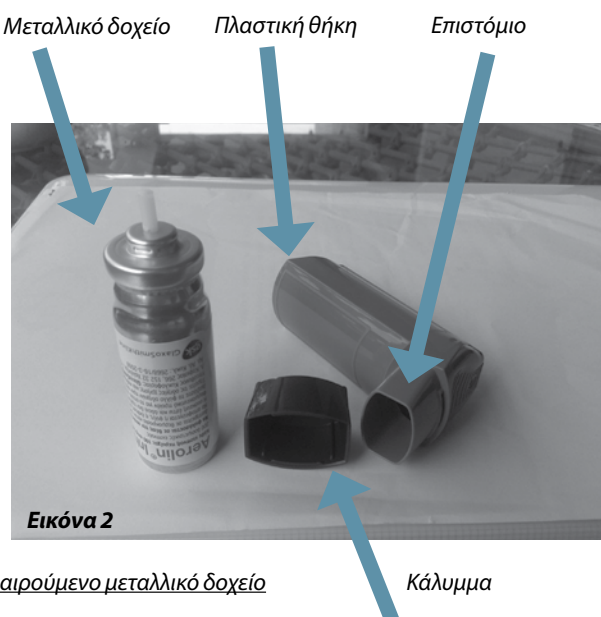
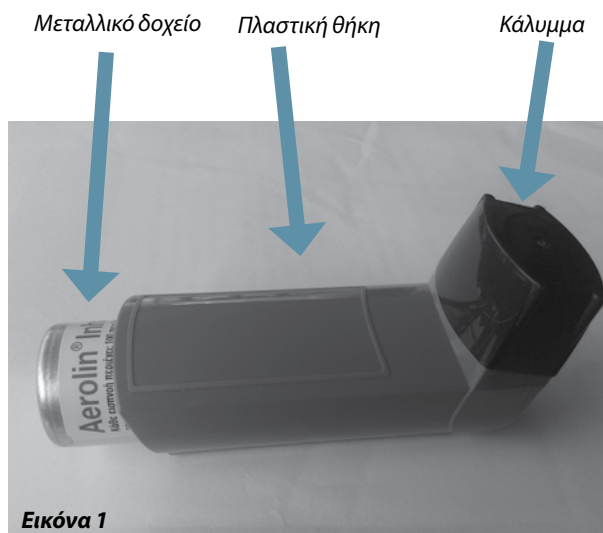
Η χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων προτιμάται να γίνεται:

1) Μέσω νεφελοποιητή:

- α) Σε παιδιά που προσκομίζονται με **σοβαρό ασθματικό παροξυσμό** και **υποξαιμία** στο νοσοκομείο.
- β) Όταν κατά τη χορήγησή τους μέσω άλλων συσκευών δεν διαπιστώνεται βελτίωση των συμπτωμάτων του ασθενούς.

2) Στην περίπτωση που ο ασθματικός παροξυσμός χαρακτηρίζεται ήπιος ή μέτριας βαρύτητας, η επιλογή της συσκευής γίνεται βάσει της ηλικίας του ασθενούς και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της συσκευής. Ειδικότερα προτείνονται:

- Για παιδιά ηλικίας από τη **γέννηση έως 5 ετών**: Δοσιμετρική συσκευή (pMDI - inhaler) με προσθήκη αεροθαλάμου με βαλβίδα και μάσκα σε κατάλληλο για την ηλικία μέγεθος.



Εικόνες 1 και 2. Inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο

- Για παιδιά ηλικίας 5-8 ετών, όταν:
 - Χωρίς δυνατότητα για βαθιά εισπνοή: Δοσιμετρική συσκευή (pMDI - inhaler) με προσθήκη αεροθαλάμου με βαλβίδα και μάσκα.
 - Με δυνατότητα για βαθιά εισπνοή: Δοσιμετρική συσκευή (pMDI - inhaler) με προσθήκη αεροθαλάμου με βαλβίδα και επιστόμιο ή συσκευή ξηράς σκόνης.
- Για παιδιά άνω των 8 ετών (ανάλογα με τις προτιμήσεις τους):
 - Δοσιμετρική συσκευή (pMDI - inhaler) χωρίς αεροθάλαμο. Τα άτομα ηλικίας άνω των 8 ετών είναι ικανά να συγχρονίσουν τη βαθιά εισπνοή τους με ψεκασμό απευθείας από τη συσκευή. Τονίζεται η απαραίτητη επιτήρηση του ασθενούς για επιβεβαίωση της σωστής χρήσης.
 - Συσκευή ξηράς σκόνης (DPI).

Δοσιμετρικές συσκευές πολλαπλών σταθερών δόσεων αερολύματος υπό πίεση (pressurized Metered Dose Inhalers - pMDIs) ή inhalers⁶.

Βασικές πληροφορίες

Α. Τύποι και σχεδιασμός των inhalers

Οι δοσιμετρικές συσκευές πολλαπλών σταθερών δόσεων αερολύματος υπό πίεση (pressurized metered dose inhalers - pMDI's) ή απλώς inhalers ανήκουν στις ευρύτε-

ρα χρησιμοποιούμενες συσκευές για τη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων (εικόνες 1 και 2). Αποτελούν μικρές συσκευές, εύκολες στη μεταφορά τους. Λειτουργικά ανήκουν στις έξυπνες συσκευές, αν και εξωτερικά δείχνουν απλές.

Ο τρόπος λειτουργίας των inhalers επηρεάζεται από σειρά παραγόντων, όπως το είδος της δραστικής ουσίας και του προωθητικού αερίου, που περιέχουν, καθώς και από την ενσωματωμένη σ' αυτά βαλβίδα.

Δύο είναι οι βασικοί τύποι των inhalers:

α) Inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο (π.χ. Aerolin inhaler, Flixotide inhaler, Atrovent inhaler).

β) Inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται (Seretide inhaler).

Α.1. Περιγραφή του inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο⁷

Το inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο (εικόνες 1, 2, 4) αποτελείται από:

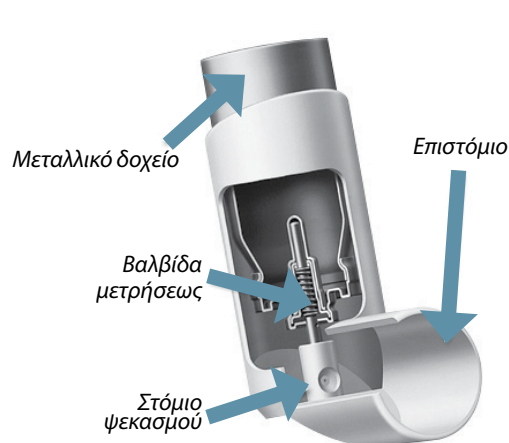
■ Μεταλλικό δοχείο αποθήκευσης (κάνιστρο), το οποίο περιέχει:

- Φάρμακο υπό μορφή συμπιεσμένου αερολύματος.
- Βαλβίδα μετρήσεως εξελιγμένης τεχνολογίας (εκόνα 4).

Χάρη στη βαλβίδα αυτή, με κάθε ψεκασμό απελευθερώνεται μία και μόνο σταθερή δόση φαρμάκου υπό μορφή αερολύματος από το στόμιο ψεκασμού του μεταλλικού δοχείου. Το αερόλυμα αποτελεί μίγμα φαρμακευτικής ου-



Εικόνα 3. Inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται (Seretide inhaler)



Εικόνα 4. Inhaler σε κάθετη διατομή

σίας, προωθητικού αερίου σε υγρή μορφή, φιλικό προς το περιβάλλον και ενίοτε εκδόχων, όπως η αιθανόλη.

Το μεταλλικό δοχείο μπορεί να αφαιρεθεί από τη συσκευή.

■ Πλαστική θήκη (ενεργοποιητή), στην οποία εφαρμόζει το μεταλλικό δοχείο. Η θήκη κατέχει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της δόσης του φαρμάκου. Ο όρος «**ενεργοποίηση**» αναφέρεται στη σωστή ανάμειξη της φαρμακευτικής ουσίας με το προωθητικό αέριο και τα άλλα πιθανά έκδοχα που περιέχονται σ' αυτόν. Έτσι, ο κάθε ψεκασμός περιέχει τη σωστή ποσότητα δραστικής ουσίας.

■ Κάλυμμα επιστομίου.

A. 2. Περιγραφή του inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται

Ο σχεδιασμός του inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται, είναι αντίστοιχος με αυτόν του inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο, που περιγράφεται παραπάνω. Αντιπροσωπευτικό δείγμα του inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται (**εικόνα 3**), αποτελεί το seretide inhaler, το οποίο περιέχει τον συνδυασμό σαλμετερόλης – φλουτικαζόνης.

Η διαφορά του inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται, από το inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο έγκειται στο γεγονός ότι το πρώτο φέρει:

- μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται από τη θήκη του και
- ενσωματωμένο μετρητή δόσεων, ο οποίος δεν αφαιρείται και η ένδειξή του δεν επιτρέπεται να τροποποιείται από τον χρήστη.

B. Χρήση και φροντίδα των inhalers

Τα inhalers είναι σχεδιασμένα για χρήση σε κάθετη θέση. Ο ασθενής κατά τη διάρκεια λήψης εισπνοής από το inhaler θα πρέπει να είναι όρθιος ή καθιστός.

B.1. Χρήση του inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο

B.1.α. Σειρά βημάτων για λήψη εισπνοών⁸

Προτού πάρετε εισπνοή από inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο:

1. Αφαιρέστε το κάλυμμα από το επιστόμιο του inhaler και ελέγξτε τη σωστή εφαρμογή του μεταλλικού δοχείου στην πλαστική του θήκη.
2. Εάν το inhaler έχει ξαναχρησιμοποιηθεί, ελέγξτε το εσωτερικό του επιστομίου για πιθανή ύπαρξη ξένων σωμάτων ή κρυσταλλωμένου φαρμάκου στο σημείο εξόδου του αερολύματος.
3. Πριν από κάθε εισπνοή, ανακινείστε πέντε φορές **έντονα** το inhaler.
4. Εάν είναι καινούργιο ή εάν δεν έχει χρησιμοποιη-

θεί επί μία εβδομάδα, ψεκάστε μία φορά στον αέρα (ενεργοποίηση).*

5. Κρατείστε το inhaler κάθετα, με το επιστόμιο προς τα κάτω και τον πυθμένα του μεταλλικού δοχείου προς τα επάνω.
6. Εκπνεύστε μακριά από το inhaler, ήρεμα και πλήρως. Μην εκπνέετε επάνω στο inhaler.
7. Τοποθετείστε το επιστόμιο του inhaler ανάμεσα στα χείλη και τα δόντια απαλά, επάνω από τη γλώσσα, χωρίς να το δαγκώνετε.
8. Σφραγίστε τα χείλη γύρω από το επιστόμιο του inhaler, έτσι ώστε να μην υπάρχει διαφυγή αέρα από το στόμα σας προς τα έξω.
9. Ανασηκώστε ελαφρά το κεφάλι προς τα επάνω, τόσο ώστε να ευθειασθεί ο λαιμός. Στη θέση αυτή, μεγάλο ποσοστό του εισπνεόμενου φαρμάκου φθάνει εύκολα στους πνεύμονες, έπειτα από σωστή εισπνοή. Διαφορετικά, η εισπνεόμενη δόση προσκρούει στην υπερώα, στην οποία και καθιζάνει, οπότε δεν είναι αποτελεσματική.
10. Κρατώντας το inhaler, με τον αντίχειρα κάτω από το επιστόμιο και αρχίζοντας να εισπνέετε αργά από το στόμα (σημαντικό), πιέζετε σταθερά προς τα κάτω τον πυθμένα του μεταλλικού δοχείου της συσκευής με τα άλλα δάχτυλα, ώστε να προκληθεί **ζωηρός ψεκασμός**, με τον οποίο απελευθερώνεται μία δόση του αερολύματος. Συνεχίστε να εισπνέετε από το στόμα σταθερά και βαθιά, με αργό ρυθμό, γεμίζοντας τους πνεύμονές σας με αέρα και φάρμακο.
11. Στο τέλος της εισπνοής αφαιρέστε το inhaler από το στόμα, διατηρώντας τα χείλη κλειστά, για να μη διαφεύγει μέρος της δόσης που έχει εισπνευσθεί.
12. Κρατείστε την αναπνοή σας επί δέκα δευτερόλεπτα, μετρώντας με τα δάχτυλά σας μέχρι το 10, ή επί όσο χρονικό διάστημα είναι εφικτό για εσάς, χωρίς να δυσκολεύεστε.
13. Εκπνεύστε ήρεμα κατά προτίμηση από τη μύτη, συνεχίζοντας να διατηρείτε τα χείλη κλειστά. Αν αυτό δεν είναι εφικτό, εκπνεύστε από το στόμα με **ήπιο τρόπο**, για να μην εξέλθει μέρος της δόσης που εισπνεύσατε.
14. Σε περίπτωση που απαιτείται και δεύτερη εισπνοή από το **ίδιο** φάρμακο, λάβετε την έπειτα από 30"-60" (δευτερόλεπτα), επαναλαμβάνοντας τα στάδια 4-12.

15. Για τη λήψη εισπνοών κορτικοστεροειδούς (flixotide) από το inhaler, επαναλάβετε τα βήματα 1-14.
16. Όταν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή συγχωρηγούνται με τα βρογχοδιασταλτικά (π.χ. aerolin), θα πρέπει να εισπνέονται έπειτα από παρέλευση 10 λεπτών από τη χορήγηση των βρογχοδιασταλτικών.
17. Μετά τη χρήση του inhaler τοποθετείτε πάντοτε το κάλυμμα στο επιστόμιο, πιέζοντάς το ελαφρά, για να μη διεισδύουν στη συσκευή σκόνη, χνούδια και υγρασία.

***Ενεργοποίηση:** Στην περίπτωση που το inhaler χρησιμοποιείται για πρώτη φορά ή εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί επί χρονικό διάστημα περίπου μιας εβδομάδας, ενδέχεται η δραστική ουσία, που περιέχεται στο μεταλλικό δοχείο, να έχει αποχωριστεί από τα άλλα συστατικά. Επιβάλλεται η εκ νέου ανάμειξη των συστατικών αυτών, η οποία επιτυγχάνεται με την έντονη ανακίνηση του inhaler, ακολουθούμενη από έναν ψεκασμό στον αέρα. Έτσι, η κάθε δόση περιέχει το σωστό μείγμα δραστικής ουσίας, προωθητικού αερίου και λοιπών ουσιών (priming). Εάν η ανακίνηση δεν είναι ιδιαίτερα έντονη, μπορεί να μην επιτευχθεί σωστά η ανάμειξη των συστατικών.

Με την ανακίνηση του inhaler αντιλαμβάνεσθε, επίσης, τον ήχο από το αναδευόμενο υγρό μίγμα φαρμάκου που περιέχεται στη συσκευή. Εάν ο ήχος αυτός δεν είναι αντιληπτός, η συσκευή είναι άδεια, οπότε δεν προκαλείται ψεκασμός. Εάν ο προκαλούμενος ψεκασμός δεν είναι ζωηρός, είτε δεν έχετε πιέσει σωστά τον πυθμένα του μεταλλικού δοχείου κατά τη στιγμή της εισπνοής, είτε η συσκευή είναι άδεια. Ο αδύναμος και χαμηλής έντασης ψεκασμός οφείλεται στο προωθητικό αέριο της συσκευής.

B.1.β. Σημαντικές συμβουλές^{8,9}

Οι συμβουλές που ακολουθούν δίνονται σε μεγάλα παιδιά, εφήβους και ενήλικες, από τους οποίους ακολουθούνται εύκολα. Όταν πρόκειται για παιδιά μικρής ηλικίας, δίνονται στους γονείς τους ή στα άτομα που τα συνοδεύουν. Θεωρείται απαραίτητη η επιτήρηση των παιδιών κατά τη λήψη εισπνεόμενων φαρμάκων. Ειδικότερα:

- Τα στάδια 10-13 δεν πρέπει να γίνονται βιαστικά.
- Προτού αρχίσετε τη συστηματική χρήση του inhaler, εξασκηθείτε μπροστά στον καθρέφτη. Εάν παρατηρήσετε διαφυγή του φαρμάκου από το άνω μέρος της συσκευής ή από τα πλάγια του στόματος, η χρήση που κάνετε δεν είναι σωστή. Εάν διαφεύγει φάρμακο από την κορυφή της



Εικόνα 5. Inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο (Aerolin inhaler)

συσκευής ή τα πλάγια του στόματος, επαναλάβετε τη διαδικασία από το βήμα 3.

- Αρχίστε να εισπνέετε αφού τοποθετήσετε το επιστόμιο του inhaler στο στόμα σας και πριν πιέσετε τον πυθμένα του μεταλλικού δοχείου.
- Διαβάζετε τις οδηγίες για την ενεργοποίηση της συσκευής, που αναγράφονται στο φύλλο οδηγιών, το οποίο συνοδεύει τη συσκευασία του φαρμάκου, έστω και εάν χρησιμοποιείτε το inhaler επί σειρά ετών.
- Κάθε inhaler έχει τις δικές του οδηγίες χρήσης και καθαρισμού.
- Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αν αντιμετωπίσετε δυσκολίες.

B.1.γ. Ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Η ημερομηνία λήξης του φαρμάκου, που περιέχεται σε inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο, αναγράφεται επάνω στο μεταλλικό δοχείο της συσκευής εισπνοών. Για να την ελέγξετε, αφαιρέστε το μεταλλικό δοχείο από την πλαστική του θήκη (**εικόνα 5**).

B.1.δ. Οδηγίες καθαρισμού για inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο

Η αγωγή με εισπνεόμενα φάρμακα είναι αποτελεσματικότερη, όταν ο ασθενής φροντίζει σωστά τη συσκευή που χρησιμοποιεί. Για την εξασφάλιση αποτελεσματικής λειτουργίας του inhaler και την προστασία από ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο απαιτείται έλεγχος και προσεκτικός καθαρισμός του. Για τον σκοπό αυτό:

1. Ελέγχετε τακτικά το εσωτερικό του επιστομίου για

ύπαρξη ξένων σωμάτων (υπολείμματα τροφής κ.λπ.), μετά την αφαίρεση του καλύματός του. Σκουπίστε το εξωτερικό και εσωτερικό τμήμα του επιστομίου με στεγνό χαρτομάντιλο ή μαλακό πανάκι. Εάν γύρω από τη μικρή οπή, από την οποία εξέρχεται το αερόλυμα, έχει σχηματιστεί λευκό, σκληρό υπόλειμμα, πρόκειται για φάρμακο, που έχει υποστεί κρυστάλλωση. Το κρυσταλλωμένο υπόλειμμα παρεμποδίζει την ελεύθερη δίοδο του αερολύματος από τους αεραγωγούς του inhaler κατά τον ψεκασμό, με συνέπεια να διέρχεται μειωμένη δόση φαρμάκου ή να μη διέρχεται φάρμακο. Απομακρύνετε το κρυσταλλωμένο αερόλυμα με στεγνό χαρτομάντιλο ή στεγνό μαλακό πανάκι. Μη χρησιμοποιείτε βελόνα ή άλλο αιχμηρό αντικείμενο. Ενδέχεται να καταστρέψετε τη συσκευή.

2. Αφαιρέστε με προσοχή το μεταλλικό δοχείο από την πλαστική θήκη. Παρατηρήστε εάν υπάρχει κρυσταλλωμένο υπόλειμμα φαρμάκου και στην οπή του μεταλλικού δοχείου, το οποίο θα πρέπει να αφαιρέσετε χρησιμοποιώντας στεγνό χαρτομάντιλο ή στεγνό μαλακό πανάκι.
3. Μη βρέχετε το μεταλλικό δοχείο.
4. Πλύνετε το καπάκι και την πλαστική θήκη εξωτερικά και εσωτερικά με τα δάχτυλά σας και χλιαρό τρεχούμενο νερό επί 30 δευτερόλεπτα. Μπορείτε, επίσης, να χρησιμοποιήσετε υγρό απορρυπαντικό πιάτων (όχι πλυντηρίου) ή και το διάλυμα που χρησιμοποιείτε για τον καθαρισμό των μπιμπερό, ξεπλύνοντας το με τρεχούμενο νερό.
5. Αποτινάξτε το υπερβολικό νερό από τα εξαρτήματα της συσκευής και αφήστε τα να στεγνώσουν στον αέρα. Μην τα σκουπίζετε. Εάν η διαδικασία αυτή γίνει το βράδυ, στεγνώνουν έως το πρωί.
6. Όταν στεγνώσει εντελώς η πλαστική θήκη, συναρμολογήστε πάλι το inhaler. Εξασφαλίστε τη σωστή εφαρμογή του μεταλλικού δοχείου στην πλαστική θήκη και καλύψτε το επιστόμιο με το στεγνό κάλυμμα, πιέζοντάς το ελαφρά για να εφαρμόσει στη θέση του.
7. Καθαρίζετε τη συσκευή μία φορά την εβδομάδα, ακολουθώντας πιστά τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ορισμένες συσκευές πρέπει να καθαρίζονται καθημερινά.

B.2. Inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται

Στην κατηγορία των inhalers με μεταλλικό δοχείο, το οποίο

δεν πρέπει να αφαιρείται, ανήκει το seretide inhaler. Περιέχει 120 δόσεις από τον συνδυασμό σαλμετερόλης και φλουτικαζόνης.

Πριν από την πρώτη χρήση του inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται, ελέγξτε εάν η συσκευή λειτουργεί, όπως συνιστάται και στο inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο. Μικρή διαφορά υπάρχει ως προς την έναρξη χρήσης (**ενεργοποίησης**) του inhaler με δοχείο που δεν πρέπει να αφαιρείται, τα βήματα της οποίας ακολουθούν.

Βήματα αρχικής ενεργοποίησης:

1. Αφαιρέστε το κάλυμμα του επιστομίου.
2. Κρατείστε το inhaler ανάμεσα στον δείκτη σας και το μέσο δάκτυλο.
3. Στρίψτε το επιστόμιο μακριά από εσάς, ανακινείστε έντονα πέντε φορές τη συσκευή και πιέστε τη βάση του μεταλλικού δοχείου ψεκάζοντας στον αέρα, για απελευθέρωση μίας δόσης.
4. Επαναλάβετε τους ψεκασμούς, ανακινώντας τη συσκευή πριν από κάθε πάτημα της βάσης του μεταλλικού δοχείου μέχρι ο μετρητής να δείξει 120. Με τη διαδικασία αυτή γίνεται **ενεργοποίηση** της συσκευής (priming).

Πριν από τη λήψη κάθε ψεκασμού ελέγχετε την ένδειξη του μετρητή δόσεων, ώστε να ενημερώνετε για τον αριθμό δόσεων, που απομένουν στη συσκευή.

Β.2.α. Σειρά βημάτων για λήψη εισπνοών⁸

Η σειρά βημάτων εισπνοών κατά τη χρήση inhaler με μεταλλικό δοχείο που δεν πρέπει να αφαιρείται ακολουθεί τις οδηγίες που αναγράφονται στο υποκεφάλαιο Β.1.α. «Σειρά βημάτων για λήψη εισπνοών» του κεφαλαίου Β.1. «Inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο».

Β.2.β. Σημαντικές συμβουλές

Οι συμβουλές, που δίδονται για το inhaler με αφαιρούμενο μεταλλικό δοχείο, ισχύουν και για το inhaler με μεταλλικό δοχείο το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται. Επιπλέον, στη δεύτερη περίπτωση:

- Μεριμνήστε για την προμήθεια νέας συσκευής, όταν στον μετρητή εμφανιστεί η ένδειξη 020. Όταν έχουν χρησιμοποιηθεί όλες οι δόσεις ο μετρητής δείχνει 000, οπότε η συσκευή πρέπει να αντικατασταθεί.
- Μην προσπαθήσετε να αλλάξετε την ένδειξη του μετρη-

τή ή να τον αποσπάσετε από τη συσκευή. Ο μετρητής είναι μόνιμα ενσωματωμένος σ' αυτήν και δεν υπάρχει δυνατότητα επαναρύθμισής του.

- Η ημερομηνία λήξης του προϊόντος αναγράφεται στο μεταλλικό δοχείο.

Β.2.γ. Οδηγίες καθαρισμού για inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται

Το inhaler με μεταλλικό δοχείο, το οποίο δεν πρέπει να αφαιρείται, θα πρέπει να καθαρίζεται τουλάχιστο μία φορά την εβδομάδα, για την εξασφάλιση αποτελεσματικής λειτουργίας και την προστασία του από ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών.

Για τον σκοπό αυτό ακολουθείστε τα βήματα, που περιγράφονται παρακάτω:

1. Αφαιρέστε το κάλυμμα του επιστομίου.
2. Μην προσπαθήσετε να αφαιρέσετε το μεταλλικό δοχείο του inhaler από την πλαστική του θήκη, γιατί δημιουργείται πρόβλημα στην αξιόπιστη αρίθμηση των δόσεων.
3. Ελέγχετε τακτικά το εσωτερικό του επιστομίου για ύπαρξη ξένων σωμάτων (υπολείμματα τροφής κ.λ.π.). Σκουπίστε το εσωτερικό και το εξωτερικό τμήμα του επιστομίου καθώς και εξωτερικά την πλαστική θήκη με στεγνό χαρτομάντιλο ή στεγνό μαλακό πανάκι.
4. Ελέγξτε εάν γύρω από τη μικρή οπή, από την οποία εξέρχεται το αερόλυμα υπάρχει λευκό, ξηρό υπόλειμμα. Αυτό οφείλεται σε φάρμακο, το οποίο έχει υποστεί κρυστάλλωση. Το κρυσταλλωμένο φάρμακο παρεμποδίζει την ελεύθερη δίοδο του αερολύματος από τους αεραγωγούς του inhaler κατά τον ψεκασμό, με συνέπεια να διέρχεται μειωμένη δόση φαρμάκου ή να μη διέρχεται καθόλου φάρμακο. Απομακρύνετε το κρυσταλλωμένο φάρμακο με στεγνό χαρτομάντιλο ή στεγνό μαλακό πανάκι. Μη χρησιμοποιείτε βελόνα ή άλλο αιχμηρό αντικείμενο, γιατί μπορεί να καταστρέψετε τη συσκευή.
5. Τοποθετήστε το κάλυμμα του επιστομίου με τη σωστή φορά στη θέση του πιέζοντάς το ελαφρά.
6. Μη βρέχετε τη συσκευή.

Γ. Πώς φυλάσσονται τα inhalers

1. Φυλάσσετε το inhaler σε ασφαλές μέρος, στο οποίο δεν μπορούν να φτάσουν παιδιά.
2. Μη φυλάσσετε το inhaler σε θερμοκρασία υψηλότερη των 25° C.

3. Μη διατηρείτε τα φάρμακά σας σε ερμάρια του λουτρού. Η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο.
4. Μη φυλάσσετε το inhaler σε κρύο μέρος, ψυγείο ή κατάψυξη. Η δραστηριότητα του αερολύματος, που βρίσκεται σε δοσιμετρική συσκευή υπό πίεση, μπορεί να μειωθεί όταν η συσκευή είναι κρύα.
5. Μη χρησιμοποιείτε το inhaler μετά την ημερομηνία λήξης, που αναγράφεται στο μεταλλικό δοχείο, καθώς και στην ετικέτα της συσκευασίας. Η ημερομηνία λήξης αντιστοιχεί στην τελευταία ημέρα του μήνα.
6. Το μεταλλικό δοχείο περιέχει υγρό υπό πίεση. Δεν πρέπει να τρυπηθεί, να σπάσει ή να καεί, ακόμα και όταν είναι άδειο.
7. Μην εκθέτετε τη συσκευή σε θερμοκρασία υψηλότερη των 50°C.

Δ. Συχνά λάθη κατά τη χρήση των inhalers¹⁰

Η εκπαίδευση του παιδιού, των γονέων του και όσων από μων το επιτηρούν αποτελεί τον θεμέλιο λίθο για την αντιμετώπιση του άσθματος. Όπως, όμως δυστυχώς, αποδεικνύεται, ποσοστό περίπου 80% των ασθενών δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν σωστά τα inhalers.

Τα λάθη που διαπιστώνονται συχνά είναι ότι ο ασθενής:

- Δεν αφαιρεί το προστατευτικό κάλυμμα του επιστομίου.
- Δεν κρατάει τη συσκευή σε όρθια θέση, όπως είναι το σωστό.
- Δεν ανακινεί τη συσκευή πριν από κάθε χρήση και δεν την ενεργοποιεί όταν χρειάζεται.
- Δε συγχρονίζει την εισπνοή του με τον ψεκασμό.
- Δεν κρατά την αναπνοή του για 10 sec μετά τη λήψη της εισπνοής.

Ε. Αριθμός και διάρκεια χορηγούμενων εισπνοών

Η διάρκεια και ο αριθμός των χορηγούμενων εισπνοών διαφέρουν ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη δραστική ουσία^{10,11}. Ειδικότερα η:

- Σαλβουταμόλη (Aerolin inhaler):

Χρησιμοποιείται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της οξείας φάσεως. Αποτελεί εκλεκτικό διεγέρτη των β2 αδρενεργικών υποδοχέων και προσφέρει βραχείας διάρκειας (4-6 ώρες) βρογχοδιαστολή με ταχεία έναρξη δράσης (5-10 λεπτά), όταν η απόφραξη των αεροφόρων οδών είναι αναστρέψιμη. Δεν πρέπει να χορηγείται μόνη της ως κύρια θεραπεία του άσθματος, παρά μόνο δοκιμαστικά για περι-

ορισμένο αριθμό εισπνοών επί 1-2 ημέρες. Πρέπει να συγχρηγείται με αντιφλεγμονώδες φάρμακο, όπως τα κορτικοστεροειδή, π.χ. φλουטיκαζόνη (flixotide), τα οποία δρουν θεραπευτικά κατά την αντιμετώπιση της φλεγμονής των βρόγχων.

Από πλευράς δοσολογίας, χορηγούνται δύο ψεκασμοί aerolin των 100mcg ανά δόση σε ενήλικες και παιδιά, 4-8 φορές την ημέρα, ανάλογα με τη βαρύτητα του παροξυσμού. Όταν ο παροξυσμός ελεγχθεί, γεγονός το οποίο επιτυγχάνεται μετά παρέλευση 10 ημερών περίπου, η χορήγηση της σαλβουταμόλης διακόπτεται.

■ Φλουטיκαζόνη (Flixotide inhaler):

Χορηγείται ως φάρμακο ελέγχου του άσθματος. Δυστυχώς, ποσοστό έως 50% των παιδιών και των ενηλίκων δεν συμμορφώνονται με τις οδηγίες του θεράποντος γιατρού για τη λήψη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Ο αριθμός των ψεκασμών της φλουτικαζόνης ανά δόση, καθώς και η συχνότητα των δόσεων 24ώρου εξατομικεύονται, με στόχο την σταθεροποίηση της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Όταν ο ασθενής σταθεροποιηθεί, διακόπτεται αρχικά η χορηγούμενη σαλβουταμόλη (aerolin) και συνεχίζεται η χορήγηση της φλουτικαζόνης για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, ανάλογα με την κρίση του θεράποντος γιατρού.

Σχετικά με τη συχνότητα χορήγησης εισπνοών από το Seretide inhaler, ακολουθούνται οι οδηγίες του θεράποντος γιατρού. Επισημαίνεται ότι ο αριθμός των χορηγούμενων δόσεων από το σκεύασμα αυτό, κατά τη διάρκεια του παροξυσμού, δεν πρέπει να υπερβαίνει τους τέσσερις ψεκασμούς το 24ωρο.

Συμπέρασμα

Τονίζεται ότι το άσθμα απαιτεί συστηματική ιατρική παρακολούθηση. Η ομαδική συνεργασία γιατρού, γονέων και παιδιού δρα ανακουφιστικά και θεραπευτικά στα πάσχοντα παιδιά, δεδομένου ότι έτσι:

- Αντιμετωπίζεται άμεσα και σωστά ο παροξυσμός.
- Επιτυγχάνεται ο έλεγχος του άσθματος.
- Επιτυγχάνεται η συμμετοχή του παιδιού σε οποιοδήποτε άθλημα επιθυμεί.

Ευχαριστίες

Ευχαριστίες απευθύνονται προς τον κύριο Αθανάσιο Καδίτη, παιδοπνευμονολόγο, επίκουρο καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών, για την παρέμβασή του ως προς την εναργέστερη απόδοση ορισμένων σημείων του άρθρου. ■

Inhaled medications for asthma treatment and their delivery devices

M. Chatzisymeon-Chatzivassileiadi, A. Platnaris, P. Panagiotopoulou-Gartagani

Asthma is estimated to be the most frequent chronic disease in childhood. The appropriate treatment for it includes inhaled drugs (short acting beta₂-agonists, long acting beta₂-agonists, corticosteroids, etc.), through certain devices that are distinguished as principal and supplementary. The doctor has a very important role in effective

treatment. He must choose the appropriate device for the patient and educate him or if he is a child, his parents as well, on the proper inhalation technique. In this article we describe the pressurized Meter Dose Inhaler (pMDI) or simply «Inhaler», which is the most commonly used device, by asthmatic patients.

KEY WORDS: Asthma, Inhalers, devices for inhaled drugs

1. Chiappori A, De Ferrari, Folli C, Mauri P, Riccio AM, Canonica GW. Biomarkers and severe asthma: a critically appraisal. Clin Mol Allergy 2015 Oct;
2. Beasley R., Semprini A., Mitchell E. Risk factors for asthma: is prevention possible? www.thelancet.com, vol. 386; Sept. 2015; 1075-1085.
3. GINA REPORT, Global strategy for asthma management and prevention. April 2015. www.ginasthma.com and ADMIT website (www.admit-inhalers.org).
4. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess RD, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldon GC, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines 2005. Chest; 127 (1): 335-371.
5. Ganderton D. Targeted delivery of inhaled drugs: Current challenges and future goals: 1999. Journal of Aerosol Medicine: 12 (suppl. 1): S 3-8.
6. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. RespirCare 2005; 50: 1177-1190.
7. Clark NM, Gong M, Schork MA, Kaciroti N, Evans D, Roloff D, Hurwith M, Maiman LT, Mellins RB. Long-term effects of asthma education for physicians on patient satisfaction, and use of health devices. 2000 European Respiratory Journal; 16 (1): 15-21.
8. Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία. Ελληνικές ομοφωνίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθματικού παροξυσμού και τη χρήση των συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων. Επιμέλεια έκδοσης Κ. Πρίφτη, Μ. Ανθρακόπουλος, 2011.
9. Mollimard M, Raherison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care 2003. Journal of Aerosol Medicine 16 (3): 249-254.
10. Goh AE, Tang JP, Ling H, Hoe TO, Chong NK, Moh CO, et al. Efficacy of metered-dose inhalers for children with acute asthma exacerbations. Pediatr. Pulmonol 2011; 46: 421-447.
11. Federico Larorini, Lorenzo Corbetla. Achieving asthma control, the key role of inhalers. Breath 2008, Vol. 5, No 2, 121-131.

Κυτταρική μελέτη της «ανοσολογικής υποαπαντητικότητας» σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και ασπληνία

Ιωάννα Παπαδάτου¹, Χριστίνα Πιπέρη², Αντώνης Καττάμης¹, Θεώνη Πετροπούλου¹, Μαρία Θεοδωρίδου¹, Βάνα Σπούλου¹

¹Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παίδων Η Αγία Σοφία» Θηβών και Λεβαδείας Γουδή, Αθήνα

²Τμήμα Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Οι πολλαπλοί εμβολιασμοί με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PPV23) έχουν συσχετισθεί με μειωμένη αντισωματική απάντηση σε επόμενο εμβολιασμό, πιθανώς μέσω εξάντλησης της δεξαμενής των αντιγονοειδικών Β μνημονικών λεμφοκυττάρων (BMK). Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των πολλαπλών PPV23s στην ανοσιακή μνήμη μέσω της μελέτης της κινητικής των BMK έπειτα από εμβολιασμό με το 13-δύναμο πνευμονιοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο (PCV13) σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και σπληνεκτομή.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Τριάντα επτά ασθενείς έλαβαν μία δόση PCV13. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει 1-4 δόσεις PPV23 στο παρελθόν και μία δόση PCV7 επτά χρόνια νωρίτερα. Τα αντιγονοειδικά IgG και IgM BMK και IgG αντισώματα έναντι των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων 3, 9V, 19A, 19F και 23F ανιχνεύθηκαν μέσω των μεθόδων ELISPOT και ELISA αντίστοιχα πριν 7 και 28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Πριν από τον εμβολιασμό όλοι οι

συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν ανιχνεύσιμα IgM και IgG BMK έναντι τουλάχιστον ενός από τους 5 ορότυπους που μελετήθηκαν. Έναν μήνα μετά το PCV13, τα IgG BMK αυξήθηκαν σημαντικά για όλους τους ορότυπους ($p \leq 0,001$ για τους 9V, 19F, 23F και 3 και $p = 0,018$ για τον 19A). Αντίθετα, τα IgM BMK δεν αυξήθηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς με ιστορικό περισσότερων από 2 PPV23s ανέπτυξαν χαμηλότερα IgG και IgM BMK σε σύγκριση με άτομα με ≤ 2 PPV23s για όλους τους ορότυπους που μελετήθηκαν (για PS 9V: $p = 0,029$), ενώ παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην αντισωματική απάντηση (για PS 19F: $p = 0,032$). Οι ασθενείς που είχαν λάβει PPV23 λιγότερο από 5 χρόνια πριν παρουσίασαν χαμηλότερα BMK σε σύγκριση με εκείνους που είχαν λάβει το πιο πρόσφατο PPV23 >5 χρόνια πριν για όλους τους ορότυπους (για PS 19F: $p = 0,045$) και παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην αντισωματική απάντηση (για PS 23F: $p = 0,023$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ανοσολογική υποαπαντητικότητα έπειτα από εμβολιασμό με PPV23, που έχει

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ιωάννα Παπαδάτου

Ειδικευόμενη παιδίατρος, Μονάδα Λοιμώξεων «Μακκά», Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Θηβών και Λεβαδείας, Γουδή, Αθήνα

Τηλ. εργαστηρίου: 210 7467620, 210 7709415

προηγουμένως εκφραστεί σε επίπεδο αντισωμάτων, αποδεικνύεται για πρώτη φορά σε κυτταρικό επίπεδο με τη μέτρηση ειδικών ΒΜΚ έναντι αντιγόνων του πνευμονιοκόκκου. Το ιστορικό πολλαπλών και πρόσφατων PPV23 εμβολιασμών σχετίζεται με εξασθένηση της ανοσολογικής μνήμης, πιθανώς μέσω εξάντλησης της δεξαμενής των Β μνημονικών κυττάρων από τα πολυσακχαριδικά αντιγόνα

του PPV23, τα οποία διεγείρουν τα ΒΜΚ προς τελική διαφοροποίηση προς πλασματοκύτταρα, χωρίς, όμως, να αναπληρώνουν τον βασικό πληθυσμό τους. Η κλινική σημασία της ανοσολογικής υποαπαντητικότητας δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, όμως ο χρόνος χορήγησης του PPV23 σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να επιλέγεται λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ευρήματα της μελέτης.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ανοσολογική υποαπαντητικότητα, πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο

Εισαγωγή

Η πνευμονιοκοκκική λοίμωξη αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με λειτουργική ή ανατομική ασπληνία¹ και η θνητότητα από πνευμονιοκοκκική σηψαιμία στα άτομα αυτά είναι εξαιρετικά υψηλή (70%)². Η συνύπαρξη αιματολογικών διαταραχών και ασπληνίας σχετίζεται με τα υψηλότερα ποσοστά σήψης ανάμεσα στο σπληνεκτομηθέντα πληθυσμό, με τα άτομα με μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία να παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά λοίμωξης (8,2% και 7,3%) και θνητότητας (5,1% και 4,8%)^{3,4}.

Οι διαταραχές της σπληνικής λειτουργίας οδηγούν σε εξασθένηση του ανοσολογικού συστήματος, καθώς ο σπλήνας παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη φυσική όσο και στην ειδική ανοσία. Στη φυσική ανοσία συμμετέχει με την παραγωγή ουσιών, όπως οψωνίνες (properdin, tuftsin), και στη δραστηριοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, που βοηθούν στην απομάκρυνση μικροβίων από την κυκλοφορία. Όπως είναι γνωστό, σε περιπτώσεις ασπληνίας τα συμπλέγματα αυτά αυξάνονται στην κυκλοφορία.

Στην ειδική άμυνα ο σπλήνας συμμετέχει με την παραγωγή αντισωμάτων IgM και IgG έναντι πολυσακχαριδικών αντιγόνων. Επί σπληνεκτομής η αναγνώριση των πολυσακχαριδικών αντιγόνων, η παραγωγή IgM αντισωμάτων στα αρχικά στάδια της λοίμωξης και η απομάκρυνση μη οψωνινοποιημένων μικροβίων είναι προβληματικές, με αποτέλεσμα την εμφάνιση θανατηφόρου σηψαιμίας ή σοβαρών λοιμώξεων².

Δύο τύποι εμβολίων πνευμονιοκοκκικών είναι σήμερα σε χρήση: Το 23-δύναμο απλό πολυσακχαριδικό εμ-

βόλιο πνευμονιοκόκκου (PPV23), το οποίο επάγει μια θυμο-ανεξάρτητη, αποκλειστικά χυμική ανοσολογική απόκριση και τα συζευγμένα πολυσακχαριδικά εμβόλια (PCV), όπου η σύζευξη των διάφορων πνευμονοκοκκικών πολυσακχαριτών (PS) με μια πρωτεΐνη φορέα επάγει μια θυμο-εξαρτώμενη ανοσολογική απόκριση⁷. Τα συζευγμένα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια (PCVs) που είναι διαθέσιμα σήμερα περιλαμβάνουν ένα 10-δύναμο (PCV10) και ένα 13-δύναμο (PCV13) σκεύασμα, το οποίο περιέχει έξι επιπλέον ορότυπους από το παλαιότερο 7-δύναμο εμβόλιο (PCV7, Prevnar, Pfizer).

Από το 1984, το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PPV23) χρησιμοποιούνταν για την προστασία των σπληνεκτομηθέντων ενηλίκων κατά της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου (Invasive Pneumococcal Disease, IPD)⁵ και, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και σπληνεκτομή λάμβαναν μία δόση PPV23 κάθε 5 έτη.

Μελέτες που αμφισβητούσαν την αποτελεσματικότητα του PPV23 σε ασθενείς υψηλού κινδύνου⁶ όπως και η έλλειψη ικανότητας του εμβολίου να επάγει ανοσολογική μνήμη οδήγησαν πρόσφατα σε αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών σε σχέση με τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιοκόκκου των ατόμων με ασπληνία.

Από τον Οκτώβριο του 2012, συνιστάται ένα συνδυαστικό εμβολιαστικό σχήμα για την προστασία των ασθενών υψηλού κινδύνου έναντι της διεισδυτικής λοίμωξης από πνευμονιοκόκκο που περιλαμβάνει κατ' αρχάς εμβολιασμό με μία δόση PCV13 ακολουθούμενη από μία δόση PPV23 και μία επαναληπτική δόση PPV23 πέντε χρόνια αργότερα.

Όμως, σύμφωνα με προηγούμενες ερευνητικές μελέτες μας, όπως και άλλων ερευνητικών ομάδων στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ, τα πολυσακχαριδικά εμβόλια (PPV23) φαίνεται να επηρεάζουν μακροπρόθεσμα αρνητικά την ικανότητα αυτών των ασθενών να αναπτύσσουν και να διατηρούν ανοσολογική μνήμη πνευμονιόκοκκου^{11, 20, 25, 26}.

Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία ως «Ανοσολογική Υποαπαντητικότητα» ή Immunological Hyporesponsiveness. Η ανοσολογική υποαπαντητικότητα συνίσταται στην ανικανότητα του εμβολιαζόμενου ατόμου να αναπτύξει ανοσιακή απάντηση (επίπεδο ειδικών αντισωμάτων) στον επαναληπτικό εμβολιασμό μεγαλύτερη ή ίση με εκείνη που αναπτύχθηκε κατά τον αρχικό εμβολιασμό.

Η υποαπαντητικότητα περιγράφηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του '90 έπειτα από εμβολιασμό με πολυσακχαριδικά εμβόλια κατά του μηνιγγοτιδόκοκκου. Έκτοτε, διάφορες μελέτες έδειξαν το ίδιο φαινόμενο έπειτα από εμβολιασμό με πολυσακχαρίτη πνευμονιόκοκκου^{11, 20, 25, 26}. Οι πολλαπλοί εμβολιασμοί με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PPV23) έχουν συσχετισθεί με μειωμένη αντισωματική απάντηση σε επόμενο εμβολιασμό, πιθανώς μέσω εξάντλησης της δεξαμενής των Β μνημονικών κυττάρων από τα πολυσακχαριδικά αντιγόνα του PPV23, τα οποία διεγείρουν τα BMK προς τελική διαφοροποίηση προς πλασματοκύτταρα, χωρίς όμως να αναπληρώνουν τον βασικό πληθυσμό τους. Παρά το γεγονός ότι η κλινική σημασία της ανοσολογικής υποαπαντητικότητας δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, η μειωμένη *in vitro* ανοσιακή απάντηση θα μπορούσε να συνεπάγεται μειωμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου και αποτυχία προστασίας των ευπαθών ατόμων από τον πνευμονιόκοκκο.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση σε κυτταρικό επίπεδο της επίδρασης των προηγούμενων PPV23 σε ασθενείς με πολλαπλούς εμβολιασμούς, συγκριτικά με αυτούς που δεν είχαν εμβολιαστεί, και για τους σκοπούς της μελέτης η ανάπτυξη της μεθόδου ανίχνευσης Β μνημονικών κυττάρων ELISpot.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αναμένεται να συμβάλουν στην κατανόηση της δημιουργίας και διατήρησης της κυτταρικής ανοσολογικής μνήμης και να χρησιμο-

ποιηθούν για τη διαμόρφωση των εμβολιαστικών σχημάτων σε ασθενείς με συγγενείς αιμοσφαιρινοπάθειες και ασπληνία, με σκοπό την αποτελεσματικότερη πρόφylaξη από βακτηριακές λοιμώξεις.

Υλικό και μέθοδος

4.1. Ασθενείς της μελέτης και σχεδιασμός

Τριάντα επτά ενήλικες (20 άνδρες) με β-μεσογειακή αναιμία και ασπληνία ηλικίας μεταξύ 20 και 48 ετών συμμετείχαν στη μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς της Μονάδας Συγγενών Αιμοσφαιρινοπαθειών του νοσοκομείου μας. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει μία δόση του 7-δύναμου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (PCV7) και διαφορετικό αριθμό δόσεων PPV23s στο παρελθόν που κυμαίνονταν από μηδέν (η = 2), ένα (η = 10), δύο (η = 15), τρεις (η = 7) ή τέσσερα (η = 2). Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η χορήγηση εμβολίου ή υπεράνοσου γ σφαιρίνης κατά τους προηγούμενους έξι μήνες και η τεκμηριωμένη αναφυλακτική αντίδραση σε προηγούμενο εμβολιασμό με PCV.

4.2. Σχήμα εμβολιασμού - αιμοληψίες

Όλοι οι ασθενείς εμβολιάστηκαν με μία δόση του νέου 13-δύναμου συζευγμένου με την τοξίνη της διφθερίτιδας CRM197 πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (PCV13, Prevenar13, Pfizer-Wyeth, USA). Υπενθυμίζεται ότι το PCV13 περιέχει τους ορότυπους 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, οι οποίοι εμπεριέχονται και στο προηγούμενο 7-δύναμο σκεύασμα Prevenar7, καθώς και έξι επιπλέον ορότυπους: 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A. Ελήφθησαν δείγματα αίματος αμέσως πριν (ημέρα 0, H0), σε 7 (ημέρα 7, H7) και σε 28 ημέρες (ημέρα 28, H28HHHηηηη) μετά τον εμβολιασμό για την ανίχνευση των αντιγονοειδικών αντισωμάτων και Β κυττάρων μνήμης (BMK).

4.3 Απομόνωση μονοπύρηνων κυττάρων και ορού από το ολικό περιφερικό αίμα

Ελήφθησαν δέκα ml αίματος σε ηπαρινισμένο σωληνάριο, απ' όπου απομονώθηκαν μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMCs) με διαχωριστική φυγοκέντρηση, πλύθηκαν και καταψύχθηκαν (-270° C) σε πυκνότητα 107 PBMCs / ml με 10% DMSO (Sigma, USAHellas) και Fetal Bovine Serum (FBS, Invitrogen, USA) μέχρι να αναλυθούν με την κυτταρική μέθοδο ELISpot.

Επιπλέον δύο ml αίματος πάρθηκαν σε απλά σωληνάκια, απ' όπου απομονώθηκε ορός και αποθηκεύθηκε στους -20ο C μέχρι την ανάλυσή του με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA.

4.4. Ανίχνευση των B κυττάρων μνήμης με την ανοσο-ενζυμική μέθοδο ELISpot

Κατεψυγμένα λεμφοκύτταρα αποψύχθηκαν ταχέως στους 37° C, πλύθηκαν, μετρήθηκαν και επαναιωρήθηκαν σε RPMI με 10% FBS. Τα ολικά και αντιγονοειδικά IgG και IgM B μνημονικά κύτταρα (BMK) ποσοτικοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας δοκιμασία ELISPOT έπειτα από την πενήνθημερη κυτταρική καλλιέργεια. Πλάκες 96 οπών (Millipore MAHA, S4510, Ireland) επικαλύφθηκαν με μονοκλωνικό IgG ή IgM αντισώματα ή πολυσακχαριδικά αντιγόνα του πνευμονιοκόκκου (ορότυποι 3, 9V, 19A, 19F και 23F). Πλυμένα B κύτταρα στρώθηκαν σε 105 κύτταρα / φρεάτιο σε πλάκες ELISPOT που είχαν προηγουμένως επωαστεί με 10% FBS. Έπειτα από 18 ώρες επώασης, τα κύτταρα πλύθηκαν και οι πλάκες επώαστηκαν με HRP-IgG (1:1.000) ή HRP-IgM (1:5.000) επί δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθως στα φρεάτια προστέθηκε χρώμα TrueBlue (KLP, Insight Biotech, USA). Στην πλάκα εμφανίστηκαν μπλε κουκίδες (spot), καθεμία από τις οποίες αντιπροσωπεύει ένα ειδικό B μνημονικό κύτταρο. Τα spots μετρήθηκαν με το αυτοματοποιημένο σύστημα AID ELISPOT Reader, Germany. Τα BMK υπολογίστηκαν ως ο αριθμός των BMK/10⁵ καλλιεργημένων μονοκυττάρων (σχήμα 4).

4.5. Ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA

Η ανίχνευση των IgG πνευμονιοκοκκικών αντισωμάτων έναντι των επιλεγμένων οροτύπων έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA, σύμφωνα με το πρότυπο του WHO, ενώ κατά την παρούσα μελέτη αναπτύχθηκε στο εργαστήριό μας μέθοδος ανίχνευσης IgM αντισωμάτων.

4.6. Στατιστική ανάλυση

Η κανονική κατανομή των συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκε με την εφαρμογή της μη-παραμετρικής δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov. Οι τιμές των B μνημονικών κυττάρων ήταν κανονικά κατανεμημένες και παρουσιάζονται ως μέσες τιμές, ενώ για τους τίτλους αντισωμάτων έγινε λογαριθμική μετατροπή, αλλά μη μετασχηματισμένες τι-

μές παρουσιάζονται ως περιγραφικά δεδομένα. Η στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων έγινε δεκτή σε μία τιμή $P < 0,05$. Η ανάλυση έγινε με τη χρήση SPSS (έκδοση 18.0, PASW SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) για τα Windows XP (Microsoft Corp).

4.7. Ενημέρωση και γραπτή συγκατάθεση των ασθενών

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου μας. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν προφορικά και γραπτά για τους σκοπούς και τις υποχρεώσεις της μελέτης από τους θεράποντες ιατρούς τους και έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή στο παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο.

Αποτελέσματα

5.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά και ανεπιθύμητες ενέργειες

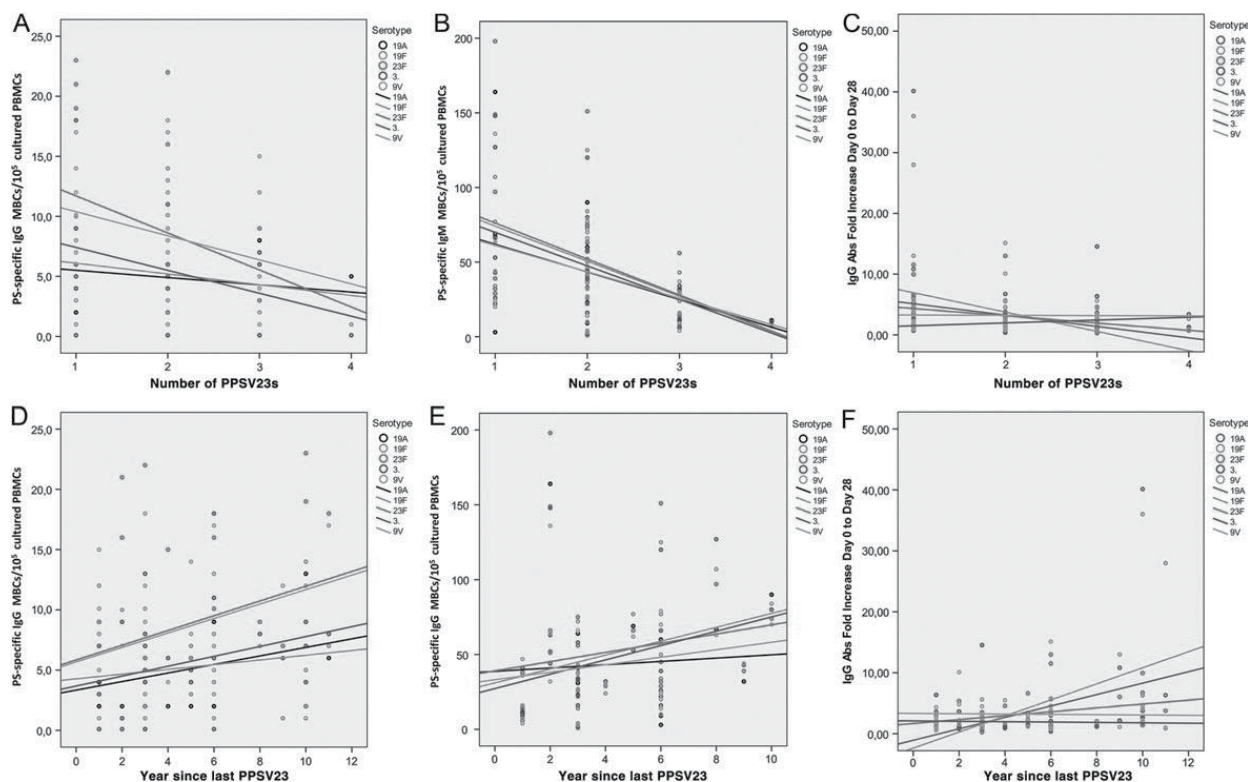
Συνολικά επεξεργάστηκαν 117 δείγματα για τις κυτταρικές μελέτες και 78 δείγματα για τις αντισωματικές μελέτες. Ο εμβολιασμός των ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία και ασπληνία με μία δόση PCV13 θεωρήθηκε ασφαλής, καθώς δεν σημειώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ελαφρές ανεπιθύμητες ενέργειες (δεκατική πυρετική κίνηση, τοπική ερυθρότητα και τοπικό άλγος) σημειώθηκαν σε έξι από τους τριάντα εννέα ασθενείς.

5.2 Η κινητική των B μνημονικών κυττάρων μετά τον εμβολιασμό με PCV13

Πριν από τον εμβολιασμό, όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν ανιχνεύσιμα IgM και IgG BMK έναντι τουλάχιστον ενός από τους πέντε ορότυπους που μελετήθηκαν. Έναν μήνα μετά το PCV13, τα IgG BMK αυξήθηκαν σημαντικά για όλους τους ορότυπους ($p \leq 0,001$ για τους 9V, 19F, 23F και 3 και $p = 0,018$ για τον 19A). Αντίθετα, τα IgM BMK δεν αυξήθηκαν σημαντικά.

5.3 Η κινητική των αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό με PCV13

Οι τίτλοι των αντιγονοειδικών IgG αντισωμάτων ήταν υψηλοί πριν από τον εμβολιασμό και αυξήθηκαν σημαντικά έναν μήνα μετά το PCV13 για όλους τους ορότυπους που μελετήθηκαν ($p = 0,014$ για τον 3 και $p \leq 0,001$ για τους 19A, 9V, 19F και 23F).



Εικόνα 5.1: Τα IgG και IgM BMK και τα IgG αντισώματα πριν και μετά τον εμβολιασμό με μία δόση PPV23. A-C: σε σχέση με τον αριθμό των δόσεων του PPV23 που ελήφθησαν στο παρελθόν και D-F: σε σχέση με τον χρόνο (έτη) που έχει περάσει από το πιο πρόσφατο PPV23 (Spearman Coefficient).

5.4. Επίδραση του ιστορικού πολλαπλών εμβολιασμών με PPV23 στην κυτταρική ανοσιακή απάντηση στο PCV13

Η διερεύνηση των επιπτώσεων των προηγούμενων PPSV23s στη B μνημονική κυτταρική απάντηση, αλλά και στην αντισωματική απάντηση σε μία δόση PCV13 ανέδειξε σταθερές συσχετίσεις για όλους τους ορότυπους που μελετήθηκαν.

Σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των δόσεων PPV23 που ελήφθησαν στο παρελθόν και στην ανοσιακή απάντηση στο PCV13 (Εικόνα 3.1 A-C).

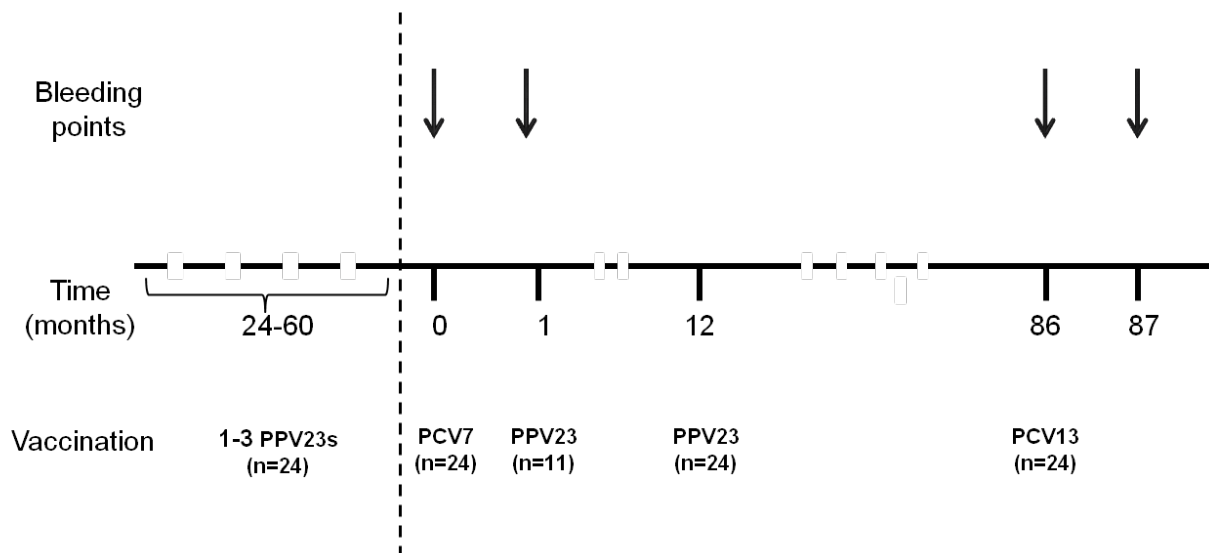
Συγκεκριμένα, τα IgG BMK την ημέρα 28 συσχετίζονται **ισχυρά** ($P < .05$) αρνητικά με τον αριθμό των προηγούμενων PPSV23s για τον ορότυπο 23F ($r = -0,36$) και τα IgM BMK για τους ορότυπους 19F ($R = -0,47$), 23F ($r = -0,45$) και 3 ($r = -0,47$). Η αύξηση των IgG αντισωμάτων από την ημέρα 0 έως την ημέρα 28 (Fold Increase) σχε-

τίστηκε αρνητικά με τον αριθμό των PPSV23s για τους ορότυπους 19F ($r = -0,40$) και 23F ($r = -0,38$).

5.5. Επίπτωση του χρονικού διαστήματος από το τελευταίο PPV23 στην κυτταρική ανοσιακή απάντηση στο PCV13

Επιπλέον, σημειώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στον χρόνο που έχει παρέλθει από την τελευταία δόση PPV23 και στην ανοσιακή απάντηση στο PCV13 (Εικόνα 3.1 D-F). Συγκεκριμένα, τα IgM BMK την ημέρα 28 συσχετίζονται **ισχυρά** ($P < .05$) θετικά με τον χρόνο από το τελευταίο PPV23 για τον ορότυπο 19F ($r = 0,33$, Spearman Coefficient).

Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν για τα IgG και IgM BMK και τα IgG αντισώματα για το υπόλοιπο των ορότυπων που μελετήθηκαν, αν και οι συσχετίσεις δεν έφτασαν τη στατιστική σημαντικότητα (Εικόνα 5.1).



Εικόνα 5.2: Χρονοδιάγραμμα των εμβολιασμών έναντι του πνευμονιοκόκκου για 24 ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και σπληνεκτομή που συμμετείχαν και σε προηγούμενη μελέτη ανοσογονικότητας 7 έτη (86 μήνες) νωρίτερα από την παρούσα μελέτη.

5.6. Διάρκεια της ανοσολογικής υποαπαντητικότητας για τουλάχιστον 7 έτη

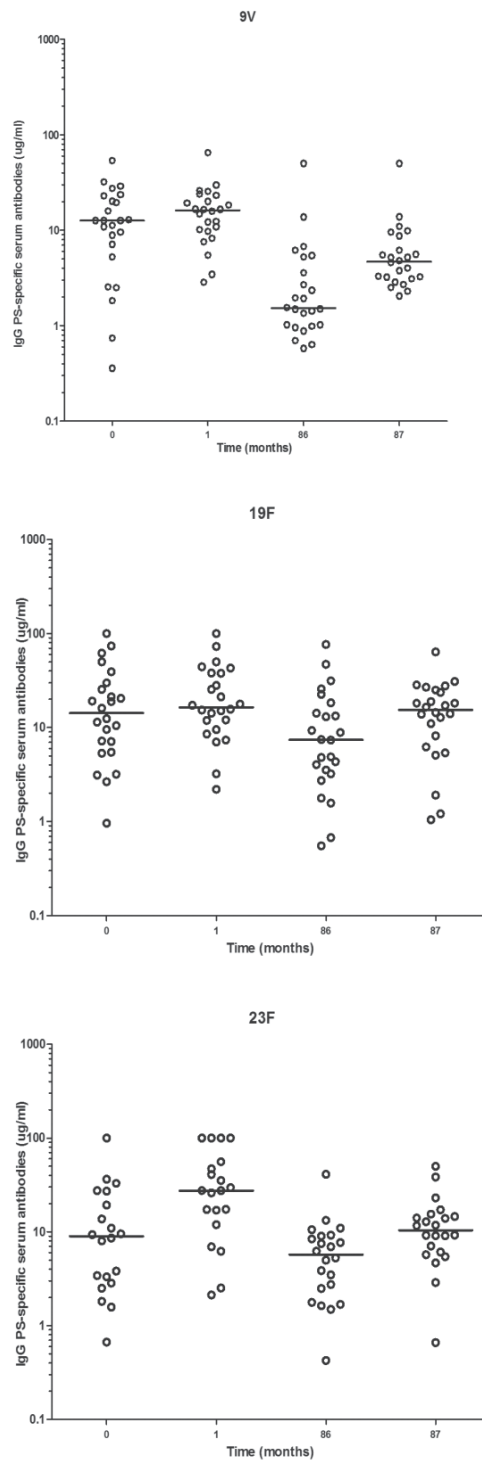
Μια υποομάδα του πληθυσμού της μελέτης (24 άτομα, 11 άνδρες, μέση ηλικία 36 έτη) είχε συμμετάσχει σε μια προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου μας επτά χρόνια νωρίτερα. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν λάβει μία δόση του PCV7 και δείγματα ορού είχαν υποβληθεί σε έλεγχο για αντισώματα κατά των πνευμονιοκόκκικων οροτύπων του εμβολίου 9V, 19F και 23F με ELISA πριν και έναν μήνα μετά τον εμβολιασμό. Αυτά τα δεδομένα συγκρίθηκαν με μετρήσεις αντισωμάτων μας για τους κοινούς ορότυπους στις δύο μελέτες.

Η ακολουθία των εμβολιασμών γι' αυτή την υποομάδα φαίνεται στην **εικόνα 5.2**. Οι τίτλοι αντισωμάτων πριν από τον εμβολιασμό με το PCV13 το 2010 ήταν χαμηλότεροι από εκείνους πριν από τον εμβολιασμό με το PCV7 το 2003 για τους τρεις ορότυπους που μελετήθηκαν: Για τους ορότυπους 9V, 23F και 19F ήταν 2.16vs9.23μg/ml ($p < 0,001$), 4.76vs7.91μg/ml και 6.98vs13.7μg/ml, αντίστοιχα. Έναν μήνα μετά το PCV13, οι τίτλοι των αντισωμάτων ήταν χαμηλότεροι από αυτούς έναν μήνα μετά το PCV7: 5.12vs13.95μg/ml ($p < 0,001$), 9.68vs25.36μg/ml ($p = 0,026$) και 11.86vs9.68μg/ml ($p = 0,124$) για τους ορότυπους 9V, 23F και 19F, αντίστοιχα (**Εικόνα 5.3**).

Συζήτηση

Το παρόν ερευνητικό έργο μελετά για πρώτη φορά σε κυτταρικό επίπεδο την επαγωγή ανοσολογικής υποαπαντητικότητας από το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.

Οι κύριες δεξαμενές των B κυττάρων μνήμης είναι οι λεμφοκύτταρα και ο σπλήνας, ενώ μικρότερα κλάσματα βρίσκονται στο μυελό των οστών και κυκλοφορούν μέσω του αίματος^{13,14}. Σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς, ο πληθυσμός των BMK μεταβάλλεται τόσο στον αριθμό όσο και στην κατανομή. Αν και ο αριθμός των B λεμφοκυττάρων έχει βρεθεί ότι παραμένει συνολικά αμετάβλητος, ο ολικός αριθμός των BMK και των IgM BMK είναι σημαντικά χαμηλότερος σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς¹⁵. Η μείωση των IgM BMK σε σπληνεκτομή θα μπορούσε να αποδοθεί στην απώλεια του λεμφικού ιστού της σπληνικής περιφερικής ζώνης, η οποία έχει προταθεί ως η κύρια πηγή των κυκλοφορούντων των IgM BMK¹⁶. Έχει βρεθεί ότι η απώλεια των IgM BMK συμβαίνει κατά τη διάρκεια των πρώτων 100-150 ημερών μετά τη χειρουργική επέμβαση και το πλήθος των IgM BMK παραμένει σταθερό έκτοτε¹⁵. Παρά τις παραπάνω σημαντικές μεταβολές του ανοσολογικού προφίλ μετά τη σπληνεκτομή, δεν έχει δειχθεί ότι οδη-



Εικόνα 5.3 : Κινητική των αντιγονοειδικών IgG αντισωμάτων για τους ορότυπους πνευμονιόκοκκου 9V, 1 9F και 23F σε 24 ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και ασπληνία που παρακολουθήθηκαν για 7 χρόνια. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, οι ασθενείς είχαν λάβει μία ή δύο δόσεις PCV7, μία ή δύο δόσεις PPV23 και μία δόση PCV13 στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης.

γούν σε μειωμένες αντισωματικές αποκρίσεις στον εμβολιασμό¹⁷, αν και τα αντισώματα έχουν βρεθεί να μειώνονται πιο γρήγορα απ' ό,τι στους υγιείς¹⁸.

Στην παρούσα μελέτη, στοχεύσαμε στην ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση των Β κυττάρων μνήμης, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία ELISPOT. Ο ανοσοφαινότυπος των κυττάρων που ανιχνεύονται με τη συγκεκριμένη μέθοδο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Crotty et al., χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής. Βρέθηκε ότι μόνο τα αντιγονοειδικά Β λεμφοκύτταρα με τον φαινότυπο CD27, τον χαρακτηριστικό φαινότυπο των Β κυττάρων μνήμης, παρήγαγε spots στην πλάκα ELISPOT έπειτα από καλλιέργεια πέντε ημερών των συνολικών PBMC με CrG, SAC και μιτογόνο Pokeweed¹⁹.

Επομένως, τα BMK που προσδιορίστηκαν σε αυτή τη μελέτη προέρχονται από κύτταρα του IgM + IgD + CD19 + CD20 + CD27 + (IgM κύτταρα μνήμης) και των IgM-IgD-CD19 + CD20 + CD27 + (IgG κύτταρα μνήμης) ανοσοφαινοτύπου.

Πριν από την ανοσοποίηση με PCV13, όλοι οι ασθενείς είχαν ανιχνεύσιμα BMK για τους ορότυπους που είναι κοινοί στο PCV7 και το PCV13, καθώς για τους ορότυπους που περιλαμβάνονται μόνο στο PCV13. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν λάβει μία δόση PCV7 επτά χρόνια νωρίτερα και διαφορετικό αριθμό PPV23 στο παρελθόν. Η ύπαρξη BMK κατά των οροτύπων του PCV7 θα μπορούσε να αποδοθεί στον εμβολιασμό με PCV7 επτά χρόνια νωρίτερα. Τα συζευγμένα εμβόλια είναι γνωστό ότι επάγουν θυμο-εξαρτώμενες ανοσολογικές απαντήσεις και εγκαθιστούν ανοσολογική μνήμη σε παιδιά^{9,10}. Επιπλέον, οι Clutterbuck et al απέδειξαν πρόσφατα ότι το PCV7 επάγει τη δημιουργία αντιγονο-ειδικών BMK σε μια ομάδα ηλικιωμένων ενηλίκων²¹. Η ανίχνευση BMK έναντι των οροτύπων που δεν περιλαμβάνονται στο προηγούμενο PCV7 (ορότυποι 3 και 19A) πριν από τον εμβολιασμό με το PCV13 θα μπορούσε να αποδοθεί σε δημιουργία ανοσολογικής μνήμης από αποικισμό του ρινοφάρυγγα ή φυσική πνευμονιοκοκκική λοίμωξη.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι τα BMK αυξήθηκαν σημαντικά έναν μήνα μετά τον εμβολιασμό στην IgG, αλλά όχι στην IgM υποτάξη. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα IgM και IgG Β κύτταρα μνήμης έχουν εγγενώς διαφορετικές λειτουργίες και ρόλους²². Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι τα IgG BMK διαφοροποιούνται τα-

χέως σε πλασματοκύτταρα κατά τη διάρκεια μιας δευτερογενούς απόκρισης, ενώ τα IgM BMK έχουν βραδύτερο ρυθμό διαφοροποίησης και είναι λιγότερο πιθανό να συμμετέχουν σε μια δευτερογενή απόκριση^{23,24}. Συνεπώς, είναι πιθανό ότι IgM Β κύτταρα μνήμης είναι σημαντικά για τη διατήρηση της κυτταρικής ανοσολογικής μνήμης, ενώ IgG Β κύτταρα μνήμης είναι η πρώτη γραμμή της δευτερογενούς απόκρισης. Δεν είναι ακόμη σαφές κατά πόσον αυτοί οι πληθυσμοί των Β λεμφοκυττάρων στα ποντίκια είναι ισοδύναμοι με τα αντίστοιχα Β κύτταρα μνήμης του ανθρώπου²² -και το θέμα αυτό αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω μελέτης. Η αύξηση των IgG BMK μετά την ανοσοποίηση με PCV13 σε σπληνεκτομηθέντες νεαρούς ενήλικες στη μελέτη δείχνει ότι το εμβόλιο επάγει θυμο-εξαρτώμενη απόκριση σε αυτή την ομάδα και, επομένως, τα συζευγμένα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια μπορεί να έχουν ένα ανοσολογικό πλεονέκτημα έναντι του PPV23 για την προστασία των ενηλίκων με ασπληνία έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου.

Αντίθετα, το PPV23 προκαλεί αποκλειστικά χυμική ανοσολογική απάντηση και, επομένως, η προστασία του εμβολίου είναι περιορισμένης χρονικής διάρκειας και απαιτούνται επανεμβολιασμοί για τη διατήρηση κυκλοφορούντων αντισωμάτων πάνω από το προστατευτικό όριο. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η επαναλαμβανόμενη χρήση του PPV23 επάγει μειωμένες αντισωματικές αποκρίσεις σε μετέπειτα πνευμονιοκοκκικούς εμβολιασμούς είτε με PCV είτε με PPV23^{25,26}.

Σε αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι οι προηγούμενοι εμβολιασμοί με PPV23 έχουν μια σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη των αντιγονοειδικών Β κυττάρων μνήμης σε απάντηση στον εμβολιασμό με PCV13. Τα άτομα που είχαν ιστορικό πολλαπλών ή και πρόσφατων εμβολιασμών με PPV23 είχαν σταθερά χαμηλότερους τίτλους BMK έναν μήνα μετά τον εμβολιασμό με PCV13 από τους ασθενείς με λιγότερα/παλαιότερα PPV23s, για όλους τους ορότυπους που μελετήθηκαν.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετοί μηχανισμοί, μόνοι ή σε συνέργεια, ως υπεύθυνοι γι' αυτό το ανοσολογικό φαινόμενο^{27,28}. Τα πολυσακχαριδικά αντιγόνα του πνευμονιοκόκκου επάγουν θυμο-ανεξάρτητη ανοσολογική απόκριση, διεγείροντας τα Β κύτταρα προς τελική διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρα, χωρίς συγχρόνως να αναπληρώνουν τη δεξαμενή των Β κύτ-

ταρων μνήμης, οδηγώντας έτσι σε συνολική εξάντληση της ανοσολογικής μνήμης και επομένως τελικά σε εξασθένηση της ανοσιακής απόκρισης σε εκ νέου έκθεση στο ίδιο αντιγόνο. Επίσης, εικάζεται ότι μεγάλες ποσότητες των κυκλοφορούντων αντιγόνων μπορούν να συνδέονται διαρκώς με αδιαφοροποίητα (naïve) Β κύτταρα και να εξουδετερώνουν τα ειδικά αντισώματα, με αποτέλεσμα μακράς διάρκειας υποαπαντητικότητα. Επιπλέον, αναφέρεται ως ανοσοκατασταλτικός μηχανισμός που συσχετίζεται με την υποαπαντητικότητα η παραγωγή της ανοσοκατασταλτικής κυτταροκίνης IL-10 από τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) έπειτα από επαφή με πολυσακχαριδικά αντογόνα.

Επίσης, η εξάντληση της δεξαμενής των ΒΜΚ μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερο αριθμό των κυκλοφορούντων ΒΜΚ που είναι διαθέσιμα για να ανταποκριθούν σε επακόλουθες δόσεις του πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, όπως φαίνεται στη μελέτη αυτή. Η ανάπτυξη νέων ΒΜΚ από το PCV13 δυνητικά μπορεί να ξεπεράσει την υποαπαντητικότητα, με την αναπλήρωση της δεξαμενής των ΒΜΚ, ώστε να ανταποκριθούν στις μετέπειτα αντιγονικές προκλήσεις.

Ανεξάρτητα από τον υποκείμενο μηχανισμό, οι επαναλαμβανόμενοι εμβολιασμοί με PPV23 οδηγούν σε μειωμένη ανοσολογική απόκριση σε μετέπειτα εμβολιασμό και αυτό μπορεί εν μέρει να ερμηνεύσει την περιορισμένη αποτελεσματικότητα και τη μικρή διάρκεια ανοσίας που σχετίζεται με αυτό το εμβόλιο σε άτομα υψηλού κινδύνου⁶.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το μέγεθος της υποαπόκρισης φαίνεται να σχετίζεται με τον ορότυπο, τον αριθμό των δόσεων και τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των διαδοχικών εμβολιασμών. Οι ορότυποι του πνευμονιοκόκκου διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τις ανοσολογικές τους ιδιότητες, όπως η θυμοεξάρτηση και η ανοσογονικότητα. Έχει βρεθεί ότι η υποαπαντητικότητα είναι πιο έντονη για κάποιους ορότυπους (εδώ 9V και 19F) απ' ό,τι σε άλλους⁸. Επιπλέον, φάνηκε ότι οι πολλαπλοί εμβολιασμοί με PPV23s (>2) οδηγούν σε μεγαλύτερη εξασθένηση των αντιγονοειδικών ΒΜΚ και των αντισωμάτων, γεγονός που αναδεικνύει τη δοσο-εξαρτώμενη φύση της υποαπαντητικότητας. Τέλος, φάνηκε ότι μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα ανάμεσα στους εμβολιασμούς οδηγούν σε βελτιωμένη κυτταρική και χυμική ανοσοαπόκριση σε επόμενο εμβολιασμό. Το εύρημα αυτό δι-

καιολογείται πιθανώς λόγω μείωσης των κυκλοφορούντων αντιγόνων με τον χρόνο και την επαναφόρτιση της δεξαμενής των ΒΜΚ μέσω της φορέας και της φυσικής λοίμωξης²⁹. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι σύμφωνα με τις παρατηρήσεις άλλων ερευνητικών ομάδων, καθώς οι μελέτες με μικρά διαστήματα μεταξύ του PPV23 και του επόμενου εμβολιασμού έδειξαν σημαντική υποαπαντητικότητα^{25,26}, ενώ σε άλλες μελέτες με μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μεταξύ των εμβολιασμών, η αντισωματική απάντηση δεν βρέθηκε σημαντικά επηρεασμένη³⁰.

Η κλινική σημασία της υποαπαντητικότητας σε άτομα υψηλού κινδύνου δεν έχει διευκρινιστεί. Ωστόσο, υπάρχουν ευρήματα που υποδεικνύουν όχι μόνο εξασθενημένη προστασία, αλλά, πιθανώς, και αυξημένο κίνδυνο για διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο σε άτομα με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια, λόγω της χρήσης του PPV23. Αυξημένη επίπτωση πνευμονίας καταγράφηκε σε μελέτη στην Ουγκάντα ανάμεσα σε HIV οροθετικούς ασθενείς που είχαν λάβει PPV23 σε σύγκριση με μη εμβολιασμένα άτομα.

Συμπερασματικά, με αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι το PCV13 επάγει την παραγωγή ειδικών Β μνημονικών κυττάρων σε άτομα με β-μεσογειακή αναιμία και σπληνεκτομή και πως προηγούμενη χορήγηση PPV23 έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ισχύος της ανοσολογικής απάντησης στον εμβολιασμό. Η ανοσολογική υποαπαντητικότητα που επάγεται από το πολυσακχαριδικό εμβόλιο PPV23 είναι ένα δοσο- και χρονο-εξαρτώμενο φαινόμενο.

Η μελέτη αποδεικνύει την εμπλοκή της κυτταρικής ανοσίας στην υποαπαντητικότητα από PPV23, υποδηλώνοντας ότι τα ελεύθερα πολυσακχαριδικά αντιγόνα που περιέχονται στο PPV23 οδηγούν στην εξάντληση της δεξαμενής των ΒΜΚ. Παρόλο που η υποαπαντητικότητα μέχρι σήμερα είναι μόνο εργαστηριακό εύρημα, πιθανότατα συνδέεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα και διάρκεια προστασίας του εμβολίου, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Με τη διαθεσιμότητα των νέων πολυδύναμων συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων, η δυνατότητα βελτίωσης της προστασίας κατά της πνευμονιοκοκκικής νόσου σε ενήλικες με σπληνική δυσλειτουργία πρέπει να διερευνηθεί με μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες αποτελεσματικότητας.■

The phenomenon of immunological hyporesponsiveness in asplenic adults with β -thalassemia major: A study of B memory cells

Ioanna Papadatou¹, Christina Piperi², Antonis Kattamis¹,
Theoni Petropoulou¹, Maria Theodoridou¹ & Vana Spoulou¹

¹ First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens

²Department of Biological Chemistry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

AIM: Immunological hyporesponsiveness associated with repeated doses of pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) has been attributed to the depletion of serotype-specific memory B-cell pool and has been demonstrated by reduced antibody responses. The aim of this study is to investigate the impact of repeated PPV23s on memory B cell (MBC) responses to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in asplenic β -thalassemics.

METHODS: Thirty seven asplenic β -thalassemics were vaccinated with PCV13. All patients had received 1-4 PPV23s in the past and 1 PCV7 7 years earlier. Subjects were stratified in groups according to number and timing of past PPV23 immunizations. Serotype (PS)-specific IgG MBCs and PS-specific IgG antibodies were quantified at baseline, 7 and 28 days post-PCV13 to serotypes 3, 9V, 19A, 19F and 23F by ELISpot and ELISA respectively.

RESULTS: Prior to vaccination, all study participants had detectable IgM and IgG MBCs against at least 1 of 5 serotypes tested. One month post-PCV13 IgG MBCs increased significantly for all serotypes tested ($p \leq 0.001$ for 9V, 19F, 23F and 3 and $p = 0.018$ for

19A). Interestingly, IgM MBCs numbers did not rise significantly post-PCV13. Patients with >2 PPV23s had consistently lower PS-specific MBC response compared to subjects with ≤ 2 PPV23s for all serotypes studied (for PS 9V $p = 0.029$) and similar results were observed in antibodies post-PCV13 (for PS 19F $p = 0.032$). Patients with <5 years since their last PPV23 had consistently lower PS-specific MBC response compared to subjects with >5 years interval for all serotypes studied (for PS 19F $p = 0.045$) and similar results were observed in antibody response (for PS 23F $p = 0.023$).

CONCLUSIONS: PPV23-related hyporesponsiveness is demonstrated for the first time using both cellular and serological assays. Repeated PPV23s are associated with attenuated B memory cell response, suggesting depletion of the B memory cell pool by polysaccharide antigens, which stimulate but not replenish B memory cells. Although the clinical significance of hyporesponsiveness remains unclear, timing of PPV23 immunisation should be selected with caution, taking into account the study findings.

KEY WORDS: Immune response, Pneumococcal Vaccine

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Oct;23(4):740-80.
2. Shatz DV. Vaccination considerations in the asplenic patient. *Expert Rev Vaccines* 2005;4:27-34.
3. Melles DC, de Marie S (2004) Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: an update. *Neth J Med* 62 (2):45-52
4. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect.* 2001 Oct;43(3):182-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Sep 3;59(34):1102-6.
6. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009 Jan 6;180(1):48-58.
7. Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2011 Mar;10(3):307-22.
8. Orthopoulos GV, Theodoridou MC, Ladis VA, Tsousis DK, Spoulou VI. The effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on immunological priming induced by the 7-valent conjugate vaccine in asplenic subjects with beta-thalassemia. *Vaccine* 2009;27(3):350-4
9. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis.* 1992 Jun;165 Suppl 1:S49-52.
10. de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, Baker SA, Razmpour A, Emini EA, Fernsten PD, Gruber WC, Lockhart S, Burkhardt O, Welte T, Lode HM. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1015-
11. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Elvin L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine.* 2006 Apr 12;24 Suppl 2:S2-79-80.
12. Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-11):1-18.
13. Paramithiotis E, Cooper MD. Memory B lymphocytes migrate to bone marrow in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jan 7;94(1):208-12.
14. Mamani-Matsuda M, Cosma A, Weller S, Faili A, Staib C, Garçon L, Hermine O, Beyne-Rauzy O, Fieschi C, Pers JO, Arakelyan N, Varet B, Sauvanet A, Berger A, Paye F, Andrieu JM, Michel M, Godeau B, Buffet P, Reynaud CA, Weill JC. The human spleen is a major reservoir for long-lived vaccinia virus-specific memory B cells. *Blood.* 2008 May 1;111(9):4653-9.
15. Cameron PU, Jones P, Gorniak M, Dunster K, Paul E, Lewin S, Woolley I, Spelman D. Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *PLoS One.* 2011;6(8):e23164.
16. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, et al. (2003) Human immunoglobulin M memory B cells controlling Streptococcus pneumoniae infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 197: 939-45
17. Wasserstrom H, Bussell J, Lim LC-L, Cunningham-Rundles C (2008) Memory B cells and pneumococcal antibody after splenectomy. *J Immunol* 181: 3684-3689.
18. Hazlewood M, Kumararatne DS. The spleen? Who needs it anyway? *Clin Exp Immunol.* 1992 Sep;89(3):327-9.
19. Crotty S, Aubert RD, Glidewell J, Ahmed R. Tracking human antigen-specific memory B cells: a sensitive and generalized ELISPOT system. *J Immunol Methods.* 2004 Mar;286(1-2):111-22.

20. Moens L, Wuyts M, Meyts I, De Boeck K, Bossuyt X. Human memory B lymphocyte subsets fulfill distinct roles in the anti-polysaccharide and anti-protein immune response. *J Immunol*. 2008 Oct 15;181(8):5306-12.
21. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, Angus B, Peto TE, Beverley PC, Mant D, Pollard AJ. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis*. 2012 May 1;205(9):1408-16.
22. Good-Jacobson KL, Tarlinton DM. Multiple routes to B-cell memory. *Int Immunol*. 2012 Jul;24(7):403-8.
23. Dogan I, Bertocci B, Vilmont V, et al. 2009. Multiple layers of B cell memory with different effector functions. *Nat. Immunol*. 10:1292.
24. Pape K. A., Taylor J. J., Maul R.W., Gearhart P. J. and Jenkins M. K. 2011. Different B cell populations mediate early and late memory during an endogenous immune response. *Science* 331:1203
25. Russell FM, Carapetis JR, Balloch A, Licciardi PV, Jenney AW, Tikoduadua L, Waqatakirewa L, Pryor J, Nelson J, Byrnes GB, Cheung YB, Tang ML, Mulholland EK. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2010;28(19):3341-9.
26. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, Angus B, Peto TE, Beverley PC, Mant D, Pollard AJ. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 2011;52(6):736-42.
27. McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG: Antigen-specific memory B cell development. *Annu Rev Immunol* 2005, 23:487-513
28. Meltzer U, Goldblatt D. Pneumococcal polysaccharides interact with human dendritic cells. *Infect. Immun.* 2006;74(3):1890-5.
29. Macallan DC, Wallace DL, Zhang Y, Ghattas H, Asquith B, de Lara C, Worth A, Panayiotakopoulos G, Griffin GE, Tough DF, Beverley PC. B-cell kinetics in humans: rapid turnover of peripheral blood memory cells. *Blood*. 2005 May 1;105(9):3633-40.
30. Hammitt LL, Bulkow LR, Singleton RJ, Nuorti JP, Hummel KB, Miernyk KM, Zanis C, Whaley M, Romero-Steiner S, Butler JC, Rudolph K, Hennessey TW. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine*. 2011 Mar 9;29(12):2287-95.

Η ανάπτυξη της Θεωρίας του Νου σε άτομα με ΔΑΦ. Πιλοτική μελέτη

Ασήμης Βαρβέρης¹, Χριστίνα Κ. Συριοπούλου Δελλή², Αλεξάνδρα Γέροντα³,

¹Φιλολόγος, ειδικός παιδαγωγός, Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Τμήμα Εκπαιδευτικής και Κοινωνικής Πολιτικής

²Επίκουρη καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Τμήμα Εκπαιδευτικής και Κοινωνικής Πολιτικής

³Ψυχολόγος, Msc Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες (δυσλεξία), οικογενειακή θεραπεύτρια

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα έρευνα διερεύνησε την ισχύ της Θεωρίας του Νου (ΘτΝ) σε άτομα με Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ). Εννέα παιδιά με ΔΑΦ και δεκαοκτώ παιδιά τυπικής ανάπτυξης (ΤΑ) συμμετείχαν στην έρευνα. Ως εργαλεία αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκαν τρία σενάρια εσφαλμένης πεποίθησης 1ου επιπέδου, τρία σε-

νάρια εσφαλμένης πεποίθησης 2ου επιπέδου και δύο σενάρια Εσφαλμένου Βήματος (FauxPas). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα παιδιά με ΔΑΦ φαίνεται να υστερούν στην ανάπτυξη της ΘτΝ. Ωστόσο, το φαινόμενο δεν είναι καθολικό, καθώς υπήρχαν άτομα που πέρασαν με επιτυχία όλες τις δοκιμασίες.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Θεωρία του Νου, Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος, παιδιά

Εισαγωγή

Από τότε που ο αυτισμός περιγράφηκε ως σύνδρομο^{1,2} έχουν προταθεί πολλές ερμηνείες για τη φύση και τα κλινικά σημεία του συνδρόμου. Ως ορισμό χρησιμοποιούμε αυτόν που δίνεται από το εκάστοτε Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο. Το ζήτημα της εγκυρότητας, της καταλληλότητας, καθώς και η δυσκολία διάκρισης ορισμένων διαγνώσεων στο φάσμα του αυτισμού οδήγησαν τους ειδικούς στη σύνταξη του DSM V³ με αρκετές αλλαγές σε σχέση με το προηγούμενο DSM IV⁴. Παρά τις αλλαγές, τα βασικά χαρακτηριστικά της διαταραχής παραμένουν τα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και την κοινωνική αλληλεπίδραση και οι περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες³.

Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι περίπου στο 1% του πληθυσμού και επηρεάζει περισσότε-

ρο τους άντρες από τις γυναίκες³. Επίσης, τα άτομα με αυτισμό καθυστερούν στην ανάπτυξη της γλώσσας, ενώ πολλές φορές υπάρχει συν - νοσηρότητα με νοητική αναπηρία, ΔΕΠ-Υ και ψυχιατρικά κλινικά σημεία³. Η αιτιολογία του αυτισμού δεν έχει ακόμη ανακαλυφθεί, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι πολλοί παράγοντες μπορεί να ευθύνονται, όπως γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όταν οι γονείς αποκτούν το παιδί σε προχωρημένη ηλικία και η έκθεση του βρέφους σε βαλπροϊκό οξύ³. Γενετικοί παράγοντες σε ποσοστό που κυμαίνεται από 37% έως 90%³ και τα γενετικά και μεταβολικά σύνδρομα⁵, όπως το σύνδρομο του εύθραυστου Χ. Ακόμη, η έρευνα έχει δείξει ότι μπορεί να υπάρχει συσχέτιση με περιγεννητικούς και εξωγενείς παράγοντες⁶, όπως η ισχιακή προβολή, η περίδεση ομφάλιου λώρου, η αιμορραγία της μητέρας, συγγενείς ανωμαλίες, νευροανατομικοί παράγοντες⁷, όπως η μεγαλοεγκεφαλία και

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ασήμης Βαρβέρης, E-mail: asimis.varveris@gmail.com, Χριστίνα Συριοπούλου, Τηλ. 6938704339, E-mail: csyriop@gmail.com

αποκλίσεις στην κυτταροαρχιτεκτονική οργάνωση σε μετωπιαίο και βρεγματοκροταφικό λοβό, παρεγκεφαλίδα και υποφλοιώδεις μεταιχμιακές δομές και ανοσολογικοί παράγοντες⁸, δηλαδή τα παιδιά με ΔΑΦ διεγείρουν μαστοκύτταρα εγκεφάλου σε καταστάσεις stress, με αποτέλεσμα τοπική αλλεργία και νευροτοξικότητα.

Πέρα, όμως, από την πιθανή αιτιολογία του συνδρόμου, η προσπάθεια των ερευνητών να αποκαλύψουν και να ερμηνεύσουν με ακρίβεια τους μηχανισμούς που υποβόσκουν πίσω από τα ελλείμματα των ατόμων με αυτισμό στον κοινωνικό και επικοινωνιακό τομέα, τους οδήγησε στη διατύπωση διάφορων θεωριών. Μία από αυτές είναι η Θεωρία του Νου (ΘτΝ).

Θεωρία του Νου

Η ΘτΝ αποτελεί την ικανότητα του ατόμου να αποδίδει νοητικές καταστάσεις, όπως πεποιθήσεις, προθέσεις, επιθυμίες, προσποίηση, γνώση για τον εαυτό και τους άλλους και την ικανότητα να κατανοεί ότι οι άλλοι μπορεί να έχουν διαφορετικές πεποιθήσεις, επιθυμίες και προθέσεις από το ίδιο⁹. Η ανάπτυξή της είναι σπουδαίας σημασίας, διότι οι άνθρωποι διαρκώς προσπαθούν να συμπεράνουν τη συναισθηματική και νοητική κατάσταση των άλλων ανθρώπων, καθώς βοηθά στην αυτο-οργάνωση και αυτορρύθμιση, αλλά και στη διαχείριση της συμπεριφοράς των άλλων, ενώ η μειωμένη ανάπτυξή της δυσχεραίνει την κατανόηση του κοινωνικού κόσμου και την επιλογή της σωστής συμπεριφοράς ή στρατηγικής στις κοινωνικές συνδιαλλαγές^{10,11}. Θεωρήθηκε ως η κύρια αιτία που οδηγούσε τα άτομα με ΔΑΦ σε αποτυχία στις κοινωνικές συνδιαλλαγές και για το γεγονός πως δεν μπορούσαν να κατανοήσουν τον κοινωνικό κόσμο¹².

Πολλοί ερευνητές χρησιμοποιώντας δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης 1ου και 2ου επιπέδου υποστήριξαν ότι τα παιδιά με ΔΑΦ υστερούν στη ΘτΝ, απέναντι σε παιδιά τυπικής ανάπτυξης (ΤΑ), σε παιδιά με νοητική αναπηρία (ΝΑ)^{13,14} και με ειδική γλωσσική διαταραχή^{15,16}.

Έκτοτε, σχεδιάστηκαν διάφορες δοκιμασίες που διερευνούν την ικανότητα της ΘτΝ^{16,17,18,19,20,21,22,23,24,25} και τα ευρήματα των ερευνών που συμπεριέλαβαν άτομα με ΔΑΦ συνηγορούσαν ότι τα άτομα αυτά δεν αναπτύσσουν ή υστερούν στην ανάπτυξη της ΘτΝ. Ωστόσο, σε όλες τις έρευνες υπήρχε πάντα ένα μικρό ποσοστό ατόμων με ΔΑΦ που περνούσε με επιτυχία τις δοκιμασίες.

Ο Bowler²⁶ έδειξε πως η ιδέα της καθυστερημένης ανάπτυξης ή του ελλείμματος της ΘτΝ δεν γενικεύεται σε όλο τον πληθυσμό ατόμων με ΔΑΦ, ενώ και οι Ozonoff et al.²⁷ απέδειξαν πως υπάρχουν άτομα με ΔΑΦ με πολύ καλή επίδοση στις δοκιμασίες αυτές. Πέρα από αυτό, η αποτυχία στις δοκιμασίες της ΘτΝ δεν μπορούσε να αιτιολογήσει πλήρως όλα τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της διαταραχής. Οι έρευνες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα, παρόλο που έχουν οδηγήσει σε σημαντικές γνώσεις, δεν έχουν ακόμη καταφέρει να παράσχουν μια πλήρη περιγραφή της διαταραχής που να ερμηνεύει και να εξηγεί καθολικά όλα τα κλινικά σημεία και τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Χρειάζεται ακόμη πολλή έρευνα προκειμένου να επιτευχθεί αυτό.

Μεθοδολογία

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνηθούν οι διαφορές στις συγκεκριμένες τρεις δοκιμασίες που εξετάζουν τη ΘτΝ, αν και κατά πόσο τα άτομα με ΔΑΦ αποκλίνουν από άτομα ΤΑ ίδιας ηλικίας. Επίσης, θα διερευνηθούν τυχόν συσχετίσεις με τις ανεξάρτητες μεταβλητές ηλικία, λεκτική και μη λεκτική ικανότητα και, τέλος, θα διερευνηθεί η επίδραση της διαταραχής του αυτιστικού φάσματος στις δοκιμασίες της ΘτΝ.

Στην έρευνα συμμετείχαν 27 παιδιά, 9 παιδιά με ΔΑΦ (8 αγόρια) και 18 παιδιά ΤΑ (16 αγόρια) αντιστοιχισμένα ως προς την ηλικία και το φύλο. Η ομάδα με ΔΑΦ είχε μέσο όρο ηλικίας 140,44 μήνες (ΤΑ = 30,10, εύρος = 100-185) και η ομάδα ΤΑ είχε μέσο όρο ηλικίας 141,44 μήνες (ΤΑ = 29,96, εύρος = 105-187). Όλα τα παιδιά με ΔΑΦ είχαν διάγνωση για αυτισμό ή σύνδρομο Asperger, σύμφωνα με το DSM IV. Άτομα με παιδική αποδιοργανωτική διαταραχή ή διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή μη προσδιοριζόμενη αλλιώς δεν γίνονταν δεκτά, λόγω της αμφισβήτησης που δέχτηκαν αυτές οι διαγνώσεις από το DSM V. Επίσης, όλα τα παιδιά θα έπρεπε να έχουν σκορ ίσο ή μεγαλύτερο από 11 στο λεξιλόγιο και στον σχεδιασμό πεδίου (Block Design) του WISCIII Greek edition²⁸, ώστε να αποφευχθεί αποτυχία στις δοκιμασίες λόγω χαμηλής λεκτικής και μη λεκτικής ικανότητας. Η συλλογή του δείγματος πραγματοποιήθηκε κατόπιν αναζήτησης συμμετεχόντων στο ευρύτερο οικείο, οικογενειακό και κοινωνικό περιβάλλον του ερευνητή. Κάθε παιδί με ΔΑΦ αντιστοιχίστηκε με δύο παιδιά ΤΑ ίδιου φύλου και ίδιας ηλικίας. Από την ομάδα με ΔΑΦ, έξι παιδιά ήταν μαθη-

τές Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης και τρία παιδιά μαθητές Δευτεροβάθμιας, ενώ από την ομάδα ΤΑ, δώδεκα παιδιά ήταν μαθητές Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης και έξι παιδιά μαθητές Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης.

Εργαλεία συλλογής δεδομένων

Γενικές δοκιμασίες

Χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες λεξιλόγιο και σχεδιασμός πεδίου του ελληνικού WISC III²⁸ ως δείκτες της λεκτικής και μη λεκτικής ικανότητας, αντίστοιχα. Αυτές οι δύο δοκιμασίες παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση²⁹ με το συνολικό σκορ νοημοσύνης του WISC και έχουν χρησιμοποιηθεί μαζί ως συντομευμένη έκδοση του WISC σε αρκετές έρευνες^{30, 31}.

Λεξιλόγιο (Vocabulary): Δοκιμασία του ελληνικού WISC III²⁸. Διαβάζουμε τριάντα λέξεις στο παιδί, μία κάθε φορά, και ζητάμε να δώσει τον ορισμό τους ή να τις περιγράψει. Άριστα αποτελεί το 60.

Σχεδιασμός πεδίου (Block Design): Δοκιμασία του ελληνικού WISC III²⁸. Δίνονται στα παιδιά 4 - 9 κύβοι που στις δύο πλευρές είναι κόκκινοι, στις άλλες δύο λευκοί και στις άλλες δύο μισοί κόκκινοι - μισοί λευκοί. Το παιδί καλείται να αναπαραγάγει σχέδια που επιδεικνύονται, χρησιμοποιώντας τους χρωματιστούς κύβους, όσο το δυνατόν πιο γρήγορα. Άριστα αποτελεί το 69.

Δοκιμασίες για τη Θεωρία του Νου

Τα παιδιά παρακολουθούν, σε έναν υπολογιστή, οκτώ ιστορίες εσφαλμένης πεποίθησης, διάρκειας 30"-120" το καθένα. Τρία σενάρια εσφαλμένης πεποίθησης πρώτου επιπέδου (first - order), τρία σενάρια δεύτερου επιπέδου (second - order) και δύο σενάρια δοκιμασίας εσφαλμένου βήματος (Fauxpas test) τροποποιημένα από την έρευνα των Baron - Cohen et al.²³ Για τη δημιουργία των σεναρίων χρησιμοποιήθηκαν πλαστικές και χάρτινες φιγούρες και αντικείμενα, καθώς και μία κάμερα SonyCyber - shot. Οι υποθέσεις των σεναρίων περιγράφονται αναλυτικά στο παράρτημα, καθώς και οι πηγές από τις οποίες αντλήθηκαν.

Στα σενάρια εσφαλμένης πεποίθησης πρώτου και δεύτερου επιπέδου τίθενται τρεις ερωτήσεις. Μία ερώτηση μνήμης, μία ερώτηση ελέγχου και μία ερώτηση εσφαλμένης πεποίθησης. Για κάθε σωστή απάντηση, στην ερώτηση εσφαλμένης πεποίθησης, δίνεται ένας βαθμός.

Στα σενάρια **εσφαλμένου βήματος (FauxPas)** τίθενται τέσσερις ερωτήσεις. Η πρώτη ερώτηση εσφαλμένου βήματος (FauxPas) αξιολογεί την ικανότητα του παιδιού να διακρίνει την ύπαρξη μιας φράσης που δεν έπρεπε να ειπωθεί και έφερε κάποιον άλλο σε δύσκολη θέση. Η δεύτερη επιβεβαιώνει ότι αναγνώρισε τη σωστή πρόταση. Η τρίτη ήταν ερώτηση ελέγχου και η τέταρτη ερώτηση εσφαλμένης πεποίθησης. Δίνεται ένας βαθμός μόνο αν το παιδί απαντήσει σωστά σε όλες τις ερωτήσεις. Αν απαντήσει αρνητικά στην πρώτη ερώτηση, δεν τίθενται οι υπόλοιπες ερωτήσεις. Σε αυτά τα δύο σενάρια δεν υπάρχουν ερωτήσεις μνήμης.

Συνολικά, το άριστα για τις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης είναι το 8, για τις ερωτήσεις κατανόησης άριστα είναι το 8, ενώ για τις ερωτήσεις μνήμης το 6. Πριν από την παρακολούθηση των δοκιμασιών, προηγήθηκε σενάριο για εξοικείωση.

Πειραματική διαδικασία

Οι δοκιμασίες, διάρκειας περίπου 30 λεπτών, διενεργήθηκαν στο σπίτι των συμμετεχόντων. Αρχικά, οι ερευνητές ενημέρωναν τους γονείς για τη φύση της έρευνας και έπειτα από τη συναίνεσή τους διενεργούνταν οι δοκιμασίες σε ένα ήσυχο δωμάτιο από τον ερευνητή και μία ψυχολόγο πιστοποιημένη στη χρήση νοομετρικών κλιμάκων. Για τη διενέργεια των δοκιμασιών χρησιμοποιήθηκαν οι προαναφερθείσες δοκιμασίες και ένας φορητός υπολογιστής Hewlett Packard 2140 για την παρακολούθηση των σεναρίων της ΘΤΝ. Τα παιδιά ξεκινούσαν με τις δοκιμασίες λεξιλογίου (Vocabulary) και σχεδιασμού πεδίου (Block Design) και κατόπιν ακολουθούσαν τα σενάρια της ΘΤΝ.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS.

Αποτελέσματα

Γενικοί δείκτες

Στον **Πίνακα 1** φαίνεται ότι οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την ηλικία. Στη δοκιμασία μη λεκτικής νοημοσύνης, τα άτομα ΤΑ είχαν υψηλότερο σκορ από τα άτομα με ΔΑΦ, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά τους τόσο στον παραμετρικό έλεγχο t-test ($t = 1.475$, $df = 25$, $p = .153$) όσο και στον

Πίνακας 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΗΛΙΚΙΑ, ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΠΕΔΙΟΥ

Μεταβλητές	Ομάδες ΔΑΦ (N = 9)	Τυπικής Ανάπτυξης (N = 18)
Ηλικία (μήνες)		
M.O.	140,44	141,44
T.A.	30,10	29,96
Εύρος	100 - 185	105 - 187
Λεξιλόγιο (Α.β: 60)		
M.O.	23,44*	32,17
T.A.	9,369	7,641
Εύρος	11 - 36	20 - 47
Σχεδιασμός πεδίου (Α.β: 69)		
M.O.	37,56	44,67
T.A.	13,333	11,01
Εύρος	20 - 60	26 - 63
*p< .05 (twotailed), Α.β. = Ανώτατος βαθμός		

μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney U ($z = 1.338$, $p = .181$).

Ωστόσο, τα άτομα με ΔΑΦ έχουν στατιστικά χαμηλότερη επίδοση στο λεξιλόγιο από τα παιδιά ΤΑ ($t = -2.595$, $df = 25$, $p = .016$) τόσο στον έλεγχο t-test όσο και στον μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney U ($z = -2.188$, $p = .029$). Ουσιαστικά, τα αποτελέσματα του ενός ελέγχου υποστηρίζουν τα αποτελέσματα του άλλου. Το εύρημα αυτό συνάδει με το γεγονός ότι τα άτομα με ΔΑΦ υστερούν στη γλωσσική ανάπτυξη σε σχέση με παιδιά ΤΑ αντίστοιχης ηλικίας^{3,32}.

Αποτελέσματα Θεωρίας του Νου

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται τα αποτελέσματα των δύο ομάδων για τη Θεωρία του Νου. Τα άτομα με ΔΑΦ έχουν χαμηλότερη επίδοση σε όλες τις δοκιμασίες της ΘτΝ από τα παιδιά ΤΑ. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική στο 1ο επίπεδο ($t = -2.828$, $df = 8.000$, $p = .022$),

Πίνακας 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΩΡΙΑΣ ΤΟΥ ΝΟΥ

Μεταβλητές	Ομάδες ΔΑΦ (N = 9)	Τυπικής Ανάπτυξης (N = 18)
ΘτΝ 1ο επίπεδο		
(Α.β: 3)	2.33*	3.00
M.O.	.707	.00
ΤΑ.	1-3	3
Εύρος		
ΘτΝ 2ο επίπεδο		
(Α.β: 3)	1.44	2.50
M.O.	1.509	.514
ΤΑ	0-3	2-3
Εύρος		
ΘτΝ Εσφαλμένο Βήμα		
(Α.β: 2)	1.44	1.83
M.O.	.726	.383
ΤΑ	0-2	1-2
Εύρος		
ΘτΝ Συνολικό		
Σκορ (Α.β: 8)	5.22*	7.33
M.O.	2.33	.594
ΤΑ	2-8	6-8
Εύρος		
Ερωτήσεις		
Ελέγχου (Α.β: 8)	7.44	7.94
M.O.	.726	.236
ΤΑ	6-8	7-8
Εύρος		
Ερωτήσεις μνήμης		
(Α.β: 6)	5.78	5.78
M.O.	.441	.441
ΤΑ	5-6	5-6
Εύρος		
*p< .05 (twotailed), Α.β. = Ανώτατος βαθμός		

βάσει τόσο του παραμετρικού ελέγχου t-test όσο και του μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney U ($z = -3.426$,

Πίνακας 3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΣΩΣΤΩΝ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΝ ΣΤΙΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΣΦΑΛΜΕΝΗΣ ΠΕΠΟΙΘΗΣΗΣ

	Ομάδα ΔΑΦ (N = 9)			ΤΑ (N = 18)		
Σωστές απαντήσεις	ΘτΝ 1ου επιπέδου	ΘτΝ 2ου επιπέδου	ΘτΝ Εσφαλμένο βήμα	ΘτΝ 1ου επιπέδου	ΘτΝ 2ου επιπέδου	ΘτΝ Εσφαλμένο βήμα
0	-	4	1	-	-	-
1	1	1	3	-	-	3
2	4	-	5	-	9	15
3	4	4	N/A	18	9	N/A

N/A: δεν είναι διαθέσιμο

$p = .001$) σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$. Παρόμοια αποτελέσματα εντοπίστηκαν και για το συνολικό σκορ τόσο με τον παραμετρικό έλεγχο ($t = -2,671$, $df = 8.523$, $p = .027$) όσο και με τον μη παραμετρικό - Mann-Whitney U ($z = -2.198$, $p = .028$). Η χαμηλή επίδοση στις δοκιμασίες της ΘτΝ δεν προκύπτει από προβλήματα μνήμης ή κατανόησης των ιστοριών, καθώς τα παιδιά με ΔΑΦ είχαν υψηλό σκορ τόσο στις ερωτήσεις κατανόησης όσο και στις ερωτήσεις μνήμης.

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται οι συχνότητες των σωστών απαντήσεων για κάθε επίπεδο. Στα σενάρια 1ου επιπέδου όλα τα παιδιά ΤΑ πέρασαν επιτυχώς και τα τρία σενάρια σε αντίθεση με τα τέσσερα μόνο παιδιά με ΔΑΦ. Στα σενάρια 2ου επιπέδου, που αυξήθηκε ο βαθμός δυσκολίας, τέσσερα παιδιά με ΔΑΦ δεν πέρασαν κανένα σενάριο, σε αντίθεση με τα παιδιά ΤΑ που οι μισοί συμμετέχοντες πέρασαν τα 2/3 και οι άλλοι μισοί τα 3/3. Στα σενάρια εσφαλμένου βήματος (Fauxpas) τα παιδιά με ΔΑΦ είχαν καλύτερη επίδοση. Φαίνεται ότι επιδεικνύουν καλύτερη κατανόηση σε τέτοιου είδους σενάρια.

Συσχετίσεις Pearson ανάμεσα στις δοκιμασίες της ΘτΝ με την ηλικία, τη λεκτική νοημοσύνη και τη μη λεκτική νοημοσύνη

Σημαντικές συσχετίσεις αποκαλύφθηκαν και για τις 2 ομάδες (**Πίνακας 4**). Για τα άτομα με ΔΑΦ, οι τρεις γενικοί δείκτες παρουσίασαν υψηλή συσχέτιση με τη δοκιμασία της ΘτΝ. Στον αντίποδα, για τα άτομα ΤΑ, οι τρεις γενικοί δείκτες δεν παρουσιάζουν συσχέτιση με τη δοκιμασία της ΘτΝ. Το εύρημα αυτό είναι λογικό, καθώς

Πίνακας 4. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΤΡΙΩΝ ΘΕΩΡΙΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ, ΤΗ ΛΕΚΤΙΚΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗ ΜΗ ΛΕΚΤΙΚΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ

Ομάδα	Δοκιμασία	Ηλικία	Λεκτική νοημοσύνη	Μη λεκτική νοημοσύνη
ΔΑΦ	ΘτΝ	.865**	.795*	.896**
Τυπικής ανάπτυξης	ΘτΝ	-.115	-.350	-.171

* $p < .05$ (two tailed)
** $p < .01$ (two tailed)

αναμένουμε όλα τα παιδιά ΤΑ μετά την ηλικία των έξι ετών να περνούν με επιτυχία την πλειονότητα των δοκιμασιών και να μην επηρεάζεται η επίδοσή τους από τους τρεις γενικούς δείκτες.

Ανάλυση παλινδρόμησης

Στην περίπτωση μας εξετάσαμε ένα οικονομετρικό μοντέλο, χρησιμοποιώντας τη συνθέτη μέθοδο παλινδρόμησης. Για τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία των ελαχίστων τετραγώνων (OLS). Ως εξαρτημένη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες των τριών θεωριών και ως ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, η ομάδα (ΔΑΦ ή ΤΑ), η βαθμίδα εκπαίδευσης και η ηλικία.

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος των αποτελεσμάτων για την ύπαρξη ετεροσκεδαστικότητας, με τη χρήση του

Πίνακας 5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΓΙΑ ΘΤΝ

Μεταβλητή	Συντε- λεστής	Τυπ. Σφάλμα	t-statistic	Sig	VIF
Σταθερά	6.925	3.985	1.738	.096**	N/A
Φύλο	.595	.982	.606	.551	1.434
Ομάδα	-2.108	.547	-3.852	.001*	1.002
Εκπαίδευση	-.928	1.393	-.666	.512	6.495
Ηλικία	.004	.024	.144	.887	7.504
R-squared	0.483				

*95% διάστημα εμπιστοσύνης, **διάστημα εμπιστοσύ-
νης 90%

ελέγχου White, για την ύπαρξη αυτοσυσχέτισης, με τη χρήση του ελέγχου Breusch-Godfrey, και για την ύπαρξη πολυσυγγραμμικότητας, με τη χρήση του ελέγχου VIF (variance in flationindex).

Στην ανάλυση παλινδρόμησης για τη ΘΤΝ φάνηκε να υπάρχει επίδραση της ομάδας. Η σταθερά είναι στατιστικώς σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.1$, ενώ η μεταβλητή «Ομάδα» είναι στατιστικώς σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$. Ουσιαστικά, υποστηρίζεται ότι τα παιδιά με ΔΑΦ θα έχουν χαμηλότερη επίδοση στη ΘΤΝ σε σχέση με τα παιδιά τυπικής ανάπτυξης (-2.108).

Συμπεράσματα - συζήτηση

Απαντώντας στο πρώτο διερευνητικό ερώτημα, φαίνεται ότι τα παιδιά με ΔΑΦ υστερούν στις δοκιμασίες που εξετάζουν τη ΘΤΝ εν συγκρίσει με παιδιά ΤΑ, όπως υποστηρίζει η πλειονότητα των ερευνών^{21, 23, 33, 34, 35}. Ωστόσο, θα πρέπει να είμαστε πολύ προσεκτικοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αρχικά, ενώ ο βαθμός δυσκολίας μένει ο ίδιος, όπως στα σενάρια πρώτου επιπέδου, τα παιδιά επιτυγχάνουν σε διαφορετικά σενάρια το ένα από το άλλο. Οπότε, αν κάποιο παιδί δεν περάσει ένα σενάριο δεν σημαίνει αυτόματα ότι δεν έχει περάσει το αντίστοιχο αναπτυξιακό στάδιο. Αυτό αναφέρεται, διότι οι πρώτες έρευνες χρησιμοποίησαν μόνο ένα σενάριο για να αποδείξουν αν τα παιδιά περνούν ή όχι το πρώτο ή δεύτερο επίπεδο

της ΘΤΝ^{13, 14, 16, 26}. Επιπλέον, σε αρκετές περιπτώσεις δεν υπήρχε απόλυτη επιτυχία ή αποτυχία, καθώς υπήρχαν παιδιά που πέρασαν διαφορετικά σενάρια στα τρία επίπεδα. Επιπροσθέτως, τα παιδιά με ΔΑΦ φάνηκαν να ανταποκρίνονται καλύτερα σε σενάρια εσφαλμένου βήματος (FauxPas). Αυτό υποδεικνύει ότι υπάρχουν πολλές χροιές στην ανάπτυξη της ΘΤΝ που πρέπει να διερευνηθούν, οι οποίες είναι πιο προσιτές για τα παιδιά με ΔΑΦ.

Σε κάθε περίπτωση, παρά την εμφανή αδυναμία των ατόμων με ΔΑΦ να περάσουν με επιτυχία τις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης, δεν μπορεί να γίνει λόγος για καθολικότητα του φαινομένου, καθώς υπάρχει ένα ποσοστό ατόμων που περνούν με επιτυχία τις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης 1ου και 2ου επιπέδου²⁶. Ενδεχομένως, να υπάρχει καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ΘΤΝ και όχι απαραίτητα έλλειμμα. Σε αυτό ενδέχεται να συμβάλλει η αργή γλωσσική ανάπτυξη των ατόμων με ΔΑΦ. Η Harpé³⁶ βρήκε ότι η λεκτική ηλικία αποτελεί το βασικό προγνωστικό παράγοντα επιτυχίας σε δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης 1ου επιπέδου στα άτομα με ΔΑΦ, ενώ για τα παιδιά ΤΑ τόσο η ηλικία όσο και η λεκτική ηλικία αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες επιτυχίας.

Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η άποψη του Mitchell⁹ ότι τα παιδιά ενδέχεται να εγκλωβίζονται στην «τρέχουσα πραγματικότητα» και δεν ασχολούνται με την κατανόηση της πεποίθησης ενός ήρωα. Τέλος, δεν μπορούμε να είμαστε απόλυτα σίγουροι για τους μηχανισμούς που χρησιμοποιούν τα παιδιά με ΔΑΦ για να πετύχουν σε μια δοκιμασία της ΘΤΝ. Δηλαδή, ίσως να μην έχουν αναπτύξει την ικανότητα της ενσυναίσθησης, αλλά απλώς να αντιμετωπίζουν τη δοκιμασία σαν να λύνουν ένα μαθηματικό πρόβλημα^{12, 34}.

Θα πρέπει, λοιπόν, να είμαστε επιφυλακτικοί κάθε φορά που γίνεται λόγος για έλλειμμα ή δυσλειτουργία, όταν αποτυγχάνει ένα παιδί σε μια δοκιμασία. Διότι δεν μπορούμε να είμαστε απόλυτα σίγουροι για τους μηχανισμούς που υποβόσκουν.

Περιορισμοί και προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Πέρα από τα αξιολογικά συμπεράσματα που προέκυψαν, υπήρχαν κάποιοι περιορισμοί. Ο πρώτος είναι ο σχετικά χαμηλός αριθμός δείγματος των ατόμων με ΔΑΦ και ο δεύτερος είναι η χορήγηση των δοκιμασιών του λεξιλογίου και του σχεδιασμού πεδίου (Block Design) ως δείκτες της λεκτικής και της μη λεκτικής ικανότητας για

λόγους οικονομίας χρόνου. Θα ήταν ιδανικό να είχαμε χρησιμοποιήσει το Peabody Picture Vocabulary Test για τη μέτρηση της λεκτικής νοημοσύνης και την κλίμακα Leiter για τη μέτρηση της μη λεκτικής νοημοσύνης.

Αναφορικά με προτάσεις για μελλοντική έρευνα, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο να γίνουν έρευνες που

θα πλαισιώνονται από εκπαιδευτικές παρεμβάσεις, ώστε να εξακριβωθεί ποιες εκπαιδευτικές παρεμβάσεις βελτιώνουν τις ικανότητες των παιδιών με ΔΑΦ και να συγκροτηθούν διαφοροποιημένα προγράμματα διδασκαλίας που θα στηρίζονται σε ερευνητικά δεδομένα. ■

ABSTRACT

The development of Theory of Mind in individuals with ASD. A Pilot Study

Asimis Varveris, Christine Syriopoulou Delli, Alexandra Geronta

The current study examined the validity of the Theory of Mind (ToM) deficit on children with Autistic Spectrum Disorder (ASD). Nine children with ASD and 18 children of typical development participated in the study. As assessment measures eight false-belief tasks were used, three first-order false-belief scenarios, three sec-

ond-order false-belief scenarios and 2 modified Fauxpas test scenarios. According to the results, children with ASD showed significant deficits in the development of ToM. Nevertheless, it can't be considered as a universal characteristic, as there were a few children who succeeded in all tests of ToM.

KEY WORDS: Theory of mind, autism spectrum disorder, children

Παράρτημα Α

Α. Δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης πρώτου επιπέδου

Δοκιμασία απροσδόκητης μεταφοράς αντικειμένου^{13, 17:}

Η Μαίρη αφήνει έναν βώλο σε ένα τσαντάκι και φεύγει. Εν τω μεταξύ, ο Κώστας μεταφέρει τον βώλο σε ένα κουτί χωρίς να βλέπει και να το γνωρίζει η Μαίρη. Αρχικά, ο ερευνητής θέτει στο παιδί την ερώτηση της εσφαλμένης πεποίθησης: «Πού θα ψάξει η Μαίρη τον βώλο της;». Κατόπιν, τίθενται μια ερώτηση ελέγχου από τον ερευνητή προς το παιδί «Πού είναι ο βώλος αυτή τη στιγμή;» και μια ερώτηση μνήμης: «Πού τοποθετήθηκε ο βώλος αρχικά;».

Δοκιμασία απροσδόκητης αντικατάστασης αντικειμένου^{34:}

Η Ελένη αφήνει ένα δαχτυλίδι σε ένα κουτί και

φεύγει. Εν τω μεταξύ, ο Γιάννης αντικαθιστά το δαχτυλίδι με μια ξύστρα, χωρίς να βλέπει και να το γνωρίζει η Ελένη.

Αρχικά, ο ερευνητής θέτει στο παιδί την ερώτηση της εσφαλμένης πεποίθησης: «Τι νομίζει η Ελένη ότι έχει μέσα το κουτί;». Κατόπιν, τίθενται μια ερώτηση ελέγχου από τον ερευνητή προς το παιδί «Τι έχει μέσα το κουτί αυτή τη στιγμή;» και μια ερώτηση μνήμης: «Τι τοποθετήθηκε μέσα στο κουτί αρχικά;».

Δοκιμασία απροσδόκητου περιεχομένου^{16:}

Τα παιδιά βλέπουν ένα κουτί από καραμέλες Smarties, όπου το περιεχόμενό του έχει αντικατασταθεί από μολύβια. Τα παιδιά θα ρωτηθούν από τον ερευνητή «Τι νομίζετε ότι έχει μέσα το κουτί;» και έπειτα θα αποκαλυφτεί τι πραγματικά

περιέχει. Έπειτα, θα τεθούν μια ερώτηση δοκιμασίας, όπου θα ζητηθεί από τα παιδιά να ανακαλέσουν τη δική τους πρώτη λανθασμένη πεποίθηση «Πριν να ανοίξεις το κουτί, τι νόμιζες ότι έχει μέσα;», και μια ερώτηση ελέγχου: «Τι πραγματικά περιέχει το κουτί?».

Στη συνέχεια, θα παρουσιαστεί μπροστά στα παιδιά μια λούτρινη φιγούρα, η οποία δεν γνωρίζει το περιεχόμενο του κουτιού, και ο ερευνητής θέτει στα παιδιά την ερώτηση της εσφαλμένης πεποίθησης: «Τι νομίζει το αρκουδάκι ότι έχει μέσα το κουτί?».

Β. Δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης δευτέρου επιπέδου

Δοκιμασία απροσδόκητης μεταφοράς αντικειμένου²³:

Η Ελένη αφήνει ένα αρκουδάκι σε ένα τσαντάκι και φεύγει. Εν τω μεταξύ, ο Γιάννης μεταφέρει το αρκουδάκι σε ένα κουτί. Ωστόσο, ο Γιάννης δεν γνωρίζει ότι η Ελένη το είδε αυτό.

Αρχικά, ο ερευνητής θέτει στο παιδί την ερώτηση της εσφαλμένης πεποίθησης: «Πού νομίζει ο Γιάννης ότι θα ψάξει η Ελένη το αρκουδάκι της;». Κατόπιν, τίθενται μια ερώτηση ελέγχου από τον ερευνητή προς το παιδί «Πού είναι το αρκουδάκι αυτή τη στιγμή;» και μια ερώτηση μνήμης: «Πού τοποθετήθηκε το αρκουδάκι αρχικά?».

Δύο τροποποιημένα σενάρια από τις ιστορίες των Perner και Wimmer¹⁸

Α σενάριο

Τρεις φίλοι, ο Κώστας, ο Γιάννης και ο Σταύρος, έχουν δώσει ραντεβού έξω από το σχολείο για να παίξουν μπάλα. Ο Κώστας, όμως, παίρνει τηλέφωνο τον Γιάννη και του λέει ότι δεν θα συναντηθούν στο σχολείο, αλλά στην παιδική χαρά. Ο Σταύρος, όμως, δεν το γνωρίζει αυτό.

Ο Κώστας, πηγαίνοντας στην παιδική χαρά, περνάει έξω από το σπίτι του Σταύρου. Τον βλέπει ο Σταύρος από το μπαλκόνι του σπιτιού του και τον ρωτάει πού πηγαίνει. Του λέει ότι δεν θα πάνε στο σχολείο να παίξουν μπάλα, αλλά στην παιδι-

κή χαρά. Ο Σταύρος τότε φεύγει με τον Κώστα και πηγαίνουν μαζί στην παιδική χαρά. Ο Γιάννης, όμως, δεν γνωρίζει ότι ο Κώστας βρήκε τον Σταύρο και πήγαν μαζί στην παιδική χαρά.

Ο Γιάννης πηγαίνει να πάρει τον Σταύρο από το σπίτι του και ανοίγει την πόρτα ο πατέρας του Σταύρου. Ο Γιάννης ρωτάει πού είναι ο Σταύρος και ο πατέρας του Σταύρου απαντάει στον Γιάννη ότι ο Σταύρος πήγε να παίξει μπάλα.

Αρχικά, ο ερευνητής θέτει στο παιδί την ερώτηση της εσφαλμένης πεποίθησης: «Πού νομίζει ο Γιάννης ότι πήγε ο Σταύρος να παίξει μπάλα;». Κατόπιν, τίθενται μια ερώτηση ελέγχου από τον ερευνητή προς το παιδί «Πού βρίσκονται ο Κώστας και Σταύρος;» και μια ερώτηση μνήμης: «Πού είχαν συμφωνήσει τα παιδιά να συναντηθούν αρχικά?».

Β σενάριο

Ο Γιάννης και η Μαίρη πηγαίνουν στο πάρκο για να αγοράσουν παγωτό από τον κύριο Νίκο. Η Μαίρη, όμως, δεν έχει χρήματα για να αγοράσει παγωτό. Αποφασίζει να πάει πάλι πίσω στο σπίτι της, να πάρει χρήματα και να επιστρέψει πίσω στο πάρκο για να αγοράσει παγωτό. Λέει στον Γιάννη να την περιμένει στο πάρκο.

Έπειτα από λίγο, ο κύριος Νίκος παίρνει το καρότσι με τα παγωτά και φεύγει από το πάρκο. Ο Γιάννης τον ρωτάει πού πηγαίνει και του απαντάει ότι πηγαίνει να πουλήσει παγωτό πίσω από την εκκλησία. Η Μαίρη, από το μπαλκόνι του σπιτιού της, είδε τον κύριο Νίκο με το καρότσι του. Τον ρώτησε πού πηγαίνει και της απαντάει πως πηγαίνει να πουλήσει παγωτό πίσω από την εκκλησία. Η Μαίρη φεύγει από το σπίτι της και πηγαίνει πίσω από την εκκλησία να αγοράσει παγωτό από τον κύριο Νίκο.

Ο Γιάννης, όμως, δεν γνωρίζει ότι η Μαίρη συνάντησε τον κύριο Νίκο. Πηγαίνει στο σπίτι της Μαίρης και ανοίγει την πόρτα ο μπαμπάς της Μαίρης. Ο Γιάννης ρωτάει πού είναι η Μαίρη και ο μπαμπάς απαντάει ότι η Μαίρη πήγε να αγοράσει παγωτό.

Αρχικά, ο ερευνητής θέτει στο παιδί την ερώτηση της εσφαλμένης πεποίθησης: «Πού νομίζει ο Γιάννης ότι πήγε η Μαίρη;». Κατόπιν, τίθενται μια ερώτηση ελέγχου «Γνωρίζει ο Γιάννης ότι η Μαίρη μίλησε με τον κύριο Νίκο;» και μια ερώτηση μνήμης: «Πού βρισκόταν ο κύριος Νίκος ο παγωτατζής αρχικά;».

Γ. Δοκιμασίες Fauxpastest

Δύο τροποποιημένα σενάρια από τη Δοκιμασία Εσφαλμένου Βήματος (Fauxpastest) των Baron-Cohen et al.²³.

Α σενάριο

Στο πρώτο σενάριο, πρωταγωνιστούν τρεις χαρακτήρες, η Ελένη, η μαμά της Ελένης και ο θεός Σάκης. Η Ελένη μαζί με τη μαμά της έφτιαξαν μηλόπιτα για τον θεό Σάκη, που τους επισκέφτηκε στο σπίτι. Η Ελένη πηγαίνει στον θεό Σάκη και του λέει πως έφτιαξε μια πίτα για εκείνον. Ο θεός Σάκης της λέει: «Σε ευχαριστώ πάρα πολύ Ελένη για την υπέροχη πίτα. Ελπίζω μόνο να μην είναι μηλόπιτα. Σιχαίνομαι τα μήλα».

Αρχικά, τίθενται η ερώτηση FauxPas «Στην ιστορία αυτή, είπε κάποιος κάτι που δεν έπρεπε;» και μια ερώτηση ταυτοποίησης: «Τι είπε που δεν έπρεπε;». Έπειτα, ο ερευνητής ρωτά το παιδί

μία ερώτηση ελέγχου «Τι πίτα έφτιαξε η Ελένη στον θεό της;» και έπειτα θέτει στο παιδί την ερώτηση της εσφαλμένης πεποίθησης: «Ήξερε ο θεός Σάκης ότι η πίτα είχε μέσα μήλο;».

Β σενάριο

Στο δεύτερο σενάριο, πρωταγωνιστούν τρεις χαρακτήρες, ο Κώστας, ο Γιάννης και ο Πέτρος. Ο Πέτρος είναι μέσα στην τουαλέτα του σχολείου. Έπειτα από λίγο, έξω από την τουαλέτα πηγαίνουν να πλύνουν τα χέρια τους ο Κώστας και ο Γιάννης. Λέει ο Κώστας στον Γιάννη: «Γνωρίζεις τον Πέτρο, το νέο αγόρι που ήρθε στην τάξη μας; Δεν μου αρέσει καθόλου, μου φαίνεται πολύ περίεργος». Εκείνη τη στιγμή, βγαίνει ο Πέτρος από την τουαλέτα και ο Γιάννης λέει στον Πέτρο: «Γεια σου Πέτρο, θες να παίξουμε μπάλα;».

Αρχικά, τίθενται η ερώτηση FauxPas «Στην ιστορία αυτή, είπε κάποιος κάτι που δεν έπρεπε;» και μια ερώτηση ταυτοποίησης: «Τι είπε που δεν έπρεπε;». Έπειτα ο ερευνητής ρωτά το παιδί μία ερώτηση ελέγχου «Πού βρίσκονταν ο Κώστας και ο Γιάννης την ώρα που μιλούσαν;» και έπειτα θέτει στο παιδί την ερώτηση της εσφαλμένης πεποίθησης: «Ήξερε ο Κώστας ότι ο Πέτρος ήταν μέσα στην τουαλέτα;».

1. Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2(3), 217-250.
2. Asperger, H. (1944). Die Autistischen Psychopathen im Kindesalter. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 117(1), 76-136.
3. American Psychiatric Association (2013). The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM 5; bookpointUS.
4. American Psychiatric Association (2000). DSM-IV-TR; Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision; American Psychiatric Association.
5. Zafeiriou, D. I., Ververi, A., & Vargiami, E. (2007). Childhood autism and associated comorbidities. *Brain and Development*, 29(5), 257-272.
6. Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344-355.
7. Zafeiriou, D., Ververi, A., & Vargiami, E. (2009). The serotonergic system: its role in pathogenesis and early developmental treatment of autism. *Current neuropharmacology*, 7(2), 150.
8. Theoharides, T. C. (2013). Is a Subtype of Autism an Allergy of the Brain? *Clinical therapeutics*, 35(5), 584-591.
9. Mitchell, P. (1996). Acquiring a conception of

- mind; A review of psychological research and theory; Psychology Press.
10. Doherty, M. J. (2008). Theory of mind; How children understand others' thoughts and feelings; Psychology Press.
11. Korkmaz, B. (2011). Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood. *Pediatric research*, 69, 101R-108R.
12. Rajendran, G., & Mitchell, P. (2007). Cognitive theories of autism. *Developmental Review*, 27(2), 224-260.
13. Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37-46.
14. Baron-Cohen, S. (1989). The autistic child's theory of mind; A case of specific developmental delay. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30(2), 285-297.
15. Leslie, A. M., & Frith, U. (1988). Autistic children's understanding of seeing, knowing and believing. *British Journal of Developmental Psychology*, 6(4), 315-324.
16. Perner, J., Frith, U., Leslie, M. A., & Leekam, R. S. (1989). Exploration of the Autistic Child's Theory of Mind; Knowledge, Belief, and Communication. *Child Development*, 60(3) 689-700.
17. Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs; Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13(1), 103-128.
18. Perner, J., & Wimmer, H. (1985). "John thinks that Mary thinks that..." attribution of second order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39(3), 437-471.
19. Baron-Cohen, S. (1989). Are autistic children "behaviorists"? An examination of their mental physical and appearance-reality distinctions. *J Autism DevDisord*, 19(4), 579-600.
20. Zaitchik, D. (1990). When representations conflict with reality; The preschooler's problem with false beliefs and "false" photographs. *Cognition*, 35(1), 41-68. doi; [http://dx.doi.org/10.1016/0010-0277\(90\)90036-J](http://dx.doi.org/10.1016/0010-0277(90)90036-J)
21. Happé, F. G. (1994). An advanced test of theory of mind; Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism DevDisord*, 24(2), 129-154.
22. Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Jolliffe, & Therese. (1997a). Is there a "language of the eyes"? Evidence from normal adults, and adults with autism or Asperger syndrome. *Visual Cognition*, 4(3), 311-331.
23. Baron-Cohen, S., O'Riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism DevDisord*, 29(5), 407-418.
24. Baron-Cohen, S. (2000). Theory of mind and autism; A review. *International review of research in mental retardation*, 23, 169-184.
25. Gallagher, H. L., Happé, F., Brunswick, N., Fletcher, P. C., Frith, U., & Frith, C. D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories; an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, 38(1), 11-21.
26. Bowler, D. M. (1992). "Theory of Mind" in Asperger's Syndrome Dermot M. Bowler. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33(5), 877-893.
27. Ozonoff, S., Rogers, S. J., & Pennington, B. F. (1991b). Asperger's Syndrome; Evidence of an Empirical Distinction from High-Functioning Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32(7), 1107-1122. doi; 10.1111/j.1469-7610.1991.tb00352.x
28. Georgas, D. D., Paraskevopoulos, I. N., Bezvegis, I. G., & Giannitsas, N. D. (1997). Greek WISC-III: Wechsler intelligence scales for children [in Greek]. Athens, Greece: EllinikaGrammata
29. Silverstein, A. (1970). Reappraisal of the validity of WAIS, WISC, and WPPSI short forms. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 34(1), 12.
30. Edgin, J. O., & Pennington, B. F. (2005). Spatial cognition in autism spectrum disorders; Superior, impaired, or just intact? *J Autism DevDisord*, 35(6), 729-745.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

31. van Nieuwenhuijzen, M., & Vriens, A. (2012). (Social) Cognitive skills and social information processing in children with mild to borderline intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 33(2), 426-434.
32. Tager-Flusberg, H. (1999). A psychological approach to understanding the social and language impairments in autism. *International review of psychiatry*, 11(4), 325-334.
33. Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M. (1997b). Another advanced test of theory of mind; Evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(7), 813-822.
34. Pellicano, E., Maybery, M., Durkin, K., & Maley, A. (2006). Multiple cognitive capabilities/deficits in children with an autism spectrum disorder; "Weak" central coherence and its relationship to theory of mind and executive control. *Development and Psychopathology*, 18(01), 77-98.
35. Pellicano, E. (2010a). The Development of Core Cognitive Skills in Autism; A 3-Year Prospective Study. *Child Development*, 81(5), 1400-1416.
36. Happé, F. G. (1995). The role of age and verbal ability in the theory of mind task performance of subjects with autism. *Child Development*, 66(3), 843-855.

Διαταραχές ύπνου σε παιδιά με Διαταραχή Φάσματος Αυτισμού (ΔΦΑ)

Ανδρέας Γρηγοριάδης¹, Χριστίνα Κ. Συριοπούλου Δελλή², Γρηγόρης Σίμος³

¹Εκπαιδευτικός ειδικής αγωγής Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Τμήμα Εκπαιδευτικής και Κοινωνικής Πολιτικής

²Επίκουρη καθηγήτρια Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Τμήμα Εκπαιδευτικής και Κοινωνικής Πολιτικής

³Αναπληρωτής καθηγητής Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Τμήμα Εκπαιδευτικής και Κοινωνικής Πολιτικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με το DSM-5 (2013) τα άτομα με Διαταραχή Φάσματος Αυτισμού (ΔΦΑ) χαρακτηρίζονται από περιορισμένα ενδιαφέροντα και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, σοβαρή καθυστέρηση στην κοινωνική αλληλεπίδραση και την επικοινωνία, αποκλίσεις που κάνουν την εμφάνισή τους από την πρώιμη παιδική ηλικία. Η ΔΦΑ αποτελεί αναπτυξιακή διαταραχή που επηρεάζει όλες τις εκφάνσεις της ανάπτυξης και της ζωής του ατόμου. Τα παιδιά με ΔΦΑ αντιμετωπίζουν προβλήματα ύπνου σε ποσοστό 44%-83%. Σκοπός της εργασίας είναι η έρευνα των προβλημάτων ύπνου σε άτομα με ΔΦΑ με βάση τις αναφορές

των γονέων τους. Αποσκοπώντας στη διερεύνηση αυτού του ζητήματος, 35 παιδιά με ΔΦΑ και 35 τυπικής ανάπτυξης (ΤΑ) συμμετείχαν από τη Βόρεια Ελλάδα. Η παρούσα μελέτη βασίστηκε σε δομημένο ερωτηματολόγιο, Williams et al. (2004), το οποίο αποτελεί τροποποιημένη έκδοση του ερωτηματολογίου της μελέτης που έγινε από το Kosair Children's Hospital Sleep Center. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι άτομα με ΔΦΑ αντιμετωπίζουν συχνότερα διαταραχές ύπνου σε σχέση με άτομα ΤΑ ($p < 0,05$). Η συχνότερη διαταραχή είναι οι πολλαπλές βραδινές αφυπνίσεις (1 στα 4 παιδιά με αυτισμό).

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διαταραχή Φάσματος Αυτισμού (ΔΦΑ), γονείς, διαταραχές ύπνου

Η διαδικασία του ύπνου

Η διαδικασία του ύπνου αποτελεί μια φυσιολογική διεργασία, στόχος της οποίας είναι να εξασφαλίσει στον άνθρωπο την απαραίτητη ποσότητα ύπνου που χρειάζεται για να έχει σταθερά επίπεδα εγρήγορσης και αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η διαδικασία αυτή, που ονομάζεται ομοιοστατική ενόρμηση, βρίσκεται σε λειτουργία αλληλεπίδρασης με τη διεργασία αφύπνισης, καθορίζοντας πότε το άτομο είναι σε κατάσταση εγρήγορσης και πότε σε αυτή του ύπνου¹. Όπως αναφέρει ο Glickman (2010)², ένα ευρέως αναγνωρισμένο μοντέλο ύπνου προϋποθέτει τη συνύπαρ-

ξη δύο μηχανισμών που διαμορφώνουν τη ρύθμιση μεταξύ του ύπνου και της αφύπνισης: Την ομοιόσταση του ύπνου και τον κίρκαδιανό βηματοδότη^{3,4}. Η διαδικασία του ύπνου αποτυπώνεται με μια ακολουθία πέντε σταδίων, τέσσερα εκ των οποίων αναφέρονται στις περιόδους NREM και μία σε αυτή του REM. Ως αρχή της μέτρησης λαμβάνεται το στάδιο στο οποίο το άτομο βρίσκεται σε εγρήγορση, δηλαδή είναι ξαπλωμένο με κλειστά μάτια, πριν ακριβώς από τη μετάβασή του στον ύπνο.

Έχει διαπιστωθεί ότι κατά τον REM ύπνο, που ονομάζεται και περίοδος των ονείρων, σημειώνονται πολύ γρήγορες κινήσεις των οφθαλμών, ενώ ο εγκέφαλος, μέσω

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Χριστίνα Κ. Συριοπούλου Δελλή, Τηλ. 6938704339, Email: csyriop@gmail.com, Ανδρέας Γρηγοριάδης, Email: esp1111@uom.edu.gr

της λειτουργίας της γέφυρας, βρίσκεται σε υπερδιέγερση, με την ταυτόχρονη παράλυση των σκελετικών μυών⁵. Κατά τη διάρκεια μιας νύχτας, ο ανθρώπινος εγκέφαλος μπορεί να παρουσιάσει από 4 έως 6 περιόδους REM, συνήθως ανά μισή ώρα, με προοδευτική αύξηση της διάρκειάς τους καθώς βαθαίνει ο ύπνος⁵. Ο ύπνος NREM χαρακτηρίζεται από χαλάρωση των μυών, αισθητή μείωση των καρδιακών παλμών, καθώς και του ρυθμού της αναπνοής¹.

Ταξινόμηση διαταραχών ύπνου

Η American Academy of Sleep Medicine, σύμφωνα με την έκδοση της International Classification of Sleep Disorders-2 (2005)⁶, κατηγοριοποιεί τις διαταραχές ύπνου, καθεμία εκ των οποίων παρουσιάζεται λεπτομερώς, με ένα περιγραφικό κείμενο διάγνωσης, που περιλαμβάνει συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια.

Το εγχειρίδιο που αναφέρεται παραπάνω προτείνει τις ακόλουθες κατηγορίες, εις εκ των οποίων περιλαμβάνει συγκεκριμένα είδη διαταραχών. Η ταξινόμηση έχει ως εξής:

- αϋπνία
- διαταραχές αναπνοής συναφείς με τον ύπνο
- υπερυπνίες κεντρικής αιτιολογίας
- διαταραχές ύπνου του κιρκαδιανού ρυθμού
- παραϋπνίες
- διαταραχές κινητικότητας κατά τον ύπνο
- απομονωμένα συμπτώματα, προφανείς φυσιολογικές παραλλαγές και άλυτα ζητήματα
- λοιπές διαταραχές ύπνου
- διαταραχές ύπνου σχετιζόμενες με καταστάσεις που ταξινομούνται αλλού
- άλλες ψυχιατρικές/συμπεριφορικές διαταραχές, που απαντώνται συχνότερα στη διαφορική διάγνωση των διαταραχών του ύπνου.

Αναφορικά με το έτερο εγκεκριμένο στατιστικό εγχειρίδιο, το DSM-5 (APA, 2013)⁷, στο οποίο εισάγεται πλέον ο όρος «Διαταραχές Ύπνου – Εγρήγορσης», διακρίνονται οι βασικές διαγνώσεις διαταραχών, οι οποίες είναι οι ακόλουθες:

- Διαταραχές ύπνου - εγρήγορσης
- διαταραχή αϋπνίας
- διαταραχή υπερυπνίας
- ναρκοληψία
- σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου

- κεντρική άπνοια κατά τον ύπνο
- σχετιζόμενος με τον ύπνο υποαερισμός
- διαταραχή του κιρκαδιανού ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης
- διαταραχές παθολογικής αφύπνισης
- διαταραχή εφιαλτών
- διαταραχή συμπεριφοράς των ταχείων οφθαλμικών κινήσεων κατά τον ύπνο
- σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών
- διαταραχή ύπνου προκαλούμενη από ουσίες
 - διαταραχές ύπνου - εγρήγορσης που δεν κατατάσσονται αλλού
 - διαταραχή αϋπνίας που δεν κατατάσσεται αλλού
 - σημαντική διαταραχή υπνηλίας (υπερυπνηλία που δεν ταξινομείται αλλού)⁸.

Συμμετέχοντες και μεθοδολογία της μελέτης

Στην έρευνα συμμετείχαν 70 γονείς, 35 παιδιών με ΔΦΑ και 35 παιδιών ΤΑ παρόμοιων ηλικιών (4-14 ετών). Τα παιδιά με ΤΑ χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα σύγκρισης.

Στους γονείς διανεμήθηκε ερωτηματολόγιο αξιολόγησης^{9,10}, το οποίο αποτελείται από τρία μέρη: Το πρώτο απαρτίζεται από επτά ερωτήσεις, όπου συνοψίζουν τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων. Στο δεύτερο μέρος, περιλαμβάνονται τρεις ερωτήσεις που αξιολογούν τα ποσοτικά χαρακτηριστικά του ύπνου των υπό εξέταση ατόμων. Το τελευταίο μέρος αφορά είκοσι τρεις κλίμακες μέτρησης κατηγοριών διαταραχών ύπνου.

Στους **πίνακες 3, 4** παρουσιάζονται τα ποσοστά των είκοσι τριών κατηγοριών διαταραχών ύπνου στο γενικό σύνολο, στο δείγμα ΔΦΑ και στο δείγμα ΤΑ, όπως αυτά εκτιμήθηκαν με βάση τις γονεϊκές αναφορές για προβλήματα ύπνου που συμβαίνουν στο παιδί «συχνά» ή «σχεδόν πάντα» (Williams et al., 2004)⁹.

Οι ερωτήσεις δίνουν ένα μέτρο της διαταραχής σχετικά με τις συνήθειες των παιδιών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Εφόσον όλες οι ερωτήσεις αποδίδουν κοινό εννοιολογικό περιεχόμενο, αθροίζοντας τις απαντήσεις του κάθε γονέα και διαιρώντας με το πλήθος τους δημιουργείται μια συνεχής μεταβλητή, η οποία ενσωματώνει την πενταβάθμια κλίμακα μέτρησης Likert και μετρά τις διαταραχές ύπνου συνολικά των εξεταζόμενων παιδιών.

Η μεταβλητή αυτή λαμβάνει ως ελάχιστη τιμή την τιμή 1, η οποία σηματοδοτεί την απουσία διαταραχών κατά τη διάρκεια του ύπνου, και ως μέγιστη την τιμή 5, που

αντιπροσωπεύει τον μεγαλύτερο βαθμό διαταραχών. Η τιμή 3 αποτελεί την κεντρική τιμή του συνόλου των τιμών της κλίμακας και αντιστοιχεί στη δήλωση «μερικές φορές», ενώ οι υπόλοιπες τιμές ερμηνεύονται κατ'αντιστοιχία.

Επίσης, διαπιστώνεται ότι η μέση βαθμολογία στην κλίμακα μέτρησης της διαταραχής ύπνου για το σύνολο του δείγματος προκύπτει ίση με $M=1,786$, η οποία αντιστοιχεί μεταξύ των δηλώσεων «ποτέ» και «σπάνια» εγγύτερα της δεύτερης. Η ελάχιστη τιμή της μετρούμενης κλίμακας για το υπό μελέτη δείγμα διαμορφώνεται στην 1,00 μονάδα, στη δήλωση «ποτέ», ενώ η μέγιστη στις 4,36 μονάδες μεταξύ των δηλώσεων «συχνά» και «σχεδόν πάντα».

Συνεχίζοντας την ανάλυση, επιχειρείται η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του μέτρου διαταραχής ύπνου των παιδιών και ορισμένων δημογραφικών τους στοιχείων, τα οποία παρουσιάστηκαν σε προηγούμενη ενότητα και συγκεκριμένα το φύλο και η ηλικία τους και κυρίως του τρόπου με τον οποίο αυτές αλληλεπιδρούν με τις δύο μελετώμενες ομάδες των ΤΑ και ΔΦΑ. Για την εξακρίβωση της ύπαρξης ή μη, στατιστικά σημαντικής εξάρτησης μεταξύ των υπό μελέτη παραγόντων, εφαρμόστηκαν δύο υποδείγματα διπαραγοντικής ανάλυσης διακύμανσης (Two-Way ANOVA), με απόκριση τη συνολική κλίμακα διαταραχής ύπνου και ανεξάρτητες μεταβλητές τη μελετώμενη ομάδα με το φύλο και την ηλικία των παιδιών, αντίστοιχα.

Αποτελέσματα

Δημογραφικοί παράγοντες

Στον Πίνακα 1, παρουσιάζονται οι δημογραφικές και άλλες ερωτήσεις του πρώτου μέρους του ερωτηματολογίου. Εκθέτονται οι αναλογίες των δύο φύλων του δείγματος, όπως και οι διακυμάνσεις τους στην ηλικία. Επίσης, εμφανίζεται η ύπαρξη άλλων παθήσεων στα άτομα των δύο ομάδων, όπως και η τυχόν θεραπεία με φάρμακα για την αντιμετώπιση πιθανής διαταραχής που αφορά τον ύπνο. Τέλος, συνοψίζεται και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων των παιδιών με ΔΦΑ και ΤΑ.

Αποτελέσματα έρευνας

Σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση δύο ομάδων παιδιών ΤΑ και με ΔΦΑ ως προς τα προβλήματα του ύπνου. Η αναφορά στις συχνότητες προβλημάτων του ύπνου

Πίνακας 1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

	ΔΦΑ		ΤΑ		Σύνολο	
	N	%	N	%	N	%
Φύλο						
Αγόρια	27	77,1	24	68,6	51	72,9
Κορίτσια	8	22,9	11	31,4	19	27,1
Ηλικία						
0 έως 5	6	17,1	7	20,0	13	18,6
6 έως 11	13	37,1	15	42,9	28	40,0
12 και άνω	16	45,7	13	37,1	29	41,4
Άλλες παθήσεις						
Ναι	1	2,9	3	8,6	4	5,7
Όχι	34	97,1	32	91,4	66	94,3
Λήψη φαρμάκων						
Ναι	5	14,3	3	8,6	8	11,4
Όχι	30	85,7	32	91,4	62	88,6
Φάρμακα και ύπνος						
Ναι	3	8,6	0	0,0	3	4,3
Όχι	32	91,4	35	100,0	67	95,7
Μορφωτικό επίπεδο μητέρας						
Πρωτοβάθμια	3	8,6	2	5,7	5	7,1
Δευτεροβάθμια	17	48,6	23	65,7	40	57,1
Μεταλυκειακή εκπαίδευση (IEK)	4	11,4	2	5,7	6	8,6
Τριτοβάθμια	9	25,7	7	20,0	16	22,9
Περαιτέρω σπουδές	2	5,7	1	2,9	3	4,3
Μορφωτικό επίπεδο πατέρα						
Πρωτοβάθμια	3	8,6	1	2,9	4	5,7
Δευτεροβάθμια	19	54,3	26	74,3	45	64,3
Μεταλυκειακή εκπαίδευση (IEK)	1	2,9	4	11,4	5	7,1
Τριτοβάθμια	12	34,3	3	8,6	15	21,4
Περαιτέρω σπουδές	0	0,0	1	2,9	1	1,4

συνολικά δεν σχετίζεται με τον σκοπό της μελέτης, αλλά ούτε και έχει κλινική σημασία.

Πίνακας 2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΤΩΝ ΠΟΣΟΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

	ΔΦΑ		ΤΑ		Σύνολο	
	N	%	N	%	N	%
Ώρα έναρξης ύπνου						
7 έως 8	1	2,9	0	0,0	1	1,4
8 έως 9	3	8,6	2	5,7	5	7,1
9 έως 10	14	40,0	14	40,0	28	40,0
10 έως 11	12	34,3	16	45,7	28	40,0
11 και άνω	5	14,3	3	8,6	8	11,4
Ώρες βραδινού ύπνου						
6 έως 7	11	31,4	2	5,7	13	18,6
8 έως 9	20	57,1	25	71,4	45	64,3
10 έως 11	4	11,4	8	22,9	12	17,1
Ώρες ύπνου κατά την ημέρα						
Μηδέν	21	60,0	16	45,7	37	52,9
Μία	5	14,3	7	20,0	12	17,1
2 έως 3	4	11,4	11	31,4	15	21,4
5 και άνω	5	14,3	1	2,9	6	8,6

Στον **Πίνακα 2** παρατηρούνται οι γονεϊκές αναφορές για τις ερωτήσεις που αφορούν τα ποσοτικά χαρακτηριστικά στον ύπνο των παιδιών τους και απαρτίζουν το δεύτερο μέρος του ερωτηματολογίου. Στην ερώτηση που αφορά την ώρα έναρξης του ύπνου, οι απαντήσεις των γονέων που συγκεντρώνουν τα μεγαλύτερα ποσοστά, όσον αφορά το γενικό δείγμα, είναι οι 9-10 μ.μ. και 10-11 μ.μ., 40%. Όταν οι γονεϊκές απαντήσεις διακρίνονται στις δύο κατηγορίες ομάδων, τότε το μεγαλύτερο ποσοστό (40%) παιδιών με ΔΦΑ κοιμούνται μεταξύ 9-10 μ.μ., στα ΤΑ παιδιά το 45,7% κοιμάται στις 10-11 μ.μ.

Σε επόμενη ερώτηση για τις βραδινές ώρες ύπνου, το μεγαλύτερο ποσοστό ΔΦΑ -57,1%- και ΤΑ -71,4%- παιδιών κοιμάται 8-9 ώρες.

Στην τρίτη και τελευταία ερώτηση, η οποία αφορά τον ύπνο κατά την ημέρα, το μεγαλύτερο ποσοστό ΔΦΑ -60%- και ΤΑ -45,7%- ατόμων δεν κοιμάται καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Τέλος, ένα ποσοστό (14,3%) παιδιών με ΔΦΑ κοιμάται 5 ώρες και άνω μέσα στην ημέρα.

Πίνακας 3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΝ ΤΩΝ ΓΟΝΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΕ ΕΡΩΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ (N=70)

Προβλήματα ύπνου	Δείγμα	%
Δυσκολία πρωινής αφύπνισης	14	20
Φόβος ύπνου στο σκοτάδι	11	15,7
Πολλαπλές βραδινές αφυπνίσεις	9	12,9
Απροθυμία ύπνου στο δικό του κρεβάτι	8	11,4
Δυσκολίες στην αναπνοή στον ύπνο	8	11,4
Διακοπή ύπνου ώστε να επισκεφθεί την τουαλέτα	8	11,4
Δυσκολία ως την επέλευση του ύπνου	8	11,4
Πρωινοί πονοκέφαλοι	8	11,4
Ανήσυχος ύπνος	7	10
Ξυπνάει εύκολα με θορύβους	7	10
Ξυπνάει κραυγάζοντας	7	10
Αποκοιμίζεται στο σχολείο	7	10
Εφιάλτες	7	10
Υπνοβασία	7	10
Βραδινή ενούρηση	6	8,6
Τρίξιμο δοντιών	6	8,6
Παραμιλητό	6	8,6
Κλαίει κατά τη διάρκεια της νύχτας	6	8,6
Αποπροσανατολισμένο ξύπνημα	5	7,1
Αναπνέει από το στόμα κατά την ημέρα	5	7,1
Ροχαλητό	5	7,1
Αυτοτραυματική συμπεριφορά	5	7,1
Άπνοια ύπνου	0	0

Κλίμακα διαταραχής ύπνου

Αρχικά, παρουσιάζοντας τα ευρήματα του **Πίνακα 3**, στον οποίο αναγράφεται το σύνολο των απαντήσεων του δείγματος (ΔΦΑ και ΤΑ), παρατηρείται ότι το 20% του δείγματος των γονέων δήλωσε ότι το παιδί τους παρουσιάζει δυσκολία στην πρωινή αφύπνιση. Το 15,7%, 11 γονείς, δήλωσε ότι το παιδί φοβάται το σκοτάδι, ενώ

Πίνακας 4. ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΝ ΤΩΝ ΓΟΝΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΕ ΕΡΩΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΔΦΑ (N=35)

Προβλήματα ύπνου	Δείγμα	%
Πολλαπλές βραδινές αφύπνισεις	9	25,7
Δυσκολία ως την επέλευση του ύπνου	7	20
Δυσκολίες στην αναπνοή στον ύπνο	7	20
Εφιάλτες	7	20
Πρωινοί πονοκέφαλοι	7	20
Υπνοβασία	7	20
Αποκοιμίζεται στο σχολείο	7	20
Ανήσυχος ύπνος	6	17,2
Ξυπνάει κραυγάζοντας	6	17,2
Παραμιλητό	6	17,2
Δυσκολία πρωινής αφύπνισης	5	14,3
Διακοπή ύπνου ώστε να επισκεφθεί την τουαλέτα	5	14,3
Βραδινή ενούρηση	5	14,3
Απροθυμία ύπνου στο δικό του κρεβάτι	5	14,3
Αποπροσανατολισμένο ξύπνημα	5	14,3
Αφύπνιση λόγω θορύβων	5	14,3
Αυτοτραυματική συμπεριφορά	5	14,3
Κλαίει κατά τη διάρκεια της νύχτας	5	14,3
Φόβος ύπνου στο σκοτάδι	4	11,5
Ροχαλητό	3	8,6
Τρίξιμο δοντιών	3	8,6
Αναπνοή από το στόμα κατά την ημέρα	3	8,6
Άπνοια ύπνου	0	0

το 12,9% ότι εκδηλώνει πολλαπλές βραδινές αφύπνισεις. Το 11,4% δηλώνει απρόθυμο να κοιμηθεί στο δικό του κρεβάτι, παρουσιάζει δυσκολίες στην αναπνοή στην κατάκλιση, διακόπτει τον ύπνο του για να επισκεφθεί την τουαλέτα, δυσκολεύεται μέχρι να κοιμηθεί και έχει πρωινούς πονοκεφάλους.

Το 10% έχει ανήσυχος ύπνος, ξυπνάει από την ύπαρξη θορύβων, ξυπνάει κραυγάζοντας, αποκοιμίζεται στο σχολείο, διαμαρτύρεται ότι βλέπει εφιάλτες και υπνοβατεί. Βραδινή ενούρηση, τρίξιμο των δοντιών, κλάψιμο κατά τη διάρκεια της νύχτας και παραμιλητό εκδηλώνει το

Πίνακας 4. ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΝ ΤΩΝ ΓΟΝΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΕ ΕΡΩΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΤΑ (N=35)

Προβλήματα ύπνου	Δείγμα	%
Δυσκολία πρωινής αφύπνισης	9	25,7
Φόβος ύπνου στο σκοτάδι	7	20
Απροθυμία ύπνου στο δικό του κρεβάτι	3	8,6
Τρίξιμο δοντιών	3	8,6
Διακοπή ύπνου ώστε να επισκεφθεί την τουαλέτα	3	8,6
Αναπνέει από το στόμα στη διάρκεια της ημέρας	2	5,8
Αφύπνιση λόγω θορύβων	2	5,8
Ροχαλητό	2	5,8
Βραδινή ενούρηση	1	2,9
Ανήσυχος ύπνος	1	2,9
Δυσκολία ως να κοιμηθεί	1	2,9
Ξυπνάει κραυγάζοντας	1	2,9
Κλαίει κατά τη νύχτα	1	2,9
Πρωινοί πονοκέφαλοι	1	2,9
Αποπροσανατολισμένο ξύπνημα	0	0
Παραμιλητό	0	0
Δυσκολίες στην αναπνοή στον ύπνο	0	0
Αυτοτραυματική συμπεριφορά	0	0
Αποκοιμίζεται στο σχολείο	0	0
Εφιάλτες	0	0
Υπνοβασία	0	0
Άπνοια ύπνου	0	0

8,6% των ατόμων. Άπνοια ύπνου παρουσιάζει το 0,0% του συνολικού δείγματος, ενώ το 7,1%, 5 άτομα, εκδηλώνει ροχαλητό και αυτοτραυματική συμπεριφορά στην κατάκλιση, αναπνέει από το στόμα την ημέρα και φαίνεται αποπροσανατολισμένο μετά το πρωινό ξύπνημα.

Στον **Πίνακα 4** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης των απαντήσεων των γονέων παιδιών με ΔΦΑ. Συγκεκριμένα, το 25,7%, 9 άτομα, εκδηλώνει πολλαπλές βραδινές αφύπνισεις και αποτελεί το συχνότερο φαινόμενο διαταραχής ύπνου στην παρούσα μελέτη. Ακολουθούν η δυσκολία του πλήθους μέχρι να κοιμηθεί,

Πίνακας 5. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΥΠΝΟΥ

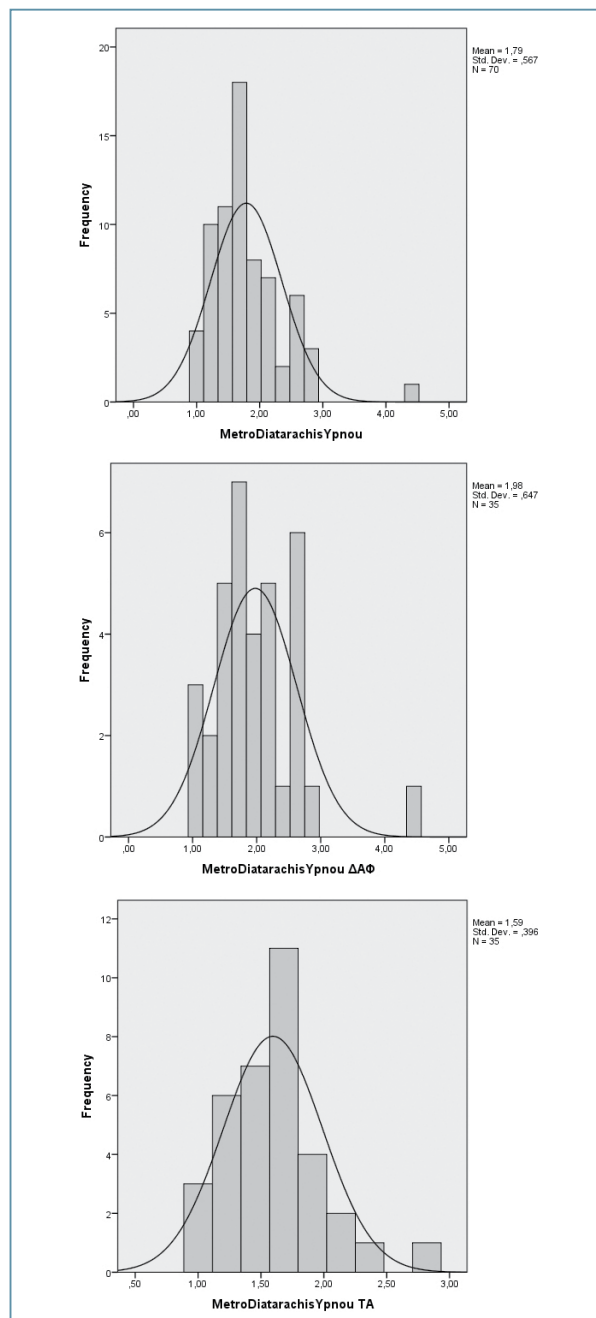
Κλίμακα διαταραχής ύπνου	M*	SD	Ελάχιστη τιμή / μέγιστη τιμή	Λοξότητα	Κύρτωση
Συνολικό Δείγμα	1,786	0,567	1,00/4,36	1,577	4,974
ΔΑΦ	1,978	0,647	1,05/4,36	1,401	4,039
ΤΑ	1,595	0,396	1,00/2,91	0,961	2,330

Σημείωση:* 1 = ποτέ, 2 = σπάνια, 3 = μερικές φορές, 4 = συχνά, 5 = σχεδόν πάντα

η δυσκολία στην αναπνοή κατά τον ύπνο, οι πρωινοί πονοκέφαλοι, οι εφιάλτες, η υπνοβασία και το φαινόμενο το παιδί να αποκοιμίζεται στο σχολείο (20%). Το 17,2% εκδηλώνει ανήσυχο ύπνο, ξυπνάει κραυγάζοντας και παραμιλάει στον ύπνο του.

Το 14,3% των ατόμων δυσκολεύεται κατά την πρωινή αφύπνιση, παρουσιάζει περιστατικά ενούρησης στον ύπνο, δείχνει αποπροσανατολισμένο, αφότου έχει ξυπνήσει, ξυπνάει εύκολα λόγω θορύβων, παρουσιάζει αυτοτραυματική συμπεριφορά, δείχνει απρόθυμο να κοιμηθεί στο δικό του κρεβάτι, κλαίει κατά τη διάρκεια της νύχτας και διακόπτει, συχνά ή σχεδόν πάντα, τον ύπνο του για να επισκεφθεί την τουαλέτα. Ποσοστό 8,6% αναπνέει από το στόμα κατά την ημέρα, τρίζει τα δόντια του και ροχαλίζει κατά τον ύπνο του, ενώ το 11,5% των παιδιών με ΔΦΑ φοβάται να κοιμηθεί στο σκοτάδι, ενόσω η άπνοια κατά τον ύπνο συγκέντρωσε μηδενικό ποσοστό.

Ολοκληρώνοντας την αναφορά των είκοσι τριών διαταραχών ύπνου με το δείγμα ΤΑ παρατηρούνται μικρότερα ποσοστά εκδήλωσης διαταρακτικών συμπεριφορών. Συγκεκριμένα, τα άτομα ΤΑ συχνότερα εμφανίζουν δυσκολία κατά την πρωινή αφύπνιση, 25,7%, και φοβούνται το σκοτάδι κατά 20%. Λιγότερα άτομα, 3 στο ΤΑ δείγμα, δηλώνουν απροθυμία να κοιμηθούν στο κρεβάτι τους, τρίζουν τα δόντια τους και διακόπτουν τον ύπνο τους για να επισκεφθούν την τουαλέτα (8,6%). Το 5,8% αναπνέει από το στόμα, αφυπνίζεται λόγω θορύβων και παρουσιάζει ροχαλητό. Βραδινή ενούρηση, ανήσυχο ύπνο, κλάψιμο κατά τη νύχτα, πρωινούς πονοκεφάλους, εκδήλωση δυσκολιών έως ότου αποκοιμηθεί και ξύπνημα με κραυγές δήλωσε το 2,9%, δηλαδή 1 άτομο. Μηδενικά ποσοστά

**Διάγραμμα 1:** Ιστογράμματα της κλίμακας διαταραχής ύπνου για το σύνολο, ΔΦΑ και ΤΑ

παρατηρήθηκαν σε προβλήματα ύπνου που αφορούν το αποπροσανατολισμένο ξύπνημα, το παραμιλητό, τις δυσκολίες στην αναπνοή στον ύπνο, την αυτοτραυματική συμπεριφορά, τις πολλαπλές βραδινές αφυπνίσεις, τους

Πίνακας 6. ΕΛΕΓΧΟΣ ΥΠΟΘΕΣΗΣ ΤΟΥ STUDENT ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ

Παράγοντες	Επίπεδα	Mean*	SD	df	T	p-value
Ομάδα	TA	1,59	0,40	56,325	-2,987	0,004
	ΔΦΑ	1,98	0,65			

Σημείωση: * 1 = ποτέ, 2 = σπάνια, 3 = μερικές φορές, 4 = συχνά, 5 = σχεδόν πάντα
 Σημείωση: ** = $p < .05$

εφιάλτες, την υπνοβασία, την άπνοια ύπνου, καθώς και τη δήλωση ότι τα παιδιά αποκοιμούνται στο σχολείο.

Έλεγχος διαφοροποίησης διαταραχής ύπνου (TA - ΔΦΑ)

Στον **Πίνακα 5**, παρουσιάζονται οι χαρακτηριστικές τιμές της νέας μεταβλητής μέτρησης της διαταραχής του ύπνου για το δείγμα της έρευνάς μας.

Επιπλέον, παρέχει μία ισχυρή ένδειξη για τη διαφοροποίηση της μέσης διαταραχής ύπνου των παιδιών ΔΦΑ σε σχέση με την ομάδα TA. Όπως παρατηρούμε, η μέση βαθμολογία διαταραχών ύπνου για τα παιδιά ΔΦΑ είναι $M=1,978$ με τυπική απόκλιση $SD=0,647$, ενώ για τα παιδιά TA διαμορφώνεται στις $M=1,595$ μονάδες, εμφανώς μικρότερη σε σχέση με την ομάδα παιδιών ΔΦΑ, και τυπική απόκλιση $SD=0,396$. Λαμβάνουμε, δηλαδή, μια πιο ξεκάθαρη ένδειξη για τα περισσότερα προβλήματα τα οποία παρουσιάζουν τα παιδιά ΔΦΑ σε σχέση με εκείνα της ομάδας TA από εκείνη που αποκομίσαμε από τη σύγκριση του **Πίνακα 4** για την κάθε ερώτηση μεμονωμένα.

Στον **Πίνακα 5**, που προηγήθηκε, μπορεί κανείς να παρατηρήσει τις ροπές τρίτης και τέταρτης τάξης της διαμορφωθείσας κλίμακας, τόσο για το σύνολο του δείγματος όσο και για την κάθε ομάδα ξεχωριστά, ενώ στο **Διάγραμμα 1**, που ακολουθεί, παρατίθενται τα αντίστοιχα ιστογράμματα της κλίμακας.

Για να ελέγξουμε αν η ένδειξη διαφοροποίησης της διαταραχής του ύπνου μεταξύ TA και ΔΦΑ επιβεβαιώνεται στατιστικά, διενεργούμε σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=5\%$ τον στατιστικό έλεγχο υπόθεσης του Student για ανεξάρτητα δείγματα (Independent Samples T-test), τα αποτελέσματα του οποίου παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**. Όπως παρατηρούμε, η διαφοροποίηση στην κλίμακα διαταραχής ύπνου μεταξύ των δύο ομάδων TA και

Πίνακας 7. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (TWO-WAY ANOVA) ΦΥΛΟ ΚΑΙ ΤΑΞΗ ΦΟΙΤΗΣΗΣ

Παράγοντες	Df	F	p-value
Διαταραχή ύπνου			
Σταθερός όρος	1	571,366	0,000*
Ομάδα	1	4,597	0,036*
Φύλο	1	2,183	0,144
Ομάδα x Φύλο	1	0,664	0,418
Error	66		
Διαταραχή ύπνου			
Σταθερός όρος	1	677,209	0,000*
Ομάδα	1	7,729	0,007*
Ηλικία	1	0,494	0,613
Ομάδα x Ηλικία	1	1,801	0,173
Error	64		

Σημείωση: * = $p < .05$

ΔΦΑ προκύπτει στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=5\%$ με $t(56,325)=-2,987$ και $p\text{-value}=0,004$.

Επιδράσεις δημογραφικών στοιχείων

Στον **Πίνακα 7** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακύμανσης κατά παράγοντες, όπως αυτά προέκυψαν για το υπό εξέταση δείγμα.

Το πρώτο υπόδειγμα το οποίο εφαρμόστηκε ήταν εκείνο το οποίο περιλάμβανε ως παράγοντες την ομάδα στην οποία ανήκει το κάθε παιδί, το φύλο τους, καθώς και την αλληλεπίδρασή τους. Όπως φαίνεται στο πρώτο τμήμα του παραπάνω πίνακα, σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=5\%$, στατιστικά σημαντική προκύπτει μονάχα η επίδραση της ομάδας, TA ή ΔΦΑ, στην οποία ανήκει το παιδί ($p\text{-value}=0,036$), γεγονός το οποίο είναι απόλυτα αναμενόμενο από την έως τώρα ανάλυση, ενώ η διαταραχή του ύπνου δεν διαφοροποιείται στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια ($p\text{-value}=0,144$). Η αλληλεπίδραση του φύλου και της ομάδας δεν αποδεικνύεται με τη σειρά της στατιστικά σημαντική στο ίδιο επίπεδο σημαντικότητας ($p\text{-value}=0,418$), γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι ο βαθμός της διαταραχής ύπνου δεν διαφοροποιείται σε κάθε ομάδα ξεχωριστά ανάλογα με το φύλο του παιδιού.

Όμοια είναι τα συμπεράσματα τα οποία αντλούνται αν εστιάσει κανείς στο δεύτερο μισό του **Πίνακα 7**, για το υπόδειγμα με εξαρτημένη μεταβλητή την κλίμακα διαταραχής ύπνου και παράγοντες την ομάδα στην οποία ανήκει το κάθε παιδί, την ηλικία τους, καθώς και την αλληλεπίδραση των δύο. Η απόκριση, σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=5\%$, επηρεάζεται στατιστικώς σημαντικά από το αν το παιδί έχει ή όχι αυτισμό ($p\text{-value}=0,007$), αλλά όχι από την ηλικία του ($p\text{-value}=0,613$). Επίσης, στο ίδιο επίπεδο σημαντικότητας, η αλληλεπίδραση των δύο μεταβλητών δεν αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική ($p\text{-value}=0,173$), γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι ο βαθμός της διαταραχής ύπνου δεν διαφοροποιείται σε κάθε ομάδα ξεχωριστά, ούτε ανάλογα με την ηλικία του παιδιού.

Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, προκύπτει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γονεϊκές αναφορές των ατόμων με ΔΦΑ και αυτών της ΤΑ ($p=0,004$), γεγονός που αναδεικνύεται και από το μέτρο διαταραχής του ύπνου. Παρόμοιες μελέτες έχουν αναδείξει την ύπαρξη διαταραχών ύπνου, ιδιαιτέρως στα παιδιά με ΔΦΑ, καθώς πληθώρα ερευνών που έχουν διενεργηθεί παρουσιάζουν αποκλίσεις στα ποσοστά εμφάνισης προβλημάτων ύπνου ανάμεσα στα δείγματα παιδιών ΤΑ, παιδιών με ΔΦΑ και παιδιών με άλλες αναπτυξιακές καθυστερήσεις^{11, 12, 13, 14, 15, 16}. Μάλιστα, οι αποκλίσεις αυτές αποτυπώνονται με ευρήματα, στα οποία ο επιπολασμός των διαταραχών ύπνου στα παιδιά με ΔΦΑ είναι υψηλότερος σε σχέση με παιδιά με άλλες αναπτυξιακές καθυστερήσεις^{15, 14, 16}, ενώ επιβεβαιώνονται και με την ύπαρξη συχνότερης εμφάνισης συμπεριφορών που εμπίπτουν στις κατηγορίες προβλημάτων ύπνου από παιδιά με ΔΦΑ σε σχέση με παιδιά ΤΑ^{12, 13, 14}. Βασισζόμενοι σε ανάλογη ανάλυση, το φύλο των παιδιών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ύπαρξη συμπεριφορών που σχετίζονται με τις διαταραχές του ύπνου, όπως το ίδιο ισχύει και για την ηλικία των παιδιών. Όσον αφορά την ηλικία, έρευνες προτείνουν ότι σε κάποιο στάδιο της παιδικής ηλικίας, ιδιαίτερα σε αυτή κάτω των 8 ετών, η πλειονότητα των παιδιών με αυτισμό θα βιώσει προβλήματα ύπνου¹², ενώ άλλες συμφωνούν με τη μη ύπαρξη συσχέτισης των προβλημάτων ύπνου με την ηλικία^{16, 17}. Διακρίνεται σε αυτό το σημείο σχετική

διαφοροποίηση με μέρος της βιβλιογραφίας. Σημειωτέον, στην παρούσα μελέτη τα δύο δείγματα (ΔΦΑ και ΤΑ), παρ' ότι χωρίστηκαν σε τρεις διακριτές ηλικιακές ομάδες (έως 5 ετών, 6 με 11 ετών και 12 και άνω), η ανάλυση περιορίστηκε στη σύγκριση των δύο δειγμάτων. Επομένως, διευκρινίζεται ότι δεν έγινε ανάλυση για καθεμία ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά.

Κάποιες από τις συνηθέστερα αναφερθείσες κατηγορίες διαταραχών ύπνου, όπως διαμορφώνονται από την παρούσα έρευνα, δηλαδή οι πολλαπλές βραδινές αφυπνίσεις, η δυσκολία που αντιμετωπίζουν τα άτομα έως ότου αποκοιμηθούν και οι δυσκολίες στην αναπνοή κατά τον ύπνο, αναγνωρίζονται και από τη διεθνή βιβλιογραφία^{9, 12}. Αξίζει να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα της έρευνας σημειώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο δείγματα, ωστόσο συμπεραίνεται με βάση τους αριθμούς ότι δεν διαφαίνεται σημαντική απόκλιση ανάμεσα στις κατηγορίες των διαταραχών ύπνου, οι οποίες εμφανίζονται μεταξύ των ποσοστών του 8,6% και 25,7%. Επομένως, τα ποσοστά που εμφανίζονται στο δείγμα των ατόμων με ΔΦΑ είναι στατιστικώς σημαντικά όταν συγκρίνονται με αυτά του δείγματος των ατόμων ΤΑ, αλλά όταν συγκρίνονται μεμονωμένα, τότε ενδεχομένως κάποια από τα ποσοστά να παρουσιάζονται σε μικρότερη κλίμακα, εμφανίζοντας σχετική απόκλιση από αυτά της προτεινόμενης βιβλιογραφίας, δίχως όμως αυτό να επηρεάζει το ποσοστό του συνολικού αποτελέσματος, το οποίο αποτελείται από όλες τις ερωτήσεις μαζί.

Το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης καταγράφηκε στην κατηγορία που αφορά τις πολλαπλές βραδινές αφυπνίσεις, όπου το 1/4 των παιδιών παρατηρήθηκε, από τους γονείς, να ξυπνάει πάνω από μία φορές κατά τη νύχτα. Το ποσοστό αυτό πλησιάζει το 33% που καταλαμβάνει η αντίστοιχη κατηγορία σε έρευνα των Williams et al. (2004)⁹. Τα υπόλοιπα ποσοστά των κατηγοριών αντιπροσωπεύουν ποσοστά περί του 20% και κάτω. Αναλυτικότερα, σημαντικά ποσοστά κατέλαβαν συμπεριφορές που εντάσσονται στις παραϋπνίες, με την υπονοβασία και τους εφιάλτες να εμφανίζονται στο 20% του δείγματος των ΔΦΑ. Τα ποσοστά αυτά κρίνονται ιδιαίτερα αυξημένα σε σχέση κιόλας με τα ποσοστά των άλλων διαταραχών, συμβαδίζουν, ωστόσο, με τα ευρήματα των Schreck & Mulick (2000)¹⁸ και αντιτίθενται με τα χαμηλά ποσοστά που ανέδειξαν οι έρευνες των Patzold et al.

(1998) και Williams et al. (2004)^{13,9}. Σχετικά με τα ποσοστά των παιδιών ΤΑ αυτά κυμάνθηκαν από το 0,0% έως και το 25,7%. Σημαντικό ποσοστό κατέλαβαν η δυσκολία στην πρωινή αφύπνιση και ο φόβος των παιδιών να κοιμηθούν με την ύπαρξη σκοταδιού στο δωμάτιο τους, 25,7% και 20% αντίστοιχα, με τις υπόλοιπες διαταραχές να κυμαίνονται μεταξύ 0,0% και 8,7%. Σημειώνεται, επίσης, ότι το ποσοστό του 8,6%, που αντιπροσωπεύει την απροθυμία του παιδιού να κοιμηθεί στο δικό του κρεβάτι (co-sleeping), έχει χαρακτηριστεί από έρευνες, συχνότερη εκδηλωθείσα συμπεριφορά, σε σχέση με το ποσοστό που καταλαμβάνει στην παρούσα έρευνα, και στα παιδιά ΤΑ αλλά και σε αυτά με ΔΦΑ, όπου εξίσου καταλαμβάνει μικρότερο ποσοστό, 14,3%, από αυτό που έχει εξαχθεί από άλλες αξιολογικές μελέτες.

Συνεχίζοντας με τα ποσοστά των διαταραχών στα άτομα με ΔΦΑ, διατυπώνεται ότι το 17,2%, 6 το πλήθος, σύμφωνα με τις αναφορές των γονέων, εκδηλώνουν ανήσυχος ύπνος. Η παρουσίαση ανήσυχου ύπνου τονίζεται σε έρευνες αξιολόγησης ως κοινό σύμπτωμα ανάμεσα στον αυτιστικό πληθυσμό, όπως επιβεβαιώνεται και από την έρευνα των Williams et al. (2004)⁹, στην οποία το ποσοστό αυτής της κατηγορίας ανέρχεται στο 40% και αναγνωρίζεται ως η δεύτερη πλέον κοινότυπη μη φυσιολογική συμπεριφορά των παιδιών με ΔΦΑ αναφορικά με τον ύπνο. Επιπλέον, όπως τονίστηκε προηγουμένως, η διαταραχή που αναφέρθηκε από τους γονείς περισσότερο από κάθε άλλη εμφανίζεται, σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, σε 1 στα 4 παιδιά με ΔΦΑ -9 το πλήθος-, ενώ, σύμφωνα με τους Krakowiak et al. (2008)¹⁴, η αναλογία αυτή ανέρχεται σε 1 προς 2 αυτιστικά παιδιά. Επίσης, 1 στα 3 παιδιά ΤΑ παρουσιάζουν τουλάχιστον μία προβληματική συμπεριφορά ύπνου, 32% (14), ενώ η παρούσα έρευνα κατέταξε το πρόβλημα ύπνου που αναφέρθηκε συχνότερα από τους γονείς παιδιών ΤΑ σε 1 στα 4 παιδιά ΤΑ - 9 άτομα. Η ύπαρξη μεγαλύτερων ποσοστών αναμενόταν σε κατηγορίες όπως αυτή που καταγράφει τον φόβο που αντιμετωπίζουν τα παιδιά και την άρνησή τους να κοιμηθούν δίχως την ύπαρξη πηγής φωτός στο δωμάτιό τους. Το ποσοστό του 11,4% στα παιδιά με αυτισμό και το αντίστοιχα, σχετικά μεγαλύτερο, 20% των παιδιών ΤΑ θα μπορούσε να ήταν αυξημένο, αν αναλογιστούμε την ηλικία των παιδιών που έλαβαν μέρος στην έρευνα. Περαιτέρω, εξίσου μικρά ποσοστά στην ομάδα των ΔΦΑ, σε σχέση με τη διεθνή βιβλιογραφία, προ-

κύπτουν και σε κατηγορίες όπως το ροχαλητό, το τρίξιμο των δοντιών, η συστηματική εισπνοή και εκπνοή του παιδιού από τη στοματική κοιλότητα, με καμία εκ των προαναφερθέντων κατηγοριών να μην ξεπερνά, στο δείγμα των ΔΦΑ, το ποσοστό του 10%. Αντιθέτως, σημαντικά ποσοστά προέκυψαν, βάσει της ανάλυσης, με μαρτυρίες να σημειώνουν ότι 1 στα 5 παιδιά με αυτισμό συχνά ή σχεδόν πάντα αποκοιμείται στο σχολείο -7 άτομα-, αναλογία σημαντικά μεγαλύτερη από το περίπου 5% άλλης έρευνας⁹. Ολοκληρώνοντας, με τις είκοσι τρεις κατηγορίες διαταραχών ύπνου, συμπεράσματα εξαχθηκαν και στις υπόλοιπες κατηγορίες, με περίπου 1 στα 5 παιδιά να έχει παρατηρηθεί να παραμιλάει στον ύπνο, καθώς, επίσης, ένα ποσοστό της τάξεως, περίπου, του 15% να εμφανίζει αυτοτραυματική συμπεριφορά στον ύπνο, ένα ποσοστό του 20% και του 14,3%, αντίστοιχα, καταλαμβάνουν οι πρωινόι πονοκέφαλοι και η αποπροσανατολισμένη πρωινή αφύπνιση, όπου τα παιδιά με ΔΦΑ μπορεί να δείχνουν ότι είναι αποπροσανατολισμένα για ένα σύντομο χρονικό διάστημα μετά το πρωινό ξύπνημα.

Σχολιάζοντας τα ποσοτικά χαρακτηριστικά του ύπνου των ατόμων (ΤΑ, ΔΦΑ) που παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**, παρατηρείται ότι τα άτομα με αυτισμό, παρά την επίδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις κατηγορίες συμπεριφορών στον ύπνο που αναλύθηκαν προηγουμένως, φαίνεται να μην εμφανίζουν διαφορές στην ώρα της βραδινής κατάκλισης. Τα 3 στα 4 αυτιστικά παιδιά αρχίζουν το βραδινό τους ύπνο μεταξύ 9 μ.μ. και 11 μ.μ., ώρες στις οποίες αποσύρεται και το 80% των παιδιών ΤΑ, ενώ μόλις το 14,3% του ΔΦΑ πληθυσμού κοιμάται μετά το πέρας τις 11 μ.μ. Επίσης, οι ώρες βραδινού και ημερήσιου ύπνου κρίνονται φυσιολογικές και είναι παρόμοιες με αυτές των ατόμων ΤΑ. Συγκεκριμένα, το 57,1% του ΔΦΑ δείγματος κοιμάται μεταξύ 8 και 9 νυχτερινών ωρών⁹, ενώ το 60% του ΔΦΑ δείγματος δεν κοιμάται καθόλου κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ωστόσο, ένα σημαντικό μέρος του ΔΦΑ πληθυσμού -14,3%, 5 στα 35 παιδιά- παρουσιάζεται να κοιμάται ασυνήθιστα πολλές ώρες, 5 και άνω, στη διάρκεια της ημέρας, όταν στα άτομα ΤΑ το ίδιο ποσοστό ανέρχεται μόλις στο 2,9% - 1 άτομο.

Ολοκληρώνοντας, κρίνεται σκόπιμο να γίνει αναφορά στους περιορισμούς και τις αδυναμίες της παρούσας εργασίας. Η διενεργηθείσα αξιολόγηση βασίζεται στις ανα-

φορές των γονέων για τα υπό εξέταση παιδιά χωρίς να εντοπίζονται αναφορές και πληροφορίες από άλλες ενδεχόμενες σημαντικές πηγές, όπως είναι οι θεράποντες ιατροί, οι εκπαιδευτικοί, οι ψυχολόγοι, οι κοινωνικοί λειτουργοί και γενικότερα οι εμπλεκόμενοι με την αγωγή και την εκπαίδευση των παιδιών. Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί το γεγονός ότι η έρευνα βασίστηκε στην ειλικρίνεια και αντικειμενικότητα των γονέων και στη δυνατότητα παρακολούθησης, παρατήρησης και αξιολόγησης των συμπεριφορών των παιδιών κατά τη διάρκεια του ύπνου τους δίχως την προηγούμενη εκπαίδευσή τους. Η έρευνα είναι συγχρονική και συναφειακή, επομένως δεν

δύναται να γίνει λόγος για αιτιώδεις σχέσεις μεταξύ των υπό μελέτη παραγόντων. Επιπρόσθετα, στο παρόν εγχείρημα δεν αξιολογήθηκαν άλλες πιθανές με τη διαταραχή ύπνου παράμετροι πέραν των συγκεκριμένων δημογραφικών χαρακτηριστικών των υπό εξέταση παιδιών, του φύλου και της ηλικίας.

Όλοι οι παραπάνω περιορισμοί πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη μελέτη και ερμηνεία των ευρημάτων της παρούσας έρευνας και αποτελούν αφορμή για περαιτέρω έρευνα, προκειμένου να μελετηθούν διεξοδικότερα οι πτυχές της παιδικής διαταραχής ύπνου παιδιών με αυτισμό. ■

ABSTRACT

Sleep Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders

Andreas Grigoriadis, Christine K. Syriopoulou Delli, Grigorios Simos

According to the DSM-5 (2013) patients with autism spectrum disorder (ASD), are characterized by restricted interests, repetitive behaviors and severe delay in social interaction and communication all of which occur early in childhood. ASD is a developmental disorder that affects all aspects of life. The prevalence of sleep problems in children with ASD ranges between 44 and 83%.

The aim of this study is to investigate sleep problems and their prevalence in children with ASD, based on

parental report. Therefore, 35 children with ASD and 35 children with typical development (TD) were recruited from Northern Greece. The present survey was based on a structured questionnaire Williams et al. (2004) which is a modified version of the questionnaire used in a study conducted in the Kosair Children's Hospital Sleep Center. Results show that children with ASD face sleep problems more often than TD children ($p < 0.05$) and also 1 out of 4 children with autism exhibit frequent awakenings during night.

KEY WORDS: Autism spectrum disorder (ASD), parents, sleep disorders

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Atkinson, R. L., Atkinson, R. C., Smith, E. E., Bem, D. J., Nolen-Hoeksema, S. (2003). Εισαγωγή στη Ψυχολογία του Hilgard Τόμος Α' (σελ. 376-379). Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση.
2. Glickman, G. (2010). Circadian rhythms and sleep in children with autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34, 755-768.
3. Borbély, A.A. (1982a). Sleep regulation: Circadian rhythm and homeostasis. In D. Ganten & D. Pfaff (Eds.), *Current topics in Neuroendocrinology*. Vol. 1: Sleep. Clinical and experimental aspects (pp. 83-103). Berlin: Springer-Verlag.
4. Borbély, A.A., Achermann, P., Trachsel, L., and Tobler, I. (1989). Sleep initiation and initial sleep intensity: Interactions of homeostatic and circadian mechanisms. *J Biol Rhythms* 4:149-160.
5. Society of Neuroscience (1996). Τι Γνωρίζουμε Για Τον Εγκέφαλο: ΕΝΑ ΑΛΦΑΒΗΤΑΡΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΚΑΙ ΤΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (σελ. 30-31). Αθήνα: Εκδόσεις Καστανιώτη.
6. American Academy of Sleep Medicine (2005). *International classification of sleep disorders* (2nd ed.). Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine.

7. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
8. Thorpy, M. J. (2012). Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*, 9(4), 687-701.
9. Williams, P. G., Sears, L. L., Allard, A. (2004). Sleep problems in children with autism. *Journal of Sleep Research* 13, 265-268.
10. Gozal, D. (1998). Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 102(3 Pt 1), 616-20.
11. Richdale, A. L. (1999). Sleep problems in autism: prevalence, cause and intervention. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41, 60-66.
12. Richdale, A. L. and Prior, M. R. (1995). The sleep-wake rhythm in children with autism. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 4(3), 175-186.
13. Patzold, L., Richdale, A. L. & Tonge, B. (1998). An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's disorder. *Journal of Paediatrics and Child Health* 34, 528-533.
14. Krakowiak, P., Goodlin-Jones, B., Hertz-Picciotto, I., Croen, L.A., Hansen, R.L., (2008). Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *Journal of Sleep Research* 17, 197-206.
15. Goodlin-Jones B.L., Sitnick S.L., Tang K., Liu J., Anders T. (2008). The Children's Sleep Habits Questionnaire in toddlers and preschool children. *J Dev Behav Pediatr.* 29(2), 82-88.
16. Maski, K. P., Kothare, S. V. (2013). Sleep deprivation and neurobehavioral functioning in children. *International Journal of Psychophysiology*, 89, 259-264.
17. Goldman, S.E., Richdale, A. L., Clemons, T., Malow B. A. (2012). Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: variations from childhood to adolescence. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 42, 531-538.
18. Schreck, K. A. & Mulick, J. A. (2000). Parental reports of sleep problems in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30, 127-135.

Δερματίτιδα στην περιοχή των σπαργάνων. Διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση

Τάλια Τσιβτανίδου - Κάκουρου

Σύμβουλος Παιδοδερματολογίας Α Παιδ. Κλιν Παν/μίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δερματίτιδα στην περιοχή των σπαργάνων (diaper dermatitis) είναι μη ειδικός όρος. Περιλαμβάνει οιαδήποτε φλεγμονώδη δερματική αντίδραση που αφορά την περιοχή που καλύπτεται από την

πάνα. Στην ανασκόπηση αυτή συζητούνται η κλινική εικόνα, η διαφορική διάγνωση και η ανάλογη αντιμετώπιση.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Δερματίτιδα σπαργάνων

Δερματίτιδα στην περιοχή των σπαργάνων (diaper dermatitis) είναι μη ειδικός όρος. Περιλαμβάνει οιαδήποτε φλεγμονώδη δερματική αντίδραση που αφορά την περιοχή που καλύπτεται από την πάνα. Ίσως πιο δόκιμη έκφραση, δεδομένου ότι η λέξη δερματίτιδα παραπέμπει σε συγκεκριμένη οντότητα, θα ήταν «Δερματοπάθειες στην περιοχή των σπαργάνων».

Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: Η πρώτη περιλαμβάνει δερματοπάθειες που προκαλούνται ή επιβαρύνονται από τη χρήση πάνας και η δεύτερη δερματοπάθειες που επισυμβαίνουν ανεξάρτητα από τη χρήση πάνας¹ (Πίνακας 1).

Α) Δερματοπάθειες που προκαλούνται ή επιβαρύνονται από τη χρήση πάνας

Ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής.

Δερματίτιδα από σπάργανα

Είναι η συχνότερη δερματοπάθεια που συμβαίνει

στην περιοχή των σπαργάνων. Είναι τόσο συχνή, ώστε, όταν ο παιδίατρος αναφέρει ότι το βρέφος έχει δερματίτιδα στην περιοχή των σπαργάνων, εννοεί την ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, δηλαδή τη δερματίτιδα από σπάργανα. Εμφανίζεται τον 1ο-2ο μήνα ζωής και πρακτικά υποχωρεί όταν το παιδί απαλλαγεί από τα σπάργανα (πάνες). Έχει τη μεγαλύτερη συχνότητα της στην ηλικία 8-12 μηνών. Αναφέρεται ότι όλα τα βρέφη θα παρουσιάσουν τουλάχιστο ένα επεισόδιο για όσο διάστημα φορούν πάνες, ανεξάρτητα φύλης και φύλου².

Πρόκειται για ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής και οφείλεται σε πολλά τοπικά αίτια. Η τριβή με την πάνα και η συνεχής διαβροχή του δέρματος του μωρού με ούρα προκαλούν λύση της συνέχειάς του και το καθιστούν ευάλωτο σε ερεθιστικές ουσίες και μικροοργανισμούς, με αποτέλεσμα τη δημιουργία δερματίτιδας. Συγκεκριμένα, η αμμωνία που παράγεται από την ουρία των ούρων με βακτηριδιακές ουρεάσες, που βρίσκονται στα κόπρανα, αλκαλοποιεί το περιβάλλον, με

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Τάλια Τσιβτανίδου - Κάκουρου, E-mail: kakst@otenet.gr

Πίνακας 1. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΩΝ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ

Συνδυάζονται ή επιβαρύνονται από τη χρήση πάνας	Επισυμβαίνουν ανεξάρτητα από τη χρήση πάνας
• Ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής • Μονιλιασική δερματίτιδα • Jacquet's δερματίτιδα • Granuloma gluteale infantum • Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής	• Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα • Ατοπική δερματίτιδα • Παράτριμμα • Ψωρίαση • Λοιμώξεις (ιογενείς, μικροβιακές) • Ψώρα • Μεταβολικά νοσήματα, Ανοσοανεπάρκειες • Ιστιοκύττωση Langerhans • Περιεδρικό αιμαγγείωμα βρεφικής ηλικίας

αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται οι πρωτεάσες και οι λιπάσες των κοπράνων που στο φυσιολογικό ελαφρά όξινο pH του δέρματος είναι ανενεργές. Έτσι, το μείγμα κοπράνων και ούρων ερεθίζει περισσότερο το δέρμα από ό,τι τα ούρα ή τα κόπρανα μεμονωμένα. Οι λιπάσες των κοπράνων ενεργοποιούνται, επίσης, σε διάρροια και χορήγηση αντιβιοτικών από το στόμα^{2,3}.

Η δερματίτιδα από σπάργανα εντοπίζεται στην περιγεννητική περιοχή, όπου τα σπάργανα έρχονται σε άμεση επαφή με το δέρμα (εφήβαιο, έξω γεννητικά όργανα, γλουτοί). Το πάσχον δέρμα είναι ερυθματώδες με στίλβουσα ή υγρώσσουσα επιφάνεια στην οξεία φάση και λεπτή απολέπιση στη χρόνια. Οι βουβωνικές πτυχές μένουν ελεύθερες (εικόνα 1).

Μονιλιασική δερματίτιδα

Μελέτες δείχνουν ότι μέχρι 80% των βρεφών με δερματίτιδα από σπάργανα ήδη την τρίτη ημέρα από την εμφάνιση της δερματίτιδας έχουν μονιλιασική επιμόλυνση. Εκδηλώνεται κλινικά με επέκταση των βλαβών στις βουβωνικές πτυχές και την έσω επιφάνεια των μηρών, δορυφορικά, δε, προς τις πλάκες αναπτύσσονται βλατίδες και φλυκταίνidia (εικόνα 2). Σπάνια οι μονιλιασικές βλάβες μπορεί να συμβούν πρωτοπαθώς στην περιοχή των σπαργάνων χωρίς να προηγηθεί δερματίτιδα⁴.

Jacquet's δερματίτιδα

Συμβαίνει σε βρέφη με επίμονη διάρροια ή ελλιπή υγιεινή (μη συχνή αλλαγή των σπαργάνων). Η αιτιοπαθογένεια δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη. Χαρακτηρί-

ζεται από φυσαλίδες που καταλήγουν σε διαβρώσεις ή πολλές επιπολής στρογγυλές εξελκώσεις με σαφώς αφοριζόμενη υπερυψωμένη περιφέρεια (έλκη Jacquet) (εικόνα 3).

Granuloma gluteale infantum

Πρόκειται για ερυθροϊώδη οζίδια, που εμφανίζονται κυρίως στους γλουτούς. Πιθανά αποτελούν υπέρμετρη αντίδραση σε τοπικό χρόνιο ερεθισμό, όπως η μονιλίαση ή η τοπική χρήση ισχυρών φθοριωμένων κορτικοστεροειδών. Τα οζίδια υποχωρούν αυτόματα σε μερικές εβδομάδες ή μήνες.

Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής

Η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής τίθεται στη διαφορική διάγνωση όταν το εξάνθημα είναι κνησμώδες, επίμονο και δεν ανταποκρίνεται στην τοπική αγωγή. Τα αλλεργιογόνα μπορεί να βρίσκονται στα μωρομάντιλα (π.χ., iodopropylcarbamate, bronopol, methylisothiazolinone), στην κρέμα πρόληψης (π.χ., sorbitan sesquioleate), στο ελαστικό της πάνας (π.χ., cyclohexylthiophthalimide) ή στις χρωστικές που συχνά υπάρχουν στην πάνα (π.χ., disperse dyes). Η εντόπιση του εξανθήματος συχνά κατευθύνει και στο αλλεργιογόνο αίτιο. Έτσι, όταν η δερματίτιδα είναι κυκλοτερής στην περιοχή των μηρών, πιθανά ευθύνεται αλλεργιογόνο που βρίσκεται στο λάστιχο της πάνας, ενώ, όταν επιμένει στην περιπρωκτική περιοχή, ενοχοποιείται κυρίως αλλεργιογόνο που βρίσκεται στο μωρομάντιλο. Η κλινική διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με patch tests. Αντιμετωπίζεται με αποφυγή του αλλεργιογόνου αιτίου⁵⁻⁷.



Εικόνα 1: Δερματίτιδα από σπάργανα



Εικόνα 2: Μονιλιασική δερματίτιδα στην περιοχή των σπαργάνων



Εικόνα 3: Jacquet's δερματίτιδα



Β) Δερματοπάθειες που επισυμβαίνουν ανεξάρτητα από τη χρήση πάνας

Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα

Η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα στην περιοχή της πάνας χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες ερυθρωπές βλατίδες που συρρέουν και σχηματίζουν πλάκες. Καταλαμβάνονται πάντα και οι βουβωνικές πτυχές. Η παράλληλη παρουσία υπερκεράτωσης τριχωτού κεφαλής, ήπιας απολέπισης στο μεσόφρυο και εκζέματος στις καμπτικές επιφάνειες (πίσω από τα αυτιά, στον λαιμό, τις μασχάλες, την έσω επιφάνεια αγκώνων και πίσω από τα γόνατα) εύκολα θα θέσει τη διάγνωση (εικόνα 4). Σημειώνεται ότι τελευταία αμφισβητείται η ύπαρξη της βρεφικής σμηγματορροϊκής δερματίτιδας ως ξεχωριστής κλινικής οντότητας και θεωρείται πρόδρομος άλλου νοσήματος (π.χ.,

ατοπική δερματίτιδα, ψωρίαση). Σε σχετική μας μελέτη που αφορούσε 87 βρέφη με σμηγματορροϊκή δερματίτιδα διαπιστώσαμε ότι 30/87 παρουσίασαν και ατοπική δερματίτιδα (23/87 περίπου 6,5 μήνες μετά την εμφάνιση της σμηγματορροϊκής, ενώ 7/87 ταυτόχρονα με τη σμηγματορροϊκή δερματίτιδα), επίπτωση στατιστικά σημαντική σε σχέση με την επίπτωση της ατοπικής δερματίτιδας σε γενικό πληθυσμό βρεφικής/νηπιακής ηλικίας στην Αθήνα (34,4% vs 10,7%, $p < 0,001$)⁸.

Ατοπική δερματίτιδα

Σε βρέφη με ατοπική δερματίτιδα η περιοχή της πάνας παραμένει συνήθως ελεύθερη συμπτωμάτων. Όταν υπάρχουν βλάβες είναι συνήθως έντονα κνησμώναι και επίμονες. Η συνύπαρξη εκζεματικών βλαβών συμμετρικά στα μάγουλα, τις εκτατικές επιφάνειες των άκρων και τον



Εικόνα 4: Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα

κορμό εύκολα θα θέσουν τη διάγνωση της νόσου.

Παράτριμμα

Εντοπίζεται στις βουβωνικές πτυχές και έσω μηρούς. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η αυξημένη θερμοκρασία, η

υγρασία και η τριβή μεταξύ των δύο επιφανειών του δέρματος. Συχνά επιπλέκεται με μονιλιασική λοίμωξη, που εκδηλώνεται κλινικά με δορυφορικά φλυκταινίδια και βλατίδες.

Ψωρίαση

Η ψωρίαση στα βρέφη συνήθως εντοπίζεται στην περιοχή της πάνας. Οι βλάβες, αν και συνεχώς βρέχονται από τα ούρα, είναι ξηρές, ροδόχροες με πολύ λεπτή απολέπιση (σαν πιτυρίδα). Η εμφάνιση ψωριασικών βλαβών και σε άλλα μέρη του σώματος ή και το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ψωρίαση συμβάλλουν στη διάγνωση της νόσου (εικόνα 5).

Μικροβιακές και ιογενείς λοιμώξεις

Ιδιαίτερα τα ατοπικά βρέφη είναι επιρρεπή τόσο σε μικροβιακή λοίμωξη στην περιοχή της πάνας (χρυσί-



Εικόνα 5: Ψωρίαση σε βρέφος

ζων σταφυλόκοκκος) όσο και σε ιογενή (απλός έρπης, κυτταρομεγαλοϊός).

Όταν περιπρωκτικά υπάρχει σαφώς αφοριζόμενη ερυθρωπή οιδηματώδης και ευαίσθητη στην πίεση πλάκα στη διαφορική διάγνωση τίθεται η κυτταρίτιδα από στρεπτόκοκκο. Ανταποκρίνεται σε χορήγηση πενικιλίνης από το στόμα. Η συγγενής σύφιλη συχνά έχει δερματικές βλάβες συμβατές με σμηγματορροϊκή δερματίτιδα. Η αναιμία, η ηπατοσπληνομεγαλία, ο ίκτερος και οι βλάβες στα μακρά οστά κατευθύνουν στη διάγνωση που θα επιβεβαιωθεί με τον ειδικό εργαστηριακό έλεγχο (θετική VDRL, FTA-ABS).

Ψώρα

Η παρουσία βλατίδων και κοκκιωμάτων στο όσχεο, κνησμών εξανθήματος στον κορμό, στις μασχάλες και την ιεροκοκκυγική χώρα και ενδοεπιδερμικών σηράγγων,

που καταλήγουν σε μαργαριταροειδή φυσαλίδα στις παλάμες και πέλματα, κατευθύνουν στη διάγνωση της ψώρας.

Μεταβολικά νοσήματα

Η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα χαρακτηρίζεται από φυσαλιδώδες σαφώς αφοριζόμενο εξάνθημα, που εντοπίζεται γύρω από τα στόμια του σώματος (περιπρωκτικά, περιστοματικά, περιοφθαλμικά) και τα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών, από χρόνια διάρροια, φωτοφοβία, αλωπεκία, ευαισθησία στις λοιμώξεις. Κληρονομείται με υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου SLC39A4, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8q24.3 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη-φορέα του ψευδαργύρου από τον ειλεό στην κυκλοφορία. Τα επίπεδα του Zn πλάσματος είναι $< 50 \mu\text{g/dl}$. Άλλος δείκτης χαμηλού ψευδαργύρου είναι η χαμηλή τιμή αλκαλικής φωσφατάσης, δεδομένου ότι η αλκαλική φωσφατάση είναι ένζυμο εξαρτώμενο από τον ψευδάργυρο (zinc-dependent enzyme). Η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα είναι εξαιρετικά σπάνια νόσος, με επίπτωση 1:500.000 πληθυσμού. Σχετικά συχνά, όμως, απαντά η δευτεροπαθής ανεπάρκεια ψευδαργύρου (π.χ., σε χρόνια διάρροια, ινοκυστική νόσο, προωρότητα, σε μητρικό θηλασμό όταν ανεπαρκεί η μεταφορά Zn από τον ορό στο μητρικό γάλα ή σε παρεντερική διατροφή μη εμπλουτισμένη σε ψευδάργυρο) (εικόνα 6). Αντιμετωπίζεται με χορήγηση από του στόματος θειικού ή γλυκονικού Zn, στη μεν νόσο εφ' όρου ζωής στη δε δευτεροπαθή ανεπάρκεια για όσο διάστημα διαρκεί το πρόβλημα.

Άλλα μεταβολικά νοσήματα που μπορεί να εκδηλωθούν με επίμονη δερματίτιδα στην περιοχή των σπαργάνων είναι οι οργανικές οξυουρίες, η φαινυλκετονουρία, οι διατα-



Εικόνα 6: Δευτεροπαθής ανεπάρκεια Zn (δίδυμη κύηση, θηλασμός)

ραχές του κύκλου της ουρίας, ανεπάρκεια βιοτινιδάσης κ.ά.^{9,10}.

Ιστιοκύττωση Langerhans

Στην ιστοκύττωση Langerhans οι βλάβες περιλαμβάνουν αιμορραγικά στοιχεία και κιτρινωπές ή καφεοειδείς βλατίδες, που συρρέουν και σχηματίζουν πλάκες. Συνυπάρχουν ηπατοσπληνομεγαλία και αιματολογικές διαταραχές.

Περιεδρικό αιμαγγείωμα

Εκδηλώνεται ως εντοπισμένη επιτολής αγγειακή πλάκα ή οζίδια ή ως ερυθηματώδης πλάκα με εξέλκωση¹¹.

Θεραπευτική προσέγγιση δερματίτιδας από σπάργανα (ερεθιστικής δερματίτιδας εξ επαφής)

Α) Πρόληψη της δερματίτιδας από σπάργανα

Για την πρόληψη της δερματίτιδας από σπάργανα συνιστώνται συχνή αλλαγή των σπαργάνων, σχολαστικός καθαρισμός του δέρματος, προσεκτικό σκούπισμα, ώστε το δέρμα να μη μένει υγρό, και επάλειψη της περιοχής με κρέμα/αλοιφή αποφρακτικού τύπου (π.χ., zinc oxide, petrolatum, cod liver oil, dimethicone, lanolin). Τα σπάργανα πρέπει να είναι μαλακά και απορροφητικά. Οι υπεραπορροφητικές πάνες μιας χρήσης, που περιέχουν στον πυρήνα τους ειδικό ζελατινώδες υλικό, υπερτερούν των άλλων, γιατί έχουν μεγάλη απορροφητικότητα και διατηρούν το δέρμα περισσότερο στεγνό^{10,12}.

Β) Αντιμετώπιση της δερματίτιδας από σπάργανα

Σε ήπια δερματίτιδα τα μέτρα πρόληψης εντατικοποιούνται, αποφεύγονται οι ερεθιστικοί παράγοντες (συχνή αλ-

λαγή πάνας, βελτίωση συνθηκών αερισμού περιοχής), ενώ συνεχίζεται η επάλειψη της περιοχής με κρέμα ψευδαργύρου και όχι αλοιφή ψευδαργύρου¹³.

Ο ψευδάργυρος σε μορφή Zn in water σχηματίζει προστατευτικό, ημιδιαπερατό φραγμό στο δέρμα, που εμποδίζει την είσοδο ερεθιστικών ουσιών, ενώ παράλληλα επιτρέπει στο δέρμα να «αναπνέει», επίσης, έχει στυπτικές, αντισηπτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες^{14,15}.

Σε μέτρια/σοβαρή δερματίτιδα από σπάργανα η αντιμετώπιση εξαρτάται από την κλινική εικόνα της βλάβης. Αν οι βλάβες υγρώσουν, συνιστώνται κομπρέσες ή ψεκασμοί με φυσιολογικό ορό μέχρις ότου στεγνώσει η περιοχή. Στη συνέχεια εφαρμόζεται κρέμα που περιέχει αντιφλεγμονώδες - αντιμονιλιασικό φάρμακο (π.χ., miconazole + hydrocortisone 1% ή fluprednidene acetate) σε σχήμα προοδευτικής μείωσης. Προτιμάται ο συνδυασμός αντιφλεγμονώδες - αντιμονιλιασικό για αποφυγή μονιλιασικής επιμόλυνσης. Αν ήδη υπάρχει κλινικά μονιλιασική επιμόλυνση, τότε χορηγείται αρχικά τοπικό αντιμυκητιασικό μόνο ή σε συνδυασμό με από του στόματος, αν η μονιλιασική επιμόλυνση είναι εκτεταμένη, ώστε να υποχωρήσει ο μύκητας και στη συνέχεια τοπικά αντιφλεγμονώδες - αντιμονιλιασικό για να υποχωρήσει η φλεγμονή.

Εάν η δερματίτιδα δεν υποχωρεί έπειτα από αγωγή τεσσάρων εβδομάδων, τότε μπορεί να οφείλεται σε μη συμμόρφωση στη θεραπεία, σε αποτυχία εξάλειψης επιβαρυντικών παραγόντων ή σε λάθος διάγνωση. Η σωστή κλινική εξέταση και ο σχετικός εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, ηπατικά ένζυμα, ουρία, κρεατινίνη, ψευδάργυρος, βιοτίνη, αμμωνία και αμινοξέα ορού, οργανικά οξέα ούρων, patch tests και επί ενδείξεων ιστολογική εξέταση) θα συμβάλουν στην τελική διάγνωση και αντιμετώπιση¹⁰. ■

ABSTRACT

Diaper dermatitis. Differential diagnosis and management**Talia Kakourou**

Diaper dermatitis is a non-specific term. It encompasses any inflammatory skin eruption that develops in the area covered by the diaper.

In this review the clinical presentation, differential diagnosis and management of diaper dermatitis are discussed.

KEY WORDS: Diaper dermatitis

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tüzün Y, Wolf R, Bağlam S, Engin B. Diaper (napkin) dermatitis: A fold (intertriginous) dermatosis Clin Dermatol. 2015 ;33:477-82.
2. Gupta AK, Skinner AR. Management of diaper dermatitis. Int J Dermatol. 2004 ;43:830-4.
3. Atherton DJ. The aetiology and management of irritant diaper dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15 Suppl 1:1-4.
4. Rowe, J.M.N., McCall E, Kent B. Clinical effectiveness of barrier preparations in the prevention and treatment of nappy dermatitis in infants and preschool children of nappy age. Int J Evid Based Healthc. 2008; 6:3-23.
5. Smith WJ, Jacob SE The role of allergic contact dermatitis in diaper dermatitis Pediatr Dermatol. 2009;26: 369-70.
6. Chang MW, Nakrani R. Six children with allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone in wet wipes (baby wipes). Pediatrics 2014;133:434-8.
7. Alberta L, Sweeney SM, Wiss K. Diaper dye dermatitis. Pediatrics 2005; 116:450-2
8. Alexopoulos A, Kakourou T, Orfanou I, Xaidara A, Chrousos G. Retrospective analysis of the relationship between infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. Pediatr Dermatol. 2014;31: 125-30.
9. Tabanlıoğlu D, Ersoy-Evans S, Karaduman A. Acrodermatitis enteropathica-like eruption in metabolic disorders: acrodermatitis dysmetabolica is proposed as a better term. Pediatr Dermatol. 2009;26 :150-4.
10. Nield LS¹, Kamat D. Prevention, diagnosis, and management of diaper dermatitis. Clin Pediatr (Phila). 2007;46: 480-6
11. Coughlin CC¹, Eichenfield LF, Frieden IJ. Diaper dermatitis: clinical characteristics and differential diagnosis. Pediatr Dermatol. 2014; 31 Suppl 1:19-24.
12. Ward DB, Fleischer AB Jr, Feldman SR, Krowchuk DP. Characterization of diaper dermatitis in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154:9 43-6
13. Wolf R, Wolf D, Tüzün B, Tüzün Y. Diaper dermatitis. Clin Dermatol. 2000;18: 657-60
14. Schunck M, Neumann C, Proksch E. Artificial barrier repair in wounds by semi-occlusive foils reduced wound contraction and enhanced cell migration and reepithelization in mouse skin. J Invest Dermatol. 2005;125: 1063-71
15. Visscher M, Hoath SB, Conroy E, Wickett RR. Effect of semipermeable membranes on skin barrier repair following tape stripping. Arch Dermatol Res. 2001; 293: 491-9



From vision to reality...

- Sponsorship
- Website & Digital Marketing
- Graphic Design
- Congress Organization
- Scientific Journals
- Financial Organization
- Media Office
- Travel Services

We've made it a science!

www.zita-management.com

CONTACT



ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ

ΔΥΟ FORUM 2016

Το μεγαλύτερο **Διαδραστικό, Επιστημονικό** και **Εκθεσιακό Forum** της χρονιάς για την **διατροφή, υγεία** και **ομορφιά**



16 - 17 Απριλίου 2016



**METROPOLITAN
EXPO** ΕΚΘΕΣΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ

**ΕΙΣΟΔΟΣ
ΔΩΡΕΑΝ**

Θα συμμετάσχουν
7.000 ιατροί όλων
των ειδικοτήτων,
3.000 φαρμακοποιοί,
30.000 επισκέπτες

14 ημερίδες,
150 ομιλητές,
30 διαδραστικά
events

Με την αιγίδα



Συμμετοχή και επιστημονική υποστήριξη



Ελληνική Εταιρεία
Μαστολογίας



www.dyoforum.gr
www.dyomagazine.gr

ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ
ΤΗΣ ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1ο χλμ. Παιανίας - Μαρκοπούλου, Παιανία, www.zita-group.com



Πληροφορίες συμμετοχής: Τηλ. +30 211 1001780



Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΩΝ ΠΡΟΚΛΗΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΑΣ ΑΦΟΡΑ ΟΛΟΥΣ

Για το λόγο αυτό, συνδυάζοντας το πνεύμα της βιοτεχνολογίας με τη δύναμη μιας επιτυχημένης φαρμακευτικής εταιρείας, εφαρμόζουμε νέες, καινοτόμες και στοχευμένες προσεγγίσεις που μπορούν να κάνουν ουσιαστική διαφορά.

Για όλους εμάς στην βιοφαρμακευτική εταιρεία AbbVie, το να συνεισφέρουμε θετικά στις ζωές των ανθρώπων και στη βιωσιμότητα του συστήματος υγείας είναι κάτι περισσότερο από υπόσχεση. Είναι ο σκοπός μας.

ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΠΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΣΤΟΝ ΚΟΣΜΟ

1η θέση στο διαγωνισμό **Best WorkPlaces Greece 2015** στην κατηγορία των εταιρειών με 50-250 εργαζομένους

Great Place To Work

Institute

2η θέση στη λίστα των φαρμακευτικών εταιρειών με την **καλύτερη εταιρική φήμη παγκοσμίως**, σύμφωνα με τις απόψεις των ασθενών

PatientView

8η θέση στις πιο αξιόλογες εταιρείες στον κλάδο των φαρμακευτικών προϊόντων

Fortune Magazine

Ανάμεσα στα **5 κορυφαία brands παγκοσμίως**

FutureBrand

170+ Χώρες
28.000+ Εργαζόμενοι σε όλον τον κόσμο

115+ Εργαζόμενοι στην Ελλάδα

18 Κέντρα Έρευνας & Ανάπτυξης και Εργοστάσια Παραγωγής

16% των εσόδων της εταιρείας επενδύεται στην Έρευνα & Ανάπτυξη

10+ Προγράμματα σε Φάση III σχετικά με την Ηπατολογία, τη Νευρολογία, την Ανοσολογία, τη Γυναικολογία και τις Μεταβολικές Παθήσεις, τη Νεφρολογία, την Ογκολογία και την Αιματολογία

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΙΟΛΟΓΙΑ

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ



GR/ABV/0415/0080

www.abbvie.gr

PEOPLE. PASSION. POSSIBILITIES.





Η γλυκερίνη ανήκει στα **ωσμωτικώς δρώντα υπακτικά** (Εθνικό Συνταγολόγιο ΕΟΦ 01:05:03) και χορηγείται για την **ταχύτατη κένωση του ορθού** (εντός 30' σε υπόθετο και εντός 10' σε υποκλυσμό).

Ο τρόπος δράσης συνίσταται στην **τοπική απορρόφηση νερού** από τον οργανισμό μέσω ώσμωσης, το οποίο μαλακώνει και συμπαρασύρει τα κόπρανα. Παράλληλα η γλυκερίνη **λιπαίνει τοπικά** το έντερο, χωρίς να επηρεάζει την **απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών**.

Για χρήση σύμφωνα με το Φύλλο Οδηγιών δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες και **δεν προκαλείται εθισμός**.

Τα Υπόθετα Γλυκερίνης και τα Μικροκλύσματα Γλυκερίνης ZARMBH κυκλοφορούν με την **εμπιστοσύνη** γιατρών και φαρμακοποιών από το 1970 στην Ελλάδα και σε άλλες 8 χώρες. Επιλέξτε την κατάλληλη περιεκτικότητα ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα του ασθενούς.



από το 1970
ZARBIS



Για επαγγελματίες υγείας: Καθε πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να γνωστοποιείται απ'ευθείας στον Ε.Ο.Φ.

η μέτρηση σακχάρου
γίνεται...

ΠΑΙΧΝΪΔΙ ΔΙΑΠΑΙΔΑΓΩΓΗΣΗΣ!



Δώστε παίζοντας, σωστά γνωστικά εφόδια στο παιδί σας, ευαισθητοποιώντας το με εκπαιδευτικό τρόπο σε βασικές έννοιες διαχείρισης του σακχάρου!

Πολυ-εργαλείο εκπαίδευσης και μάθησης **παίζω + μετρώ®**

Διατίθεται δωρεάν σε όλα τα παιδιατρικά διαβητολογικά κέντρα και ιατρεία, με γνωμάτευση ιατρού, καθώς και σε επιλεγμένα φαρμακεία. Για περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με τη διάθεση του «παίζω και μετρώ®», καθώς και για «κατ' οίκον εκπαίδευση», επικοινωνήστε μαζί μας.

Γραμμή Εξυπηρέτησης Διαβήτη:

801 11 44400 (από κινητό 210 9950 600)



Το **παίζω + μετρώ®** περιέχει:



Glucomen areo

(μετρητής, 50 ταινίες, στυλό και 25 ακίδες)

Το πρώτο σύστημα μέτρησης σακχάρου που βεβαιωμένα πληροί όλες τις προδιαγραφές ISO 15197:2013

Ακρίβεια, Επαναληψιμότητα, Αξιοπιστία



Βελόνες
πένας ινσουλίνης
4mm x 32G
(10τμχ)

Ισοθερμική
θήκη με
παγοκύστη



Συσκευασία
με τρία (3) ζελέ
γλυκόζης άμεσης
απορρόφησης

Σύντομο
διατροφικό οδηγό



Επιτραπέζιο
εκπαιδευτικό παιχνίδι
«ΠΑΤΟ-ΛΙΚΟΥΔΙΣ»
(γέμισε το πιάτο σου
ΥΓΙΕΙΝΑ!)

Σετ ζωγραφικής
με κηρομπογιές



Ογκολογικό Κέντρο Παίδων/ Εφήβων & το πρώτο στην Ελλάδα Ιατρείο Νικητών Καρκίνου (Νι.Κα)



3 στα 4 παιδιά με καρκίνο θεραπεύονται

Με τη σύγχρονη και έγκαιρη διαγνωστική προσέγγιση, ειδική για τη νόσο θεραπεία και την πλήρη υποστηρικτική αγωγή τόσο την ιατρική όσο και την ψυχοκοινωνική, ο καρκίνος αντιμετωπίζεται με επιτυχία και η νόσος στις ανεπτυγμένες χώρες ιάται σε 3 από τα 4 παιδιά που προσβάλλονται.

Έχοντας επίγνωση της ιδιαιτερότητας αλλά και της σημασίας της προσφοράς ποιοτικής και ουσιαστικής φροντίδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο, το Παιδιατρικό Νοσοκομείο του Ομίλου ΥΓΕΙΑ, στέκεται δίπλα στις οικογένειες, εξασφαλίζοντάς τους ένα καλύτερο μέλλον, με το εξειδικευμένο Ογκολογικό Κέντρο Παίδων/ Εφήβων το οποίο περιλαμβάνει χώρο ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, ημερήσιας νοσηλείας, και εξωτερικό ιατρείο.

Το Ογκολογικό Κέντρο υποστηρίζεται από τον Σύλλογο γονέων - παιδιών με νεοπλασματική ασθένεια "ΦΛΟΓΑ". Παράλληλα, λειτουργεί το πρώτο στην Ελλάδα Ιατρείο Νικητών Καρκίνου (Νι.Κα) με αποκλειστικό στόχο την παρακολούθηση των αποθεραπευμένων νέων από καρκίνο, σε συνεργασία με τον Πανελλήνιο Σύλλογο Ατόμων με Νεοπλασματική Ασθένεια κατά την Παιδική και Εφηβική ηλικία "ΚΥΤΤΑΡΟ".

Το Παίδων ΜΗΤΕΡΑ, καλύπτει το σύνολο των υπηρεσιών υγείας και είναι στελεχωμένο με καταξιωμένους παιδίατρους αλλά και ιατρούς όλων των ειδικοτήτων, οι οποίοι με τις γνώσεις και την εμπειρία τους εισήγαγαν τις πιο αποτελεσματικές κλινικές εφαρμογές και θεραπείες καθιστώντας το σήμερα το μεγαλύτερο ιδιωτικό παιδιατρικό φορέα της χώρας.





Biolane

Αγαπήστε το ξέγνοιαστα
Οι ειδικοί φροντίζουν γι' αυτό



Laboratoires BIOPHA
MADE IN FRANCE

ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ:

 **ανανιάδου**
ΙΑΤΡΙΚΑ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΑ
www.ananiadis-medical.gr

Θεσσαλονίκη: Χ. Μούσκου 26, ΤΚ 54634, Τ: 2310 200467 & 2310 200083, F: 2310 208536
Αθήνα: Φειδιππίδου 21, ΤΚ:11527, Τ: 210 7772021, F:210 7772021

www.biolane.gr

 /biolanegreece

Ο ΘΗΣΑΥΡΟΣ ΤΗΣ ΝΟΡΒΗΓΙΑΣ ΓΙΑ ΟΛΗ ΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ. ΑΠΟ ΤΟ 1854.

Μουρουνέλαιο Möller's

πλούσιο σε Ω-3 και βιτ. D

Ανά κουταλάκι (5ml): Ωμέγα-3 Λιπαρά Οξέα: 1.200 mg, DHA: 600 mg, EPA: 400 mg, Βιταμίνη D: 10 µg (400 IU), Βιταμίνη A: 250 µg (833 IU), Βιταμίνη E: 10 mg (11 IU).

Γιατί Möller's;

- **Αυστηροί έλεγχοι ποιότητας**, με προδιαγραφές κατά πολύ αυστηρότερες από αυτές που έχουν θεσπίσει τόσο η Ευρωπαϊκή Ένωση, όσο και η Νορβηγία.

Αυτό ισχύει κατ' εξοχήν για τον λίαν επικίνδυνο υδράργυρο. Στους παρακάτω δύο πίνακες φαίνονται οι ανώτατες τιμές τοξικών ουσιών που αποδέχεται η ΕΕ και η Möller's. Στην πράξη, ακόμη και τα πολύ χαμηλά επίπεδα τοξικών ρύπων που αποδέχεται η Möller's δεν ανιχνεύονται σχεδόν ποτέ στα προϊόντα της.

Περιβαλλοντικές τοξίνες	Όρια ΕΕ	Όρια Möller's
As, Αρσενικό (mg/kg)	0.1	0.025
Cd, Κάδμιο (mg/kg)	0.1	0.1
Pb, Μόλυβδος (mg/kg)	0.1	0.025
Hg, Υδράργυρος (mg/kg)	0.1	0.01
Βενζο-πυρένιο (µg/kg wet weight)	2.0	2.0
Διοξίνες (pg'/kg κατά Π.Ο.Υ. ²)	2.0	1.0
Πολυχλωριωμένα Διφαινύλια ανάλογα διοξινών (pg'/kg κατά Π.Ο.Υ. ²)	5.0	1.5

¹ 1 pg = 10⁻¹² g

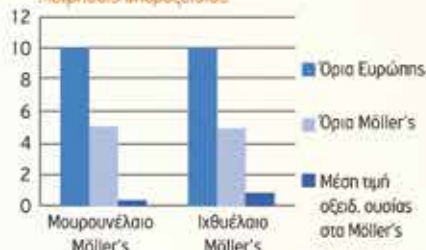
² Π.Ο.Υ.: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

- **Προστασία των ω-3 λιπαρών οξέων από την οξείδωση.** Παραγωγή και συσκευασία σε ατμόσφαιρα αζώτου, συγκεκριμένο πάχος και

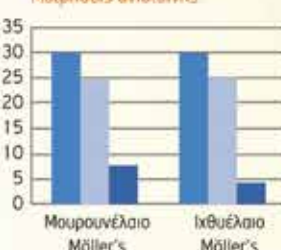


χρώμα φιάλης για μέγιστη προστασία από τη φωτοχημική οξείδωση και προσθήκη βιταμίνης E για περαιτέρω αντιοξειδωτική προστασία.

Μετρήσεις υπεροξειδίου



Μετρήσεις ανιιδίνης



- **Πολυάριθμες κλινικές μελέτες** αποδεικνύουν τις ευεργετικές ιδιότητες των Möller's.

- **Βραβευμένη ποιότητα και γεύση (Superior Taste Award).**



Υπάρχουν και πολλοί άλλοι λόγοι υπεροχής του Μουρουνέλαιου & Ιχθυέλαιου Möller's. Ζητήστε να σας στείλουμε το σχετικό μας φυλλάδιο ή μπειτε στην ιστοσελίδα μας -από 15/12/15.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΧΩΡΟ ΤΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ

Μοσχονά Στέλλα

Ειδικός Παθολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης Αγγειοπαθολογικής μονάδας
και Ιατρείου Διαβητικού ποδιού Νοσ. Ευαγγελισμός

Λοιμώξεις αναπνευστικού: Μια «ύπουλη» ασθένεια

Συνήθως ερχόμαστε αντιμέτωποι με διάφορες ιώσεις και κρυοολογήματα που μας ταλαιπωρούν με συμπτώματα όπως το συνάχι, ο βήχας, ο πονόλαιμος κ.α. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι πολύ σοβαρά, τότε κάνουμε λόγο για σοβαρότερες περιπτώσεις όπως για τις λοιμώξεις του αναπνευστικού.

Ένα από τα κύρια συμπτώματα της λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι συνήθως ο βήχας. Τα συμπτώματα κορυφώνονται ύστερα από 2-3 ημέρες και σταδιακά υποχωρούν.

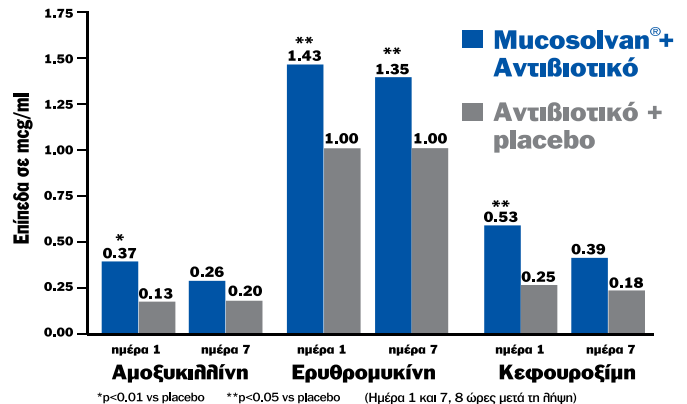
Ωστόσο, ο βήχας ενδέχεται να επιμένει και μετά την ίαση της λοίμωξης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η φλεγμονή των αεραγωγών, που προκλήθηκε από τη λοίμωξη, πιθανώς να χρειάζεται χρόνο μέχρι να επιλυθεί. Μερικές φορές η λοίμωξη μεταφέρεται στον πνευμονικό ιστό, στα ιγμόρεια ή στα αυτιά. Τα βακτήρια ευδοκιμούν στη βλέννα και γι' αυτόν το λόγο κάποιοι αναπτύσσουν δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις των ιστών του πνεύμονα (πνευμονία), των αυτιών ή των ιγμορείων.

Για την αντιμετώπιση των βλεννών μπορούν να χρησιμοποιηθούν βλεννολυτικά σκευάσματα π.χ. αμβροξόλη. Η αμβροξόλη είναι ένα μόριο με ολοκληρωμένη φαρμακολογική δράση: α) βλεννολυτική, δηλ μειώνει το ιξώδες της βλέννης, β) αποχρεμπτική εφόσον έχει βλεννοκινητικές ιδιότητες αλλά και γ) βλεννορρυθμιστική (αποκαθιστά τη δραστηριότητα του κροσσώτου επιθηλίου). Επιπλέον όμως έρευνες έχουν δείξει

ότι η συγχορήγηση της αμβροξόλης με αντιβιώσεις αυξάνει τα επίπεδα αντιβιοτικών στους πνευμονικούς ιστούς και τις ενοχλήσεις στο λαιμό.¹

Πιο συγκεκριμένα όταν η αμβροξόλη χορηγήθηκε συνδυαστικά με αμοξικιλίνη, ερυθροκυμίνη ή κεφουροξίμη σε σύγκριση με χορήγηση αντιβιοτικού σε συνδυασμό με placebo, τα αποτελέσματα έδειξαν σχεδόν διπλάσια συκέντρωση αντιβίωσης – από την 1^η κιόλας ημέρα- όταν χρησιμοποιείται αμβροξόλη σε συνδυασμό με αντιβιοτικό από όταν χρησιμοποιείται μόνο το αντιβιοτικό. Αυτό σημαίνει ότι ο ασθενής αναρρώνει νωρίτερα αν μαζί με την αντιβίωση συγχορηγηθεί αμβροξόλη.

Σε κάθε περίπτωση, αντιμετωπίστε την πνευμονία σε συνεργασία με τον γιατρό σας και χρησιμοποιήστε οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή μόνο κατόπιν συνεννόησης μαζί του.



Βιβλιογραφία:

1.Fraschini F, et al. Effects of a Mucolytic Agent on the Bioavailability of Antibiotics in Patients with Chronic Respiratory Diseases. Curr Ther Res 43 (4), 734 - 742 (1988)

MUCOSOLVAN®

3 ώρες
ΡΕΥΣΤΟΠΟΙΕΙ ΤΙΣ ΕΚΚΡΙΣΕΙΣ
ΕΛΕΥΘΕΡΩΝΕΙ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ
ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΕΙ ΑΠΟ ΝΕΑ ΦΛΕΜΑΤΑ

1x
12 ώρες

1x
24 ώρες

2x
6 ώρες

Ελευθερώνει την αναπνοή

Το Υπουργείο Υγείας και ο ΕΟΦ συνιστούν:
ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΑ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ, ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΕΙΤΕ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ Ή ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟ ΣΑΣ.
Δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αντιβιοτικά.

Δεν τρώει... με τίποτα;



Όλα
τα θρεπτικά
συστατικά
σε μια γουλιά

PediaSure[®] Complete



Για την υποστήριξη της ανάπτυξης παιδιών με επιλεκτική συμπεριφορά στο φαγητό (ιδιότροπα παιδιά)

I. Λίγα λόγια για το PediaSure Complete

Το PediaSure Complete αποτελεί πλήρη και ισορροπημένη διατροφή για παιδιά από 1 έως 10 ετών για την επίτευξη κανονικών ρυθμών ανάπτυξης για παιδιά με δυσκολίες στη διατροφή τους. Χρησιμοποιείται υπό ιατρική παρακολούθηση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά κάτω του ενός έτους, εκτός αν συστήνεται από τον ιατρό.

Περιέχει συμβιωτικά: Ένα ειδικό μείγμα προβιοτικών (καλά βακτηρίδια) και πρεβιοτικών (FOS- φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες) που βοηθούν στη φυσική άμυνα των παιδιών.

Επίσης περιέχει:

- Τριγλυκερίδια μέσης αλυσού (MCTs) για καλύτερη απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών
- Απαραίτητα ωμέγα 3 και ωμέγα 6 λιπαρά οξέα: Αραχιδονικό οξύ (AA) και Εικοσιδιεξασθενικό οξύ (DHA) που ενισχύουν την νοητική ανάπτυξη¹
- Ενισχυμένο σύστημα βιταμινών και μετάλλων για την υποστήριξη της υγιούς ανάπτυξης

II. Κλινικά οφέλη

Το PediaSure Complete έχει αποδειχθεί κλινικά ότι:

1. Προάγει την κάλυψη των κενών στην ανάπτυξη σε επιλεκτικά στο φαγητό παιδιά²
2. Υποστηρίζει την καλή υγεία ενισχύοντας τη φυσική άμυνα του οργανισμού³

III. Χαρακτηριστικά

1. Κουτί των 400g σε γεύση βανίλια
2. Ελεύθερο λακτόζης* και γλουτένης
3. 1 kcal/ml σε κανονική αραιώση, 3g πρωτεΐνης

Τρόπος Παρασκευής γεύματος 225ml.

- Ρίξτε σε ένα ποτήρι 190ml κρύο νερό.
- Προσθέστε σταδιακά 5 μεζούρες PediaSure Complete.
- Ανακατέψτε καλά μέχρι να διαλυθεί η σκόνη

* Ακατάλληλο για παιδιά με γαλακτοζαμία

Βιβλιογραφία: 1. A. J. Richardson, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential fatty Acids 70, 2004, 383-390 2. Alarcon P, Lin L-H, Noche Jr M, et al. Clin Pediatr. 2003;42:209-217. 3. Fisberg M, Maul n-Radon n IE, Tormo R, et al. Int Pediatrics. 2002;17:216-222.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την επισήμανση. Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.

Αθήνα: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ. 210 99 85 222, Τηλ. παραγγελιών: 210 9985442

Θεσ/νίκη: 12ο χλμ. Νέας Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης-Ν. Μουδανιών, Μεγαρο Οερμαϊκ, Τ.Θ. 60682 - 570 01 Θέρμη, Τηλ. 2310 810 470

www.abbott.com

www.pediasure.com

Abbott
A Promise for Life

Frisolac

Lactose Free



- Το Frisolac **Lactose Free** καλύπτει τις ειδικές διατροφικές ανάγκες των βρεφών με δυσανεξία στην λακτόζη. Χορηγείται σε βρέφη τα οποία λόγω γαστρεντερίτιδας παρουσιάζουν διαρροϊκές κενώσεις και καταστροφή του επιθηλίου των εντερικών λαχνών με συνέπεια αδυναμία διάσπασης της λακτόζης.

- ✓ Ελεύθερο λακτόζης
- ✓ Περιέχει προψημένο άμυλο πατάτας
- ✓ Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου (MCT) και Νουκλεοτίδια

ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ

Το μητρικό γάλα αποτελεί την καλύτερη τροφή για τα βρέφη. Εάν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί γάλα για βρέφη, θα πρέπει να ζητείται η γνώμη του παιδίατρου και να ακολουθούνται οι οδηγίες που αναγράφονται στη συσκευασία για την προετοιμασία του γαίματος και τη σωστή φύλαξη της συσκευασίας.

