

# Δελτίο

Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

20  
18

ΤΟΜΟΣ 68,  
ΤΕΥΧΟΣ 3,  
ΙΟΥΛΙΟΣ,  
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ,  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

ΑΡΘΡΟ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ	1
ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	8
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ	19
ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ	31
ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ	39
ΕΙΣ ΜΝΗΜΗ	50

## Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

ARTICLE OF SPECIAL INTEREST	1
REVIEW	8
RESEARCH STUDY	19
CURRENT ISSUE	31
ARCHIVES OF PEDIATRICS	39
IN MEMORIAM	50



# Αφήστε την Zita να απογειώσει την εικόνα & τις πωλήσεις σας



Η **Zita Digital Management** είναι το It τμήμα του **Ομίλου Zita**. Οι εξειδικευμένες υπηρεσίες της στοχεύουν στην πλήρη αξιοποίηση των Social Media και του Digital Marketing, σημαντικά εργαλεία για τη διαφήμιση και την προβολή επιχειρήσεων αλλά και μεμονωμένων επαγγελματιών. Η πολύχρονη, πάνω από 36 χρόνια, δραστηριότητα της Zita σε όλο το φάσμα της επικοινωνίας και του marketing, το έμπειρο και εξειδικευμένο προσωπικό, η πιστοποίηση με **ISO 9001** και **ISO 14001**, καθώς και η διεθνής παρουσία του ομίλου και στις 5 ηπείρους, καθιστούν την Zita Digital Management τον πλέον αξιόπιστο συνεργάτη, για κάθε οργανισμό και επαγγελματία που αποφασίζει να αξιοποιήσει το ηλεκτρονικό marketing για την προβολή και ανάπτυξη της επιχείρησής του.



- Διαφημιστικές Εκστρατείες
- Διαχείριση Social Media
- Διαφήμιση Social Media
- Google Adwords
- Content Marketing
- Εκπαίδευση Στελεχών
- Social Media
- SEO
- Google Ads
- Website Design & Development
- Λήψη και Επεξεργασία Βίντεο & Φωτογραφίας για Διαδικτυακή Χρήση
- On-site/page text optimization
- Εταιρική Ταυτότητα
- Graphic Design
- E-mail Marketing



**Επικοινωνήστε μαζί μας για ένα ενημερωτικό ραντεβού, θα σας κοστίσει... τίποτα**

[www.zitadigitalmanagement.com](http://www.zitadigitalmanagement.com)

Αλέξανδρος Πρίφτης

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Τηλ: +30 22994 40966,

E-mail: [a.priftis@zita-management.com](mailto:a.priftis@zita-management.com)

20  
18ΤΟΜΟΣ 68,  
ΤΕΥΧΟΣ 3,  
ΙΟΥΛΙΟΣ,  
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ,  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

# 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**ZITA MEDICAL  
MANAGEMENT S.A.**Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού  
+30 22994 40962,  
E-mail: g.kouloumpis@  
zitamanagement.com

*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»

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Χριστίνα Κανακά - Gantenbein****ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Γεώργιος Π. Χρούσος****ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Μαρία Θεοδωρίδου****ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Χρήστος Καττάμης  
Ελευθερία ΡώμαΒασιλική Συριοπούλου  
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**Ευαγγελία Χαρμανδάρη  
Αντώνης Καττάμης  
Σουλτάνα Σιαχανίδου  
Βασιλική Σπούλου  
Αθανάσιος Μίχος  
Αθανάσιος Καδίτης  
Μαρία - Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ  
Δέσποινα ΜπριάνναΠαναγιώτα Περβανίδου  
Μαρία Μοσχόβη  
Φλώρα Μπακοπούλου  
Εμμανουήλ Ζουμάκης  
Χρήστος Γιαπιτζάκης  
Αδαμαντία Μαλλιαρού  
Ειρήνη Ορφανού  
Αθανασία ΛουριδαΑλεξάνδρα Παπαδοπούλου  
Ευαγγελία Λυκοπούλου  
Θεώνη Πετροπούλου  
Αντίνα Σάντου  
Άννα Σκιαθίτου  
Ευανθία Μπότσα  
Ελισάβετ Γεωργιάδου**ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»**

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

**ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ****ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)

Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)

Ν. Μασσανιώτης (1966 - 1993)

Γ. Χρούσος (2001-2018)

Χ. Καττάμης (1994-1998)

Χ. Κανακά - Gantenbein (2019-)

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση [annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

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

Παρακαλούνται οι κ.κ. συνδρομητές να στέλνουν τη συνδρομή τους στη Διευθύντρια-Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein - Α.Π.Κ.Π.Α. - Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Γουδή, 11527 Αθήνα, τηλ. 210 7794023

20  
18

TOMOS 68,  
TEYXOS 3,  
JULY,  
AUGUST,  
SEPTEMBER

# Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

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

## PUBLISHED BY:

**ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT

### ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Omirou 29, Peta Saronikou  
+30 22994 40962,  
E - mail: g.kouloumpis@  
zitamanagement.com

## EDITOR-IN-CHIEF

**Christina Kanaka-Gantenbein**

## HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

**George P. Chrousos**

## ASSOCIATE CHIEF EDITOR

**Maria Theodoridou**

## HONORARY EDITORS

Christos Kattamis  
Eleftheria Roma

Vasiliki Syriopoulou  
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

## EDITORIAL BORD

Evagelia Charmandari	Panagiota Pervanidou	Alexandra Papadopoulou
Antonis Kattamis	Maria Moschovi	Evagelia Lykopoulou
Sultana Siahaniidou	Flora Bacopoulou	Theoni Petropoulou
Vasiliki Spoulou	Emmanouil Zoumakis	Antina Sandou
Athanasios Michos	Christos Yapijakis	Anna Skiathitou
Athanasios Kaditis	Adamandia Malliarou	Evanthia Botsa
Maria-Roze Pons Rodrigeth	Eirini Orfanou	Elisavet Georgiadou
Despina Briana	Athanasia Lourida	

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

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

## FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

### EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 – 1965)	A. Metaxotou (1999 – 2000)
N. Matsaniotis (1966 - 1993)	G. Chrousos (2001 – 2018)
Ch. Kattamis (1994 – 1998)	C. Kanaka – Gantenbein (2019 - )

*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*

Manuscripts for publication should be submitted to the e-mail address:  
[annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

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

The subscribers are requested to send their subscription to Professor Christina Kanaka-Gantenbein, Chairwoman, 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 πληροφορημένη 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 έλεγξε 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 κείμενα ή άρθρα τα οποία συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της International Committee of Medical Editors (ICMJE) για τα κείμενα ή άρθρα 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](http://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 ευρητηριασμού, 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 συντομογραφίες 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 αρίθμηση 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](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].

# Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [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 πλά-

τος 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 να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση [annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

# Annals

## of Clinical Pediatrics of the University of Athens

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens 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 Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens 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 Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, 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 Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, 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 Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens 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](http://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](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

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens 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 reviewers selected by the Editorial Board. The Editors reserve the right to improve the manuscripts on grammar and style.

Papers for publication should be submitted to the e-mail address: [annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΑΡΘΡΟ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

*Ελληνιστική Ιατρική και Βιβλιοθήκη της Αλεξάνδρειας: Η επιρροή της σε Δύση και Ανατολή*

Γ. Π. Χρούσος

1

## ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

*Η αγγείωση του ήπατος και ο ρόλος της στις παιδιατρικές ηπατικές νεοπλασίες*

Κ. Χατζηγαπίου, Μ. Θεοδωρακίδου, Ο.Α. Νικόλα και Γ.Ι. Λάμπρου

8

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*Ανοσολογική μνήμη μετά από συνδυασμένη χορήγηση 13δυνάμου συζευγμένου (PCV13) και 23δυνάμου πολυσακχαριδικού (PPV23) πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε HIV-ασθενείς*

Π. Φαρμάκη, Μ. Χίνη, Ν. Μαγκαφάς, Μ. Τζανουδάκη, Χ. Πιπέρη, Μ. Λαζανάς, Β. Σπούλου

19

## ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

*Και εισπνεόμενα αντιασθματικά φάρμακα για παιδιά και εφήβους*

Μ. Χατζησυμεών-Χατζηβασιλειάδη, Μ. Σ. Λαρίου, Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη

31

## ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

*Αρχαίοι Έλληνες ιατροί σε ιατρικά κείμενα του Νεότερου Ελληνισμού*

Δ. Καραμπερόπουλος

39

## ΕΙΣ ΜΝΗΜΗ

50

# CONTENTS

## ARTICLE OF SPECIAL INTEREST

*Hellenistic Medicine and the Library of Alexandria: its Influence in the West and the East*

Chrousos GP.

1

## REVIEW

*Variations in hepatic arterial anatomy and its relation to paediatric hepatoblastic neoplasms*

Hatziagapiou K, Theodorakidou M, Nikola OA, and Lambrou GI

8

## RESEARCH STUDY

*Immunogenicity and Immunological Memory Induced by the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Followed by the 23-Valent Polysaccharide Vaccine in HIV-Infected Adults*

Farmaki PF, Chini MC, Mangafas NM, Tzanoudaki MT, Piperi CP, Lazanas MZ, Spoulou VS

19

## CURRENT ISSUE

*Dry powder inhalers and administration of antiasthmatic drugs to children and adolescents*

Chatzisymeon-Chatzivassiliadis M, Lariou MS, Panagiotopoulou-Gartagani P

31

## ARCHIVES OF PEDIATRICS

*Ancient Greek Physicians' references on medical texts of the New Hellenism*

Karaberopoulos D

39

## IN MEMORIAM

50

# Hellenistic Medicine and the Library of Alexandria: its Influence in the West and the East

**Chrousos GP.**

Professor of Pediatrics and Endocrinology, Chairman, First Department of Pediatrics at the National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece

## ABSTRACT

The pre-Socratic philosophers Pythagoras and Alcmaeon, respectively, used the terms “harmony” and “isonomia” to express the dynamic balance or homeostasis of life, while the Hippocratics equated this harmony with health and disharmony with disease. This principle, plus the use of solid logical evidence and the scientific method in dealing with the diagnosis and treatment of diseases, represent the foundations of Evidence-based Medicine, i.e., Hippocratic, Hellenistic and, naturally, Western Medicine, its direct descendant. The Library and Museum of Alexandria hosted a unique, University-like environment, which supported Biomedical Research and served as a beacon of learning for the ancient world. Physicians like Herophilos and Erasistratos performed seminal medical research in the Library, while the School educated many major physicians of the ancient world. Galen himself spent time at the Library and incorporated

many concepts of the Alexandrian School in his published corpus. The Library of Alexandria, through Hellenistic Medicine influenced ancient Indian Medicine, as Yunani Medicine, and through this and via the silk road had an impact on ancient Chinese Medicine. The Sceptics, Stoics and Epicureans, philosophic schools that served many psychiatric functions, concentrated on the study of stress and its management, considered the attainment of “ataraxia”, or imperturbability of the mind to stressors, as the ultimate goal of life, while Epicuros himself spoke of “eustatheia” or “eustasis”, the serene emotional state of a harmonious mental homeostasis in a human being. The Alexandrian philosophic school, which incorporated this eustatic principle, and which included neoplatonic philosophers like Hypatia, Plotinus and Philo, as well as the christians Clement and Origen, served as an important world hub in which the Sciences,

*Διάλεξη του Καθηγητού κ. Γ. Χρούσου στο Διεθνές Συνέδριο «Ελληνιστική Αλεξάνδρεια: Εορτάζοντας 24 Αιώνες», Μουσείο της Ακρόπολης, 13-15 Δεκεμβρίου 2017*

## Υπεύθυνος επικοινωνίας

Γεώργιος Π. Χρούσος

E-mail: chrousos@gmail.com

Medicine, Philosophy and Theology met, gave rise to modern Medicine, and influenced Judaism, Christianity, and Islam.

This brief chapter entitled "Hellenistic Medicine and the Library of Alexandria: Its Influence in the

West and the East" is divided into three parts. The first part is on the "Historical Bases of Western Medicine"; the second, on "Fundamental Greek Health and Medicine Concepts"; and the third, "The Library of Alexandria and World Medicine".

**KEY WORDS: Hellenistic Medicine; Library of Alexandria**

## Historical Bases of Western Medicine

Hippocrates had divided medicine into three branches: Physics, Surgery and Dietetics, a classification that holds well today. At the time, Medicine was actually part of Physics, and, hence, the term "physician". The two major medical schools in Greece were located on the island of Kos and across the straight in Cnidus, at the tip of the opposing peninsula. Hippocrates was the first to introduce logical reasoning into Medicine, founding what is today called evidence-based medicine. In Ancient Greece, the relationship between patient and doctor was sacred and physicians knew the healing power of the patient's trust to her or his physician.

As we go back in time, we realize that most of medicine practiced in antiquity, and a large part of Medicine practiced today, was and is based on the placebo phenomenon. Shapiro and Shapiro wrote in their book of 1997, entitled *The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician*, "The history of medical treatment is the history of placebo effect, as most medical interventions were nothing but placebos-that is, inert." And this holds true still. Most of the so-called "psychosomatic" disorders, which are very common, can be "cured" or ameliorated if the patient has a good, trusting relationship with her or his physician.

We humans have an expanded neuronal system that is present in all social beings, which directs touch and other sensory stimuli from the peripheral sensors all the way to the reward system of the brain. This is the basis of the loving mother-child relationship, which is gradually expanded to fami-

ly members, the tribe, the community, the country, and so forth, leading to social cooperation and the remarkable success of our species on this planet. These social sensory-reward neuronal systems are present in both the mother and the child and resonate with each other, explaining the phenomenon of empathy, a key social property that is both emotional and cognitive. Through empathy, we communicate with each other and develop social systems of fairness and justice, which are important in our social relationships and in our remarkable progress. The fine book on the *Placebo Effects* by Fabrizio Benedettide scribes the biology behind the placebo phenomenon. He writes: "placebo and placebo-related effects are related to self-regulatory processes that have emerged as a defense mechanism of the organism during evolution". We all have a placebo neuronal network in our brains, which basically involves two major systems, those of empathy and reward. The emotional and cognitive empathy and reward systems develop into a wider compassion-neuronal network.

The ancient hospitals, called the Asklepeia, such as the one on the island of Kos, were built in specially chosen scenic locales and frequently included theaters for the entertainment and "teaching" of the patients. These compounds generally consisted of two parts. In the first, the patients were psychologically prepared for the treatment, while in the second, considered a "sacred area", they were taken to sleep overnight. The God, Apollo or Asklepios, would come to visit them during their sleep, and heal them. The next morning, they would wake up healthy.

During the Axial Age of humanity, Hippocrates brought reason to Medicine and, thus, allowed experience and evidence to infuse real Science into the Art of Medicine. Doctors were taught to evaluate symptoms and signs logically and to come up with a diagnosis and a management plan that was based on science. Evidence-based Medicine was already advanced at the time of Socrates, during which, doctors were already getting too specialized. As Plato informs us in *Charmides*, Socrates notably said, "that as you ought not to attempt to cure the eyes without the head, or the head without the body, so neither ought you to attempt to cure the body without the soul. And this, he [Socrates] said, is the reason why the cure of many diseases is unknown to the physicians of Hellas, because they are ignorant of the whole, which ought to be studied also; for the part can never be well unless the whole is well". And, of course, this is an absolutely and perennially correct statement.

It should be noted that at the time, there was intense interaction between Medicine and Philosophy. Generally, people with emotional problems would go to philosophers to ask for help, whereas people with bodily disorders would go to physicians.

### **Fundamental Greek Health and Medicine Concepts**

Pythagoras was the first to understand what complex systems are, by observing the "harmony" of the Cosmos. What he said was that the world was in a harmonious dynamic equilibrium, which is threatened or disturbed by disturbing forces, and brought back into balance by adaptive, reestablishing forces. This is a concept that pertains to all known complex systems. Pythagoras's student Alcmaeon, who was a physician, expanded this concept to humans and called the dynamic balance "isonomia". Now we call this balance "homeostasis", a term derived from the Greek and coined by Walter Cannon in the beginning of the 20th century. Homeostasis is threatened or disturbed by stressors, which may be physical or emotional, on one side, and reestablishing or adaptive forces on the other.

Stress, a term also coined by Walter Cannon, is a state in which homeostasis is actually threatened or perceived to be so. For we perceive stress and can express it simply by saying "I am stressed". Generally, stress and the adaptive response are meant to be a time-limited, acute, adaptive phenomenon, which helps the organism defeat the stressor and return to normal. Nowadays, however, we may suffer from "chronic" stress, a situation, in which the stress system instead of helping, damages the organism. Thus, acute and chronic stress should be viewed as two completely different phenomena, with different sequelae on the mind and body of humans.

There is a host of human stressors, including, among others, the following: daily hassles, work-related stress (e.g., Effort Reward Imbalance, ERI), job loss, low socioeconomic status, life transitions, natural or unnatural catastrophes, starvation or obesity, deficient or excessive exercise, bereavement, addictions, acute or chronic disease, etc. In fact, both acute and chronic diseases are stressors for the human organism.

The development of scientific health concepts in the Western world started with Hippocrates, who suggested that "a harmonious balance of the elements and qualities of life is health; disharmony is disease", a concept true then and true now. He also said "*Nouson Physeis Iatroi*" (*vis medicatrix naturae*), which means "it is Nature that heals the disease", a statement that is absolutely correct. Many healing processes that go on within us, are inherently ours; the physicians and the psychiatrists only help.

Aristotle called the state of a psychological and physical balance "eudaimonia". Then there were three groups of philosophers—the Stoics, the Skeptics and the Epicureans—who suggested that "ataraxia", or imperturbability of mind, is a supreme human goal. Epicurus added to it the concepts of "aponia" (no pain) and "hedone" (by which he also meant "eudaimonia," just like Aristotle). Aristotle and the Epicureans believed that eudaimonia was the final goal of humans, which could be attained by practicing the core virtues and by becoming progressively wiser.

**The Library of Alexandria and World Medicine.**

The Library of Alexandria was founded and thrived in the Hellenistic times and influenced Western Medicine from 300 BCE to 400 CE. We describe in brief the stages of western and world medicine and the role of the Library, as it evolved over time. In the beginning, we had Ancient Greek Medicine (up to 500 BCE) and the Asklepieia as healing places. There were more than 400 Asklepieia all around the Mediterranean basin, suggesting that the idea had been adapted by many different nations. Subsequently, we have Hippocratic or Classic Greek Medicine (500 to 200 BCE), which is evidence-based medicine. Then comes the era of Hellenistic Medicine (300 BCE to 400 C) -in which the Library played a crucial role-, with the physicians Herophilos, Erasistratos, Galen, Aretaeos and Soranos as the most prominent representatives of the times. All these physicians-scientists were influenced by what was learned in Alexandria, produced new knowledge and spread it throughout the Roman Empire and beyond. After Hellenistic Medicine, comes Byzantine (or Eastern Roman) Medicine (400 to 1400 CE). The first modern hospital was founded in Constantinople at about 430 CE. During this time, we have developments in Judaic, Arabic and Armenian Medicine, with many physicians making significant contributions to Western Medicine.

Interestingly, Hellenistic Medicine passed on to India and subsequently to China as "Yunani Medicine", which means Ionian medicine, i.e. Greek medicine. Thus, through the Silk Road and other interactions between East and West, we had concepts of Western Medicine going to the East (India, China, etc.) and *vice versa*. What we call Modern Medicine dates from 1400 CE onwards. Eastern Medicine, i.e. Indian and Ayurvedic Medicine, Traditional Chinese Medicine and Acupuncture, is now influencing Western Medicine in a major way. Indeed, over the past 60 years, we are witnessing an increasing influence of all these Eastern types of medicine on Western Medicine.

The Library of Alexandria was conceived and founded by Ptolemy I Soter (367–283 BCE), who was the General of Alexander that took over the Kingdom

of Egypt after the latter's death. Ptolemy had a friend, the philosopher Demetrios Phalereus (350–280 BCE), who assisted the former with the conception and design of the Library of Alexandria. Ptolemy I, one of Alexander's *Hetairoi*, had received an excellent education by Aristotle, who was the teacher of Alexander and his childhood friends in Macedonia. The son of Ptolemy I, Ptolemy II Philadelphus (309–246 BCE), who was educated by Philotas of Kos, completed the Library, Museum, and the Serapeum of Alexandria.

In the 4th century BCE, the center of medical thought and practice was not anymore Kos, the island of Hippocrates, but the great center of Greek learning at Alexandria. The Ptolemaic rulers gave lavish financial support to the library and museum of Alexandria, which attracted students and researchers of all fields. Medical research in the Alexandria Library and Museum became renowned. The research conducted at the Library and Museum of Alexandria was important not only because it corrected many ancient misconceptions about the body, but also because the doctors reached their conclusions by dissecting human corpses, a practice that had been outlawed in the Greek ancient world on religious grounds. In contrast, the dissection of corpses was regular practice in Egypt. There were two philosophers that facilitated Greek physicians in corpse dissection. First, Plato who had taught that the soul was an independent immortal being, which carried the body as a mere envelope and instrument, to be discarded at death—a belief held today by many religions. Second, Aristotle, who had declared that the soul constituted a higher value than the whole organism (an emerging property of a complex system), implying that after death, nothing remained but a physical frame without feelings or rights. Therefore, one could justly claim a dead body for dissection and anatomical study.

There were many famous physicians educated and working at the Library and Museum of Alexandria. Its most influential medical investigators were Herophilos of Chalcedon and Erasistratos of Ioulis (island Kea). Our knowledge of their work is derived from

later commentators of the Roman period, such as Celsus and Galen. Herophilos is remembered primarily for his contributions to the study of human anatomy, on which he composed several treatises, including *On Dissections*. He performed a careful study of the brain, which he recognized as the center of the nervous system. He described the eye, the liver, and the male and female reproductive organs. He gave a complete scientific description of the pulse and its clinical use. A number of the terms he coined passed into anatomical vocabulary, either directly or via their Latin translations. For example, Lenos Herophili (the winepress of Herophilos), retina (from rete=net), hypophysis (=undergrowth), and many more.

Erasistratos made remarkable progress in anatomy, describing the brain even more accurately than Herophilos. He distinguished the cerebrum from the cerebellum and determined that the brain was the origin of all nerves. He distinguished sensory from motor nerves and was the first to dispel the notion that nerves are hollow and filled with *pneuma* (air). Instead, he suggested that they are solid, consisting of spinal marrow. (And indeed, they are surrounded by myelin just like the nerves of the spinal cord.) In his account of the heart and its function, Erasistratos distinguished between pulmonary and systemic blood circulation, and thus influenced William Harvey on his major findings about circulation.

It is worth mentioning an example of how Erasistratos helped cure Antiochos, the son of Seleucos I Nicator, King of Syria. Antiochos was severely ill, and when other physicians failed to help him, Erasistratos was called in by the king to examine his son. While he was examining the patient, Stratonice, a young wife of the elderly king, walked in the room.

Erasistratos then realized from the quickening of the sick man's pulse and from the flush of his cheeks, that the illness was psychological rather than physical, and that the Antiochos's passion for his inaccessible stepmother was at the root of the problem.

Galen himself, who had spent time at the Library of Alexandria, wrote the following in his book *On Anatomical Procedures*: "Let it be your serious concern not only to learn accurately from books the shape of each bone, but also to carry out a keen visual examination of the human bones... This is very easy at Alexandria... [and] for this reason, if for no other, try a visit to the city".

However, there were also people who were negative towards the Medicine practices of the Library of Alexandria. For example, Aulus Cornelius Celsus (c. 25 BCE – c. 50 CE), who publicized a rumor that the anatomists used living people, most likely condemned criminals, in vivisection. Hard to believe, but you never know.

A Christian of Berber origin, Tertullian (full name Quintus Septimius Florens Tertullianus, c. 155 – c. 240 CE), one of the early Church Fathers, who did not make it into sainthood, called the anatomists of Alexandria the "Butchers" of Alexandria. Then came the destruction of the Library. We don't know exactly when it happened, but it was a tremendous loss for Medicine and for humanity.

And, in closing, I would like to leave you with something that the stoic Epictetos said, or rather suggested: "Be equanimous, and remember not to believe easily". It is a lot that we do not know about the Library of Alexandria, but for sure its malevolent destruction and the consequent loss of the majority of its books, has been detrimental to the progress of humanity. ■

## Ελληνιστική Ιατρική και Βιβλιοθήκη της Αλεξάνδρειας: Η επιρροή της σε Δύση και Ανατολή

**Γ. Π. Χρούσος,**

Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας, Επικεφαλής,  
Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής

Οι προ-Σωκρατικοί φιλόσοφοι Πυθαγόρας και Αλκμαίων χρησιμοποίησαν τους όρους «αρμονία» και «ισονομία», αντίστοιχα, για να εκφράσουν τη δυναμική ισορροπία ή ομοιόσταση στη ζωή, ενώ οι Ιπποκρατικοί ταύτιζαν την αρμονία με την υγεία και τη δυσαρμονία με τη νόσο. Η αρχή αυτή και, επιπρόσθετα, η χρήση αδιάσειστων ενδείξεων, όπως και η επιστημονική μέθοδος που εφαρμόζεται στη διάγνωση και τη θεραπεία των νόσων, αντιπροσωπεύουν τα θεμέλια της τεκμηριωμένης Ιατρικής. Η Ιπποκρατική Ελληνιστική και, φυσικά, η Δυτική Ιατρική αποτελούν άμεσους προγόνους της. Η Βιβλιοθήκη και το Μουσείο της Αλεξάνδρειας φιλοξένησε ένα μοναδικό, πανεπιστημιακό περιβάλλον, το οποίο υποστήριξε τη βιοϊατρική έρευνα και λειτούργησε ως φάρος για την επιστημονική εκπαίδευση του αρχαίου κόσμου. Ιατροί, όπως ο Ηρόφιλος και ο Ερασίστρατος, οργάνωσαν προγράμματα ιατρικής έρευνας στη Βιβλιοθήκη, ενώ η σχολή εκπαίδευε πολλούς σημαντικούς ιατρούς του αρχαίου κόσμου. Ο ίδιος ο Γαληνός έμεινε αρκετό χρόνο στη Βιβλιοθήκη και ενσωμάτωσε πολλές απόψεις της Αλεξανδρινής Σχολής στο συνολικό δημοσιευμένο έργο του. Η Βιβλιοθήκη της Αλεξάνδρειας μέσω της Ελληνιστικής Ιατρικής επηρέασε την αρχαία ινδική Ιατρική, ως ελληνική - παραδοσιακή Ιατρική (Ιώνια Ιατρική, δηλαδή Yunani Medicine) και μέσω αυτής, διά της οδού του μεταξίου, άσκησε την επιρροή της και στην

αρχαία Ιατρική της Κίνας. Οι Σκεπτικιστές, Στωικοί και Επικούρειοι ανήκουν σε φιλοσοφικές σχολές που μελέτησαν πολλές ψυχολογικές λειτουργίες και επικεντρώθηκαν στη μελέτη του stress και της διαχείρισής του, ενώ θεώρησαν την κατάκτηση της «αταραξίας» και την ηρεμία του νου σε στρεσογόνα ερεθίσματα ως έναν ύψιστο στόχο στη ζωή. Ο ίδιος ο Επίκουρος χαρακτήρισε ως «ευστάθεια» ή «ευστασία» τη συναισθηματική κατάσταση της γαλήνης και αρμονικής πνευματικής ομοιόστασης ενός ανθρώπου.

Η Αλεξανδρινή φιλοσοφική σχολή που ενστερνίστηκε την αρχή της ευστασίας και που περιλάμβανε νεο-Πλατωνικούς φιλοσόφους, όπως την Υπατία, τον Πλωτίνο, τον Φίλωνα, αλλά και τους χριστιανούς Κλήμη και Ωριγένη, λειτούργησε ως ένας σημαντικός παγκόσμιος κόμβος, στον οποίο συναντήθηκαν οι επιστήμες της Ιατρικής, Φιλοσοφίας και Θεολογίας, και ο οποίος αποτέλεσε το έναυσμα για τη μοντέρνα Ιατρική, ενώ ταυτόχρονα επηρέασε τον Ιουδαϊσμό, τον Χριστιανισμό και τον Ισλαμισμό.

Αυτό το βραχύ κεφάλαιο με τον τίτλο «Ελληνιστική Ιατρική και Βιβλιοθήκη της Αλεξάνδρειας: Η Επιρροή της σε Δύση και Ανατολή» αποτελείται από 3 μέρη. Το πρώτο αναφέρεται στις ιστορικές βάσεις της Δυτικής Ιατρικής, το δεύτερο στις θεμελιώδεις ελληνικές απόψεις για την Υγεία και την Ιατρική, και το τρίτο στη Βιβλιοθήκη της Αλεξάνδρειας και την παγκόσμια Ιατρική.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ελληνιστική Ιατρική, Βιβλιοθήκη Αλεξάνδρειας**

## REFERENCES

1. Benedetti F. (2014) Placebo Effects: Understanding the Mechanism of Health and Disease. Second edition. Oxford University Press, Oxford UK.
2. Chrousos G.P., Gold P.W. (1992). The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioural Homeostasis. JAMA 267:1244-1252.
3. Chrousos GP (2009) Stress and Disorders of the Stress System. Nature Reviews Endocrinology 5(7): 374-81.
4. Garrison FH (1929) An Introduction to the History of Medicine. WB Saunders Co, Philadelphia.
5. Porter R (Editor) (2011) The Cambridge History of Medicine. Cambridge University Press, Cambridge UK.
6. Porter R (1997) The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity. WW Norton and Co, New York
7. Shapiro AK and Shapiro E (1997) The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician. The Johns Hopkins University Press. Baltimore MD.

# Η αγγείωση του ήπατος και ο ρόλος της στις παιδιατρικές ηπατικές νεοπλασίες

Κ. Χατζηαγαπίου, Μ. Θεοδωρακίδου, Ο.Α. Νικόλα και Γ.Ι. Λάμπρου

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γνώση της ανατομίας των ηπατικών αγγείων είναι απαραίτητη για τη διενέργεια ηπατικών μεταμοσχεύσεων καθώς και ηπατοχολικών, παγκρεατικών επεμβάσεων. Πέραν όμως αυτών, είναι σημαντική η γνώση της ανατομίας του ήπατος λόγω της σημασίας του στις επεμβάσεις των ηπατικών νεοπλασμάτων. Από μελέτες έχει δειχθεί ότι η ηπατική αιμάτωση παρουσιάζει σειρά παραλλαγών, οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία του ήπατος

καθώς και στη θεραπεία των ηπατοβλαστικών νεοπλασιών.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση και ανάλυση των ανατομικών παραλλαγών και ανωμαλιών της ηπατικής αρτηρίας, καθώς και της σημασίας και εφαρμογής των γνώσεων αυτών στην κλινική πράξη των παιδιατρικών νοσημάτων του ήπατος. Ειδικότερα, παρουσιάζεται η σημασία της γνώσης αυτής για τα παιδιατρικά ηπατοβλαστικά νεοπλάσματα.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ηπατική αρτηρία, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ηπατικές νεοπλασίες**

## Εισαγωγή

Το ήπαρ ή συκώτι είναι ένα ζωτικό όργανο που διαθέτουν τα σπονδυλωτά, μαζί με άλλα είδη, και είναι απαραίτητο για τη ζωή. Έχει ευρύ φάσμα λειτουργιών στο οποίο περιλαμβάνονται η αποτοξίνωση, η παραγωγή γλυκαγόνου, η σύνθεση πρωτεϊνών και η παραγωγή βιοχημικών ουσιών απαραίτητων για την πέψη των τροφών. Επί του παρόντος, δεν έχει βρεθεί τρόπος αντιστάθμισης των λειτουργιών του σε περίπτωση πλήρους απουσίας του σε βάθος χρόνου, παρόλο που η αιμοκάθαρση ήπατος μπορεί να συνεισφέρει για ένα μικρό διάστημα. Το όργανο αυτό παίζει κυρίαρχο ρόλο στο μεταβολισμό και επιτελεί πολλές λειτουργίες του οργανισμού, μεταξύ άλλων την αποθήκευση γλυκόγνου, την καταστροφή ερυθροκυττάρων, τη σύν-

θεση των πρωτεϊνών του πλάσματος, την παραγωγή ορμονών και απομάκρυνση των τοξικών ουσιών από το σώμα, είτε είναι εξωγενείς είτε είναι παράγωγα του μεταβολισμού. Βρίσκεται κάτω από το διάφραγμα, στο δεξιό και άνω μέρος της κοιλίας, που ονομάζεται δεξιό υποχόνδριο, και επεκτείνεται και στο κεντρικό και το άνω μέρος της κοιλίας, που ονομάζεται επιγάστριο. Παράγει τη χολή, ένα αλκαλικό μίγμα, που αποδομεί μικρά και περίπλοκα μόρια, πολλά από τα οποία είναι αναγκαία για τις φυσιολογικές ζωτικές λειτουργίες.

## Αγγείωση

Η γνώση της ανατομίας των ηπατικών αγγείων είναι απαραίτητη για τη διενέργεια ηπατικών μεταμοσχεύσεων και ηπατοχολικών, παγκρεατικών επεμβάσεων.

## Υπεύθυνος επικοινωνίας

Γ.Ι. Λάμπρου, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο, Θηβών & Λεβαδείας, 11527, Γουδύ, glamprou@med.uoa.gr

Στο κυρίαρχο πρότυπο, το οποίο εντοπίζεται στο 50-80% του πληθυσμού, η κοινή ηπατική αρτηρία, μετά την έκφυσή της από την κοιλιακή αρτηρία, χωρίζεται στους κλάδους της, μεταξύ των οποίων και την ιδίως ηπατική αρτηρία, η οποία διαιρείται σε δεξιά και αριστερή. Στη διεθνή βιβλιογραφία γίνεται λόγος για πολλαπλές παραλλαγές του προτύπου αυτού. Πρώτος παρουσίασε και ταξινόμησε τις παραλλαγές αυτές ο *Michels* μαζί με τους συνεργάτες του το 1966<sup>1</sup>. Μετά τη μελέτη 200 ανατομικών παρασκευασμάτων, πρότειναν 10 διαφορετικά μοντέλα της ηπατικής αρτηρίας, με πιο συχνή την παρουσία επικουρικής αριστερής ή δεξιάς ηπατικής αρτηρίας ή την αντικατάσταση αυτών. Η διεθνής αυτή ταξινόμηση τροποποιήθηκε το 1994 από τον *Hiatt* και τους συνεργάτες του<sup>2</sup>. Μετά τη μελέτη 1.000 ασθενών, ο *Hiatt* μείωσε τα μοντέλα από δέκα σε πέντε βασικά και σε ένα έκτο, πιο σπάνιο. Οι πιο συχνές παραλλαγές σύμφωνα με τον *Hiatt* είναι η έκφυση της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας από την άνω μεσεντέρια αρτηρία και η έκφυση της αριστερής ηπατικής αρτηρίας από την αριστερή γαστρική αρτηρία<sup>2</sup>. Ως έκτοπη ορίζεται η ηπατική αρτηρία η οποία βρίσκεται σε άλλη θέση πέραν της συνηθισμένης. Ως επικουρική χαρακτηρίζεται η επιπλέον ηπατική αρτηρία που μπορεί να υπάρχει πέραν της φυσιολογικής. Μια επικουρική ηπατική αρτηρία είναι συνήθως μικρότερη από την κύρια, αλλά μπορεί να είναι εξίσου λειτουργική και σημαντική. Μια έκτοπη ή επικουρική ηπατική αρτηρία είναι δυνατόν να αιματώνει τμήμα ενός ηπατικού λοβού -συνήθως πρόκειται για κάποια επικουρική ηπατική αρτηρία- ή ακόμα και ολόκληρο το λοβό. Η γνώση ύπαρξης μια τέτοιας αρτηρίας είναι πολύ σημαντική, διότι η απολίψή της μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη νέκρωση του ηπατικού παρεγχύματος.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση και ανάλυση των ανατομικών παραλλαγών και ανωμαλιών της ηπατικής αρτηρίας, καθώς και της σημασίας και εφαρμογής των γνώσεων αυτών στην αντιμετώπιση των ηπατοβλαστικών νεοπλασιών.

### Παραλλαγές αιμάτωσης

Το προφίλ της ηπατικής αιμάτωσης είναι γνωστό ότι είναι μεταβλητό. Αλλαγές στον τρόπο που το ήπαρ λαμβάνει το συνολικό ποσό σε αίμα από την ηπατική διακλάδωση του ιλιακού τόξου λαμβάνουν χώρα στο

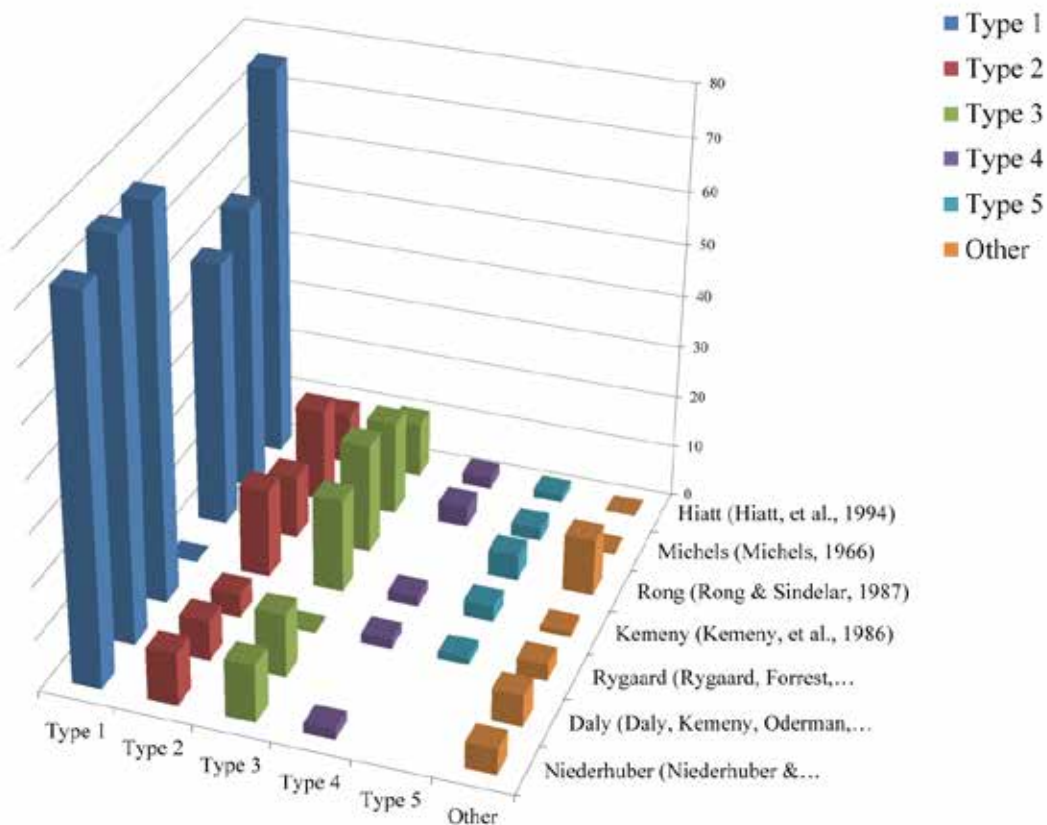
25% με 75% των περιπτώσεων<sup>3</sup>. Σε άλλες όμως περιπτώσεις οι λοβοί μπορούν να λάβουν αιμάτωση από την άνω μεσεντερική αρτηρία, την αριστερή γαστρική αρτηρία ή παράπλευρα τόξα. Τα αγγεία αυτά μπορεί να είναι συμπληρωματικά, δηλαδή να υπάρχουν ως επιπλέον εναποθέσεις στη φυσιολογική αιμάτωση, ή ως αντικατάστατα της πρωτογενούς αρτηριακής παροχής των λοβών.

Τα ευρήματα από μελέτη 1.000 ασθενών μελετήθηκαν από τον *Hiatt et al.* (1994), όπου τέτοιες διαφορές στην ηπατική αιμάτωση παρατηρήθηκαν και μελετήθηκαν<sup>2</sup>. Μεταξύ των εργασιών των *Michels* (1966) και *Hiatt* (1994) υπήρξαν διαφορές στην ταξινόμηση των τρόπων αιμάτωσης του ήπατος, με τον δεύτερο να δίνει μια πιο απλή ταξινόμηση σε αυτές. Στους ακόλουθους πίνακες παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των εργασιών (**Πίνακας 1, Πίνακας 2, Πίνακας 3**).

Στην εργασία αυτή φαίνεται ότι η διακύμανση μεταξύ των τύπων ηπατικής αιμάτωσης διαφέρει από μελέτη προς μελέτη, δείχνοντας πόσο περίπλοκη είναι η ηπατική ανατομία. Οι τύποι αιμάτωσης που αναφέρονται (*Τύποι 1-5, Λοιποί*) αφορούν στους ακόλουθους τύπους αιμάτωσης:

- **Τύπος 1** ( $n=757$ ): Αφορά στο φυσιολογικό προφίλ, όπου η ηπατική αρτηρία προέρχεται από το ιλιακό τόξο σχηματίζοντας το γαστρεντερικό τόξο αρτηριών. Η ηπατική αρτηρία χωρίζεται σε δύο κλάδους, τον αριστερό και τον δεξιό.
- **Τύπος 2** ( $n=97$ ): Η επικουρική αρτηρία προέρχεται από την αριστερή γαστρική αρτηρία.
- **Τύπος 3** ( $n=106$ ): Η επικουρική δεξιά ηπατική αρτηρία προέρχεται από την ανώτερη μεσεντερική αρτηρία.
- **Τύπος 4** ( $n=23$ ): Η δεξιά ηπατική αρτηρία προέρχεται από την ανώτερη μεσεντερική αρτηρία και η αριστερή ηπατική αρτηρία αποτελεί διακλάδωση της αριστερής γαστρικής αρτηρίας.
- **Τύπος 5** ( $n=15$ ): Ολόκληρη η ηπατική αρτηρία προέρχεται από διακλάδωση της ανώτερης μεσεντερικής αρτηρίας.
- **Τύπος 6** (λοιποί) ( $n=2$ ): Η κανονική ηπατική αρτηρία προέρχεται απευθείας από την αορτή.

Στην **Εικόνα 1**, παρουσιάζονται οι ανατομικοί τύποι αιμάτωσης, όπως αναφέρονται από τον *Hiatt et al.* (1994)<sup>2</sup>.



**Εικόνα 1.** Διαγραμματική παρουσίαση των ποσοστών των τύπων ηπατικής αιμάτωσης ως προς τις μελέτες που έχουν αναφερθεί σε αυτή. Το διάγραμμα αναπαράχθηκε εκ νέου με βάση τα δεδομένα της εργασίας των Hiatt et al (1994)<sup>2</sup>.

## Κλινική σημασία των παραλλαγών της ηπατικής αιμάτωσης στα παιδιατρικά νοσήματα

Το ήπαρ υποστηρίζει σχεδόν κάθε όργανο του σώματος και είναι απαραίτητο για τη ζωή. Εξαιτίας της στρατηγικής του θέσης και τις πολυδιάστατες λειτουργίες του, το ήπαρ είναι επίσης ευάλωτο σε πολλές παθήσεις. Τα πιο συχνά νοσήματα είναι: λοιμώξεις, όπως ηπατίτιδα Α, ηπατίτιδα Β, C, E, αλκοολική νόσος, λιπώδες ήπαρ, κίρρωση, καρκίνο, φαρμακευτική βλάβη (ειδικά από ακεταμινοφαίνη, επίσης γνωστή ως παρακεταμόλη, και αντικαρκινικά φάρμακα). Πολλές ασθένειες του ήπατος συνοδεύονται από ίκτερο, που προκαλείται από αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης. Υπάρχουν επίσης πολλές παιδιατρικές νόσοι του ήπατος, όπως η ατρησία των χοληφόρων, η ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης, το σύνδρομο *Alagille*, η προϊούσα οικογενής ενδοηπατική χολόσταση και η ιστοκύττωση από κύτταρα *Langerhans*.

Νοσήματα που παρεμβαίνουν στη λειτουργία του ήπατος οδηγούν σε διαταραχή αυτών των διεργασιών. Παρ' όλα αυτά, το ήπαρ έχει αυξημένη ικανότητα αναγέννησης και μεγάλες εφεδρείες. Στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται συμπτώματα μόνο μετά από εκτεταμένη καταστροφή του ηπατικού παρεγχύματος. Οι παθήσεις του ήπατος διαγιγνώσκονται με εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, όπως η μέτρηση των ενζύμων SGOT (glutamic oxaloacetic transaminase) και SGPT (glutamic oxaloacetic transaminase), η γ-GT (γ-γλουταμυλοτρανσφεράση), η LDH (γαλακτική δεϋδρογενάση), η άμεση και έμμεση χολερυθρίνη του πλάσματος, καθώς και η παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης.

Το ήπαρ είναι το μοναδικό εσωτερικό όργανο του ανθρώπινου σώματος που έχει την ικανότητα φυσικής αναγέννησης ελλείποντος ιστού. Αρκεί μόνο το

**Πίνακας 1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΑΡΑΛΛΑΓΩΝ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΚΑΤΑ MICHEL'S<sup>1</sup>**

ΤΥΠΟΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
1	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΦΥΣΗ	55
2	ΕΚΤΟΠΗ Α. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ ΑΠΟ Α. ΓΑΣΤΡΙΚΗ	10
5	ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ Α. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ	8
3	ΕΚΤΟΠΗ Δ. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ ΑΠΟ ΑΝΩ ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΟ	11
6	ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ Δ. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ	7
4	ΕΚΤΟΠΗ Δ. + Α. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ	1
7	ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ Δ. + Α. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ	1
8	ΕΚΤΟΠΗ Δ. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ+ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ Α. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ ή ΕΚΤΟΠΗ Α. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ + ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ Δ. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ	2
9	ΚΟΙΝΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ ΑΠΟ ΑΝΩ ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΟ	2,5
10	ΚΟΙΝΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ ΑΠΟ Α. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ	0,5

25% του ηπατικού ιστού για να αναγεννηθεί το πλήρες ήπαρ. Παρ' όλα αυτά, αυτό δεν αποτελεί αληθή αναγέννηση αλλά μάλλον αντιρροπιστική ανάπτυξη. Οι λοβοί που έχουν αφαιρεθεί δεν αναπτύσσονται ξανά και η αναγέννηση του ήπατος αφορά την αποκατάσταση της λειτουργίας του και όχι της φυσιολογικής του δομής. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την αληθή αναγέννηση, όπου αποκαθίστανται τόσο η λειτουργικότητα όσο και η μορφή.

Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στα ηπατοκύτταρα, τα οποία επανεισάγονται στον κυτταρικό κύκλο, δηλαδή μεταπίπτουν από την ανενεργή G<sub>0</sub> φάση του κύκλου στην G<sub>1</sub> φάση και υφίστανται μίτωση. Η διαδικασία αυτή ενεργοποιείται από τους p75 υποδοχείς. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις για κάποια διδύναμα βλαστικά κύτταρα, που ονομάζονται πρόδρομα ηπατικά κύτταρα, και πιστεύεται ότι βρίσκονται στους πόρους του *Hering*. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν είτε σε ηπατοκύτταρα είτε σε χολαγγειοκύτταρα (τα κύτταρα που επενδύουν του χοληφόρους πόρους).

Οι επιστημονικές και ιατρικές μελέτες σχετικά με την αναγεννητική ικανότητα του ήπατος συχνά αναφέρονται στον Έλληνα Τιτάνα Προμηθέα, ο οποίος, κατά το μύθο, είχε αλυσοδεθεί σε έναν βράχο στον Καύκασο,

όπου κάθε μέρα ένας αετός καταβρόχθιζε το ήπαρ του, ενώ αυτό ξαναμεγάλωνε κάθε νύχτα. Μερικοί θεωρούν ότι ο μύθος δείχνει ότι οι αρχαίοι Έλληνες γνώριζαν για την αξιοσημείωτη ικανότητα του ήπατος να αυτο-αποκαθίσταται, ωστόσο η άποψη αυτή δέχεται αμφισβητήσεις.

Ως εκ τούτου, γίνεται σαφές ότι η γνώση των ηπατικών αρτηριών παίζει εξαιρετικά σημαίνοντα ρόλο στην κλινική πράξη.

Ένας πολύ σημαντικός τομέας, όπου η γνώση των ηπατικών αρτηριών είναι εξαιρετικά πολύτιμη, είναι η Ογκολογία. Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ), όπως και τα μεταστατικά νεοπλάσματα του ήπατος αποτελούν την πλειονότητα των εντοπιζόμενων στο ήπαρ νεοπλασμάτων. Η πρόγνωση αμφοτέρων παραμένει πτωχή και το γεγονός αυτό έχει προκαλέσει το ερευνητικό αλλά και κλινικό ενδιαφέρον των διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων που καλούνται να διαγνώσουν και να θεραπεύσουν ηπατικά νεοπλάσματα. Εκτός των χωρο-κατακτητικών εξεργασιών που θα χαρακτηριστούν περιορισμένα σε έκταση και δυναμικά χειρουργικά εξαιρέσιμα, οπότε και η πρόγνωση είναι σαφώς καλύτερη, πολλές είναι οι εξεργασίες που θα θεωρηθούν ανεγχείρητες, είτε

**Πίνακας 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΤΥΠΩΝ**

Type	Description	(%)
<b>Michels, NA (1966) (n = 200)</b>	<b>1</b> Normal	55
	<b>2</b> Replaced LHA from LGA	10
	<b>5</b> Accessory LHA	8
		18
	<b>3</b> Replaced RHA from SMA	11
	<b>6</b> Accessory RHA	7
		18
	<b>4</b> Replaced RHA + LHA	1
	<b>7</b> Accessory RHA + LHA	1
	<b>8</b> Replaced RHA + Accessory LHA or Replaced LHA + Accessory RHA	2
<b>Hiatt et al. (1994) (n = 1000)</b>	<b>9</b> CHA from SMA	2.5
	<b>10</b> CHA from LGA	0.5
	<b>1</b> Normal	75.5
	<b>2</b> Replaced or Accessory LHA	9.7
	<b>3</b> Replaced or Accessory RHA	10.6
	<b>4</b> Replaced or Accessory RHA + Replaced or Accessory RHA	2.3
	<b>5</b> CHA from SMA	1.5
<b>6</b> CHA from aorta	0.2	

LHA-left hepatic artery; LGA-left gastric artery; RHA-right hepatic artery; SMA-superior mesenteric artery; CHA-common hepatic artery.

**Πίνακας 2.** Ταξινομήσεις των τύπων των ηπατικών αρτηριών σε συγκριτική μελέτη των Michels και Hiatt. Προσαρμοσμένο από Hiatt et al. (1994)2.

μόλις κατά τη διάγνωση είτε στην πορεία μιας γνωστής νόσου. Παράγοντες που θα διαφοροποιήσουν τις δυνητικά εξαιρούμενες από τις ανεγχείρητες βλάβες του ήπατος περιλαμβάνουν: το μέγεθος του όγκου, την έκταση του ηπατικού παρεγχύματος που

καταλαμβάνει και την εντόπιση των όγκων εντός του ηπατικού παρεγχύματος, τον ιστολογικό τύπο, την πολλαπλότητα των εντοπίσεων, την πιθανή διήθηση της πυλαίας φλέβας, ή σπανιότερα άλλων αγγειακών κλάδων, του διαφράγματος, της κάψας του ήπατος,

**Πίνακας 3.** ΤΥΠΟΙ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ (%)

	Hiatt <sup>2</sup>	Michels <sup>1</sup>	Rong <sup>22</sup>	Kemeny <sup>23</sup>	Rygaard <sup>24</sup>	Daly <sup>25</sup>	Niederhuber <sup>26</sup>
Type	(n=1000)	(n=200)	(n=120)	(n=100)	(n=216)	(n=200)	(n=111)
<b>1</b>	75.7	55	51	59*	75.5	76	73
<b>2</b>	9.7	18	12	17	4.6	7.7	10
<b>3</b>	10.6	18	21	18		12	11
<b>4</b>	2.3	4		2	1.9		2
<b>5</b>	1.5	2.5	5	3	1.4		
<b>Other</b>	0.2	0.5	11	1	3.2	6	5

Triturcation: \*9%; t14%.

**Πίνακας 3.** Συγκριτική μελέτη των ηπατικών αιματώσεων. Προσαρμοσμένο από Hiatt et al. (1994)<sup>2</sup>.

το βαθμό αγγείωσης του όγκου, τη δυνατότητα πρόσληψης φαρμάκων από αυτόν. Στα πλέον ανεγχείρητα ηπατικά νεοπλάσματα, είτε πρωτοπαθή είτε δευτεροπαθή, ένα μέρος του πρωτοκόλλου εναλλακτικής θεραπείας μπορεί να φέρει εις πέρας η Επεμβατική Ακτινολογία<sup>4</sup>. Σε πλέον σύγχρονες και οργανωμένες νοσοκομειακές μονάδες, ο Επεμβατικός Ακτινολόγος καλείται, με μεθόδους όπως ο χημειοεμβολισμός, να παίξει σημαντικό ρόλο στην εφαρμογή ενός εναλλακτικού σχήματος θεραπείας με σκοπό την ει δυνατόν θεραπεία εκ της νόσου, είτε την αναστολή της προόδου της και επιμήκυνση της περιόδου επιβίωσης. Ο διακαθητηριακός αρτηριακός χημειοεμβολισμός του ήπατος (TACE) έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται από τα μέσα της δεκαετίας του '70. Εκτός των ανεγχείρητων περιπτώσεων ηπατικών επεξεργασιών, ο TACE μπορεί να επιλεγεί ως προεγχειρητικό ή και μετεγχειρητικό μέρος της θεραπείας, καθώς μειώνει την πιθανότητα μετεγχειρητικής υποτροπής της νεοπλασίας αλλά και τον κίνδυνο ανάπτυξης ενδοηπατικών μεταστάσεων ενός ήδη υπάρχοντος ΗΚΚ, οπότε και παρατείνει την επιβίωση. Πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι ο TACE σε συνδυασμό με τη χρήση του αναστολέα aratinib (VEGFR2-TKI) εμφανίζει σημαντικά οφέλη στην επιβίωση ασθενών με ΗΚΚ, ανοίγοντας καινούργιους δρόμους σε στρατηγικές πολλά υποσχόμενες στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ<sup>5</sup>. Αν και η πρόγνωση της με-

ταστατικής νόσου του ήπατος είναι συνήθως κακή, η χρήση όλο και περισσότερο επιθετικών θεραπευτικών αγωγών σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε ευνοϊκή έκβαση. Η αποτελεσματικότητα του TACE στηρίζεται σε τρεις παραμέτρους<sup>4</sup>.

α) Το ήπαρ έχει έναν μοναδικό ανεφοδιασμό αίματος. Η πυλαία φλέβα παρέχει 75% του ηπατικού ανεφοδιασμού αίματος, ενώ 25% του ανεφοδιασμού αίματος προέρχεται από την ηπατική αρτηρία. Αυτός ο εφεδρικός ανεφοδιασμός αίματος επιτρέπει τον εμβολισμό κλάδων της ηπατικής αρτηρίας χωρίς επακόλουθο έμφραγμα-νέκρωση του ήπατος.

β) Το 95% του αίματος και των αρχικών και μεταστατικών ηπατικών όγκων προέρχεται από την ηπατική αρτηρία.

γ) Στις αρχές της δεκαετίας του '80, ανακαλύφθηκε ότι όταν εγχέεται ελαιώδες ιωδιούχο σκιαγραφικό (λιποδόλη-Lipiodol) στην ηπατική αρτηρία, παραμένει κατά προτίμηση στο νεοπλασματικό αρτηριακό δίκτυο της υπάρχουσας κακοήθους δομής.

Έχει αναφερθεί από πολλούς μελετητές το γεγονός ότι για να μπορέσει σε πολλές περιπτώσεις να γίνει ορθή χορήγηση χημειοθεραπευτικών πρέπει να είναι γνωστή η ανατομία του ασθενούς, όπως στις περιπτώσεις καθετηριασμού του ήπατος για το σκοπό αυτόν<sup>6,7</sup>. Υπάρχει ακόμα και η περίπτωση της έμμεσης χρήσης των ηπατικών αρτηριών, όπως στην περίπτωση των

όγκων του χοληφόρου συστήματος όπου μπορεί να έχουμε μια συμπίεση των αιμοφόρων αγγείων του ήπατος από τον αυξανόμενο όγκο (νεόπλασμα) και η οποιαδήποτε παρέμβαση να απαιτεί τη γνώση της αιμάτωσης του ήπατος<sup>8</sup>.

## **Νεοπλασίες που συνοδεύονται από αγγειακές βλάβες του άπατος σε παιδιατρικούς ασθενείς**

### **Παγκρεατοβλάστωμα**

Οι πρώτες αναφορές για το παγκρεατοβλάστωμα, ως παιδικός παγκρεατικός όγκος και δη κακοήθης, έγιναν το 1957 και περιλάμβαναν περίπου 200 μελέτες. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση υποδεικνύει ότι το παιδικό παγκρεατοβλάστωμα θεωρείται κακόηθης αλλά με ευνοϊκή πρόγνωση σε μη μεταστατικούς όγκους, σε αντίθεση με τις νεοπλασίες παγκρέατος των ενηλίκων. Η μοριακή βιολογική μελέτη του συγκεκριμένου σπάνιου όγκου συμβάλλει στις προσπάθειες πρόγνωσης και θεραπείας του<sup>9</sup>.

Στα παιδιά εμφανίζεται κυρίως σε ηλικίες κάτω των 10 ετών και ο ανοσοφαινότυπος εξαρτάται από τα στοιχεία του νεοπλασματος όπως κυψελικά, πλακώδη, ενδοκρινή, πορογενή κ.ά. Ο όγκος αναπτύσσεται κυρίως στην κεφαλή αλλά και σε οποιοδήποτε μέρος του παγκρέατος προσβάλλοντας και γειτονικά όργανα. Για την εντόπιση του όγκου και τη διασπορά του πραγματοποιούνται τεχνικές όπως υπερηχογράφημα κοιλίας MRI, CT κ.ά. Επίσης, γίνεται έλεγχος για υψηλή α-φετοπρωτεΐνη (AFP) και γαλακτική αφυδρογονάση (LDH). Η θεραπεία περιλαμβάνει το χειρουργείο, τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία με επικρατέστερους τους δύο πρώτους τρόπους<sup>10</sup>.

### **Αδιαφοροποίητο εμβρυϊκό σάρκωμα ως αιτία αυτόματης ρήξης ήπατος**

Το αδιαφοροποίητο εμβρυϊκό σάρκωμα στο ήπαρ (UESL) είναι η τέταρτη πιο συχνή κακοήθεια που διαγιγνώσκεται στα παιδιά, ενώ είναι εξαιρετικά σπάνια σε ενήλικες<sup>11</sup>. Στη βιβλιογραφία των τελευταίων 50 ετών έχουν περιγραφεί μόνο 18 περιπτώσεις και το ηλικιακό φάσμα εκτείνεται από τα 18 έως τα 86 έτη, λαμβάνοντας επίσης υπόψη φυλετικές και γεωγραφικές παραμέτρους.

Το 1978 οι *Stocker* και *Ishak* εισήγαγαν τον όρο του

μη διαφοροποιημένου εμβρυϊκού σαρκώματος, ωστόσο η αιτιολογία αυτού του όγκου παρέμεινε ασαφής λόγω της σπανιότητάς του<sup>12</sup>. Μερικοί εικάζουν ότι τα εμβρυϊκά σαρκώματα αναπτύσσονται στην «καρδιά» ενός καλοήθους μεσεγγυματικού αμαρτώματος, ενώ άλλοι θεωρούν ότι η ύπαρξή του συνδέεται με ένα ήδη υπάρχον ινοσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα, λιποσάρκωμα, ηπατοαγγειακό καρκίνωμα ή ραβδομυοσάρκωμα. Ωστόσο, ενάντια σε αυτή τη θεωρία τάσσεται το γεγονός ότι το ήπαρ δεν συνοδεύεται με κίρρωση όπως στο 29% των περιπτώσεων άλλων πρωτοπαθών ηπατικών σαρκωμάτων.

Έχει διαπιστωθεί ότι μέσω της μετάλλαξης ενός πολυδυναμικού ηπατικού κυττάρου δύναται να συνυπάρξουν διάφοροι όγκοι, αλλά επιπρόσθετες ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις δημιουργούν μεγαλύτερη ασάφεια στο ζήτημα της δημιουργίας των εμβρυϊκών σαρκωμάτων.

Η κλινική διάγνωση παρουσιάζει δυσκολίες, αφού δεν υπάρχουν συγκεκριμένα πρώιμα συμπτώματα, ο όγκος επιδεικνύει μεγάλη ταχύτητα ανάπτυξης και οι ασθενείς ακολουθούν θεραπεία όταν βρεθούν σε προχωρημένο στάδιο.

Η απεικονιστική προσέγγιση μπορεί να κάνει κατανοητή την επέκταση του όγκου. Οι νεοπλασίες αυτού του τύπου εμφανίζονται ως μεγάλες, λείες και οριοθετημένες δομές που δίνουν την εντύπωση αιματωμάτων. Η διάγνωση, εκτός από απεικονιστικές μεθόδους, απαιτεί και τη χρήση ιστολογικών τεχνικών για πιο ασφαλή συμπεράσματα.

Πρόσφατες αναφορές δείχνουν καλή πρόγνωση για τη θεραπεία με μερική εκτομή του ήπατος, που αγγίζει ποσοστό επιβίωση έως 100% για περίοδο πάνω από 138 μήνες<sup>13</sup>. Λόγω βέβαια της έλλειψης ενός κίρρωτικού τείχους του ήπατος, η ικανότητα εκτομής φτάνει σε ποσοστό 70%. Επίσης, δεν είναι βέβαιο αν μπορεί να επιτευχθεί βελτίωση της πρόγνωσης μετά από μεταμόσχευση ήπατος.

Όσον αφορά τη χημειοθεραπεία, δεν έχει καθοριστεί κάποιο σταθερό σχήμα και έχουν πραγματοποιηθεί απόπειρες με διάφορους συνδυασμούς. Νεότερες κυτταρογενετικές έρευνες έδειξαν ότι στα παιδιά με υποτροπή όγκου παρατηρείται η διασταύρωση περιοχών των χρωμοσωμάτων 7 και 11 συνδυασμένη με μία αυξανόμενη έκφραση πολυανθεκτικών γονιδίων (mdr1

γονιδίων), η οποία μειώνει την επίδραση της χημειοθεραπείας.

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία συνιστάται σε περίπτωση μη θεραπευτικής εκτομής του όγκου. Με το τέλος της χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, προτείνεται ο ασθενής να υποβληθεί σε μία δεύτερη λαπαροτομία, ώστε να αποκλειστούν τοπικές υποτροπές του όγκου. Ενώ η πρόγνωση είναι αρκετά πτωχή στους ενήλικες, στα παιδιά δείχνει να είναι καλύτερη. Οι γνώσεις πάνω στον αριθμό των σειρών των χρωμοσωμάτων μέσω της κυτταρομετρίας ροής φαίνεται να έχουν αξία για τον καθορισμό της πρόγνωσης.

Στις σπάνιες περιπτώσεις αυτόματης ρήξης του ήπατος, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση και το αδιαφοροποίητο εμβρυϊκό σάρκωμα και να ακολουθεί εκτομή<sup>14</sup>.

#### **Ενδοηπατικές αγγειακές αναστομώσεις σε παιδιά κατά την ανάπτυξη**

Τα ηπατικά αγγειακά ανευρύσματα μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι επακόλουθο ηπατικών τραυμάτων ή ενδοηπατικών όγκων. Ωστόσο, σπάνια έχουν σημειωθεί αναπτυξιακές δυσπλασίες κατά την παιδική ηλικία οι οποίες θα μπορούσαν να επιφέρουν μοιραίες επιπλοκές. Σε μελέτη το 1997, έγιναν κλινικές και ραδιολογικές αναλύσεις σε αριθμό 24 ασθενών. Οι ανωμαλίες που εντοπίστηκαν αφορούσαν σε: άμεση επικοινωνία μεταξύ ηπατικής αρτηρίας, συγγενείς αρτηριοφλεβικές διαμαρτίες ηπατικής αρτηρίας και πυλαίας φλέβας και συγγενή σπληνονεφρική αναστόμωση με μόνιμη ροή μέσω του φλεβικού πόρου. Αν και αυτές οι δυσλειτουργίες είναι σπάνιες, χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης με χειρουργικές και ακτινολογικές μεθόδους. Αυτές θα μπορούσαν να εντοπίσουν και να χαρακτηρίσουν την ηπατική βλάβη, να ποσοτικοποιήσουν την αιμάτωση, να ελέγξουν την ανατομία της πυλαίας φλέβας και την ανθεκτικότητα, να χαρτογραφήσουν το όργανο για την απολίνωση των αγγείων και τον εμβολισμό και να αναγνωρίσουν πιθανές βλάβες σε άλλα όργανα<sup>15</sup>.

#### **Σύνδρομο πολυσπληνίας**

Η πολυσπληνία είναι μια σπάνια μορφή συγγενούς διαμαρτίας. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν φτάνουν στην ενήλικη ζωή, λόγω των καρδιακών ανωμαλιών που αφορούν στο σύνδρομο αυτό. Οι αγγειακές ανωμαλί-

ες των φλεβών είναι επίσης συχνές, κυρίως της κάτω κοίλης φλέβας και της άζυγης και ημίζυγης φλέβας. Οι ανωμαλίες που αφορούν σε αρτηρίες είναι πιο σπάνιες και συναντώνται κατά την παιδική ηλικία περιλαμβάνοντας μια ανατομική απόκλιση, κατά την οποία η κύρια ηπατική αρτηρία εκφύεται από την άνω μεσεντερική αρτηρία, ή ένα αρτηριοφλεβώδες ανεύρυσμα του πνεύμονα. Στην πολυσπληνία έχει αναφερθεί και η σπληνική σχισμή που είναι επίσης σπάνια<sup>16</sup>.

#### **Διαγνωστική προσέγγιση και θεραπεία**

«Σπινθηροαγγειογραφία» είναι η τεχνική κατά την οποία πραγματοποιούνται απεικονιστικές λήψεις της ηπατικής οδού με έγχυση τεχνητού 99m (Tc-99m ή <sup>99m</sup>Tc). Ένα ραδιενεργό ισότοπο που εκπέμπει ακτίνες γ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 6 ώρες. Μετά την τεχνική, ακολουθεί το στατικό σπινθηρογράφημα ήπατος. Οι εξετάσεις αυτές έδωσαν τη δυνατότητα να διαφοροποιηθούν οι αγγειοβριθείς όγκοι του ήπατος, όπως ηπάτωμα, ηπατοβλάστωμα, ηπατικό αδένωμα, σηραγώδες αιμαγγείωμα από τις υποαγγειακές βλάβες όπως μεταστατικές νόσοι και αποστήματα. Η μέθοδος της σπινθηροαγγειογραφίας εκπέμπει μικρή δόση ακτινοβολίας αλλά απαιτεί κατάλληλο εξοπλισμό και εξειδικευμένο προσωπικό<sup>17</sup>.

#### **Χρήση ιντερφερόνης σε περίπτωση ηπατικού αιμαγγειώματος**

Το ηπατικό αιμαγγειοενδοθηλίωμα (ΕΗΕ) μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρο για τα παιδιά, ειδικά όταν έχουν αποτύχει οι κλασικές μέθοδοι αντιμετώπισης. Ωστόσο, η θεραπεία με ιντερφερόνη α μπορεί να δώσει θετικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη το 2000, σε μία περίπτωση ενός παιδιού ηλικίας 14 μηνών, η χορήγηση ιντερφερόνης α οδήγησε σε υποχώρηση της καρδιακής ανεπάρκειας, της επασβέστωσης και στη μείωση της αιμάτωσης, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη α συμβάλλει στον έλεγχο της πορείας της νόσου<sup>18</sup>.

#### **Σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές**

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί μέχρι σήμερα την κύρια των θεραπειών στην αντιμετώπιση του ηπατοβλαστώματος. Υπάρχουν διάφορα συστήματα σταδιοποίησης και πρόγνωσης της ασθένειας με επικρατέ-

στερο το PRETEXT. Η πλειονότητα των περιπτώσεων με ηπατοβλάστωμα υποβάλλεται σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία, της οποίας υπάρχουν πολλές παραλλαγές και είναι υψίστης σημασίας, ώστε να επιλεγεί ο βέλτιστος τρόπος της χειρουργικής επέμβασης. Οι ασθενείς με όγκους βαθμού PRETEXTIV, πολυεστιακούς όγκους και επιθετικούς όγκους στα αγγεία του ήπατος συχνά οδηγούνται σε μεταμόσχευση ήπατος, μια διαδικασία που χρήζει μεγάλης προσοχής και απόλυτης εξειδίκευσης. Η ολική επιβίωση (OS) είναι υψηλότερη (αγγίζοντας ακόμα και το 100%) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος (LT) σε σχέση με άλλους που υποβλήθηκαν σε μερική εκτομή του ήπατος (LR)<sup>19</sup>. Η μετάσταση του όγκου στους πνεύμονες δίνει πτωχή πρόγνωση, ωστόσο, αν είναι έγκαιρη η διάγνωση, τα πνευμονικά οζίδια μπορούν να καταπολεμηθούν αποτελεσματικά με χημειοθεραπεία ή τμηματική πνευμονεκτομή, και ακολούθως να επιτραπεί η τεχνική της μεταμόσχευσης. Η μέθοδος TACE, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στη διαχείριση του ηπατοβλαστώματος, αν και μέχρι σήμερα υπάρχουν σχετικά λίγες αναφορές. Ωστόσο, θεωρείται η επικρατέστερη ειδικά όταν άλλες μέθοδοι αποδεικνύονται αναποτελεσματικές ή ακατάλληλες κατά περιπτώσεις. Οι παρενέργειες που έχουν σημειωθεί σαν πιο συχνές αφορούν αύξηση θερμοκρασίας σώματος, κοιλιακό πόνο, ναυτία και αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, των ηπατικών ενζύμων, ενώ άλλες όχι τόσο συχνές επιπλοκές περιλαμβάνουν οξεία ηπατική ανεπάρκεια, έμφραγμα του ήπατος, ηπατικό απόστημα, ρήξη όγκου και πνευμονική εμβολή. Η τεχνική αποτελεί σχολαστικό χειρισμό, πλήρη επίγνωση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της και εξειδικευμένο προσωπικό στην επεμβατική ακτινολογία<sup>20</sup>.

Απεικονιστικές προσεγγίσεις της μεθόδου MRI και κλινικά χαρακτηριστικά των καλοήθων ηπατικών οζιδίων με μεγάλη πυκνότητα αγγείων σε παιδιά που επέζησαν του καρκίνου

Τα καλοήθη ηπατικά οζίδια με πλούσια αιμάτωση σε επιζήσαντες του παιδικού καρκίνου παρουσιάζονται έπειτα από χημειοθεραπεία με υψηλά επίπεδα δόσεων και μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων. Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της MRI περιλαμβάνουν έντονη αρτηριακή ενίσχυση και απουσία έκπλυσης κατά την όψιμη φάση και είναι μεγάλης σημασίας κατά τη διαφορική διάγνωση των ηπατικών οζιδίων. Τα καλοήθη αυτά οζίδια, συνήθως πολυάριθμα και μικρά σε μέγεθος, σχηματίζονται αρκετά χρόνια μετά τη χημειοθεραπεία ή τη μεταμόσχευση μυελού. Οι προηγμένες μέθοδοι της MRI συμβάλλουν στη διαφοροποίηση των ηπατικών οζιδίων στους ασθενείς και μπορεί να επιτελέσουν διαγνωστικό ρόλο στις περιπτώσεις εστιακής οζιδιακής υπερπλασίας<sup>21</sup>.

### Συμπεράσματα

Η γνώση των αγγείων του ήπατος είναι εξαιρετικής σημασίας, μιας και από τις μελέτες που έχουν γίνει έχειδειχθεί ότι ο σχεδιασμός και η πραγματοποίηση επεμβάσεων στην άνω κοιλία απαιτεί πολύ καλή γνώση της ανατομίας των αγγείων του ήπατος και των παραλλαγών αυτών.

Οι εφαρμογές αυτής της γνώσης ξεκινούν από την απλή επεμβατική στο ήπαρ και φθάνουν μέχρι περίπλοκα θέματα επεμβάσεων όπως είναι οι μεταμοσχεύσεις και η χημειοθεραπεία με χημειοεμβολισμό. Η έκβαση αυτών των επεμβάσεων, και εντέλει η επιβίωση του ασθενή, εξαρτάται άμεσα από τον χειρισμό και αντιμετώπιση των αγγείων του ήπατος, τόσο κατά τη σύνδεσή τους όσο και κατά την επιδιόρθωση. ■

## ABSTRACT

**Variations in hepatic arterial anatomy and its relation to paediatric hepatoblastic neoplasms****Hatziagiapiou K, Theodorakidou M, Nikola OA, and Lambrou GI**

First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, Choremeio Research Laboratory, Thivon &amp; Levadeias 8, 11527, Goudi, Athens, Greece

The knowledge of liver blood vessels anatomy is essential for hepatic transplants and hepatobiliary and pancreatic procedures. In addition, it is crucial to be aware of the liver anatomy due to its importance in the operations of the hepatic neoplasms. Studies have shown that hepatic perfusion presents a number of variants, which have an important role in liver physiology as well as

in the treatment of hepatoblastic neoplasms.

The purpose of the present work is the presentation and analysis of anatomic variations and anomalies of the hepatic artery, and the importance and application of this knowledge in clinical practice of pediatric liver diseases. In particular, the significance of this insight into pediatric hepatoblastic neoplasms is presented.

**KEY WORDS: Hepatic, Artery; Hepatocellular Carcinoma; hepatoblastic neoplasms**

## REFERENCES

1. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *American journal of surgery*. 1966;112(3):337-47.
2. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttill RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Annals of surgery*. 1994;220(1):50-2.
3. Lin PH, Chaikof EL. Embryology, anatomy, and surgical exposure of the great abdominal vessels. *The Surgical clinics of North America*. 2000;80(1):417-33, xiv.
4. Κασκαρέλης Ι, Ηλιοπούλου Ε. Χημειοεμβολισμός στην Αντιμετώπιση Ηπατικών Μεταστάσεων. *Νοσοκομειακά Χρονικά*. 2006;68(1):122-7.
5. Yang Z, Chen G, Cui Y, Xiao G, Su T, Yu J, et al. The safety and efficacy of TACE combined with apatinib on patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Cancer biology & therapy*. 2018; 20(3): 321-27.
6. Allen PJ, Stojadinovic A, Ben-Porat L, Gonen M, Kooby D, Blumgart L, et al. The management of variant arterial anatomy during hepatic arterial infusion pump placement. *Annals of surgical oncology*. 2002;9(9):875-80.
7. Jeng KS, Ching HJ. The role of surgery in the management of unusual complications of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*. 1988;12(3):362-8.
8. Miyashita K, Shiraki K, Ito T, Taoka H, Nakano T. The right hepatic artery syndrome. *World J Gastroenterol*. 2005;11(19):3008-9.
9. Sheng L, Weixia Z, Longhai Y, Jinming Y. Clinical and biologic analysis of pancreatoblastoma. *Pancreas*. 2005;30(1):87-90.
10. Saif MW. Pancreatoblastoma. *JOP: Journal of the pancreas*. 2006;8(1):55-63.
11. Kowalczyk N, Carr Z. Undifferentiated embryonal sarcoma: a case report. *Radiologic technology*. 2010;81(4):329-34.
12. Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: report of 31 cases. *Cancer*. 1978;42(1):336-48.
13. Ismail H, Dembowska-Baginska B, Broniszczak D, Kalicinski P, Maruszewski P, Kluge P, et al. Treatment of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in children--single center experience. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(11):2202-6.
14. Yedibela S, Reck T, Ott R, Müller V, Papadopoulos T, Hohenberger W. Undifferentiated, embryonal sar-

### REFERENCES

- coma as a rare cause of spontaneous liver rupture in adults. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2000;71(1):101-5.
15. Paley MR, Farrant P, Kane P, Heaton ND, Howard ER, Karani JB. Developmental intrahepatic shunts of childhood: radiological features and management. *Eur Radiol*. 1997;7(9):1377-82.
  16. Ergun T, Lakadamyali H, Lakadamyali H, Eldem O. Adult polysplenic syndrome accompanied by aberrant right subclavian artery and hemangioma in a cleft spleen: a case report. *Ann Vasc Surg*. 2008;22(4):579-81.
  17. Gates GF, Miller JH, Stanley P. Scintiangiography of hepatic masses in childhood. *JAMA*. 1978;239(25):2667-70.
  18. Le Luyer B, Duquenoy A, Poinso J, Bouloche J, Gaussin G, Le Roux P. Use of interferon in a case of hepatic hemangioma. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2000;7(11):1201-4.
  19. Uchida H, Sakamoto S, Sasaki K, Takeda M, Hirata Y, Fukuda A, et al. Surgical treatment strategy for advanced hepatoblastoma: Resection versus transplantation. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(12):e27383.
  20. Hishiki T. Current therapeutic strategies for childhood hepatic tumors: surgical and interventional treatments for hepatoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(6):962-8.
  21. Yoo SY, Kim JH, Eo H, Jeon TY, Sung KW, Kim HS. Dynamic MRI findings and clinical features of benign hypervascular hepatic nodules in childhood-cancer survivors. *Ajr*. 2013;201(1):178-84.
  22. Rong GH, Sindelar WF. Aberrant peripancreatic arterial anatomy. Considerations in performing pancreatotomy for malignant neoplasms. *The American surgeon*. 1987;53(12):726-9.
  23. Kemeny MM, Hogan JM, Goldberg DA, Lieu C, Beatty JD, Kokal WA, et al. Continuous hepatic artery infusion with an implantable pump: problems with hepatic artery anomalies. *Surgery*. 1986;99(4):501-4.
  24. Rygaard H, Forrest M, Mygind T, Baden H. Anatomic variants of the hepatic arteries. *Acta radiologica: diagnosis*. 1986;27(4):425-7.
  25. Daly JM, Kemeny N, Oderman P, Botet J. Long-term hepatic arterial infusion chemotherapy. Anatomic considerations, operative technique, and treatment morbidity. *Arch Surg*. 1984;119(8):936-41.
  26. Niederhuber JE, Ensminger WD. Surgical considerations in the management of hepatic neoplasia. *Seminars in oncology*. 1983;10(2):135-47.

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ		
ΑΚΡΩΝΥΜΙΟ	ΟΡΟΙ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	ΟΡΟΙ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ
LHA	Left Hepatic Artery	Αριστερή Ηπατική Αρτηρία
LGA	Left Gastric Artery	Αριστερή Γαστρική Αρτηρία
RHA	Right Hepatic Aartery	Δεξιά Ηπατική Αρτηρία
SMA	Superior Mesenteric Artery	Άνω Μεσεντέριος Αρτηρία
CHA	Common Hepatic Artery	Κοινή Ηπατική Αρτηρία
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Μαγνητική Τομογραφία
CT	Computer Tomography Scan	Αξονική Τομογραφία
AFP	Alpha-Fetoprotein	Άλφα-Εμβρυϊκή Πρωτεΐνη
LDH	Lactate Dehydrogenase	Γαλακτική Αφυδρογονάση
HCC	Hepatocellular Carcinoma	Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα
FNH	Focal Nodular Hyperplasia	Εστιακή Οζώδης Υπερπλασία

# Ανοσολογική μνήμη μετά από συνδυασμένη χορήγηση 13δυνάμου συζευγμένου (PCV13) και 23δυνάμου πολυσακχαριδικού (PPV23) πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε HIV-ασθενείς

Π. Φαρμάκη<sup>1</sup>, Μ. Χίνη<sup>2</sup>, Ν. Μαγκαφάς<sup>2</sup>, Μ. Τζανουδάκη<sup>3</sup>, Χ. Πιπέρη<sup>4</sup>, Μ. Λαζανάς<sup>2</sup>, Β. Σπούλου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική, Εργαστήριο Ανοσοβιολογίας ΜΑΚΚΑ, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

<sup>2</sup>Γ' Παθολογική Κλινική, Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο ΕΕΣ», Αθήνα

<sup>3</sup>Τμήμα Ανοσολογίας & Ιστοσυμβατότητας, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

<sup>4</sup>Τμήμα Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου σχετίζεται με την εγκατάσταση ανοσολογικής μνήμης. Δύο κυτταρικοί υποπληθυσμοί εμπλέκονται στη δημιουργία της αντιγονοειδικής ανοσολογικής μνήμης: τα IgM+B-μνημονικά-κύτταρα (BMK) που τη διατηρούν και την ανανεώνουν και τα IgM-BMK που διαφοροποιούνται και παράγουν αντισώματα μετά από έκθεση στο συγκεκριμένο αντιγόνο. Σκοπός μας είναι η μελέτη της επίδρασης συνδυαστικού εμβολιασμού με PCV13/PPV23 στη δημιουργία ανοσολογικής μνήμης σε ενήλικους με HIV λοίμωξη. Για το λόγο αυτόν 40 οροθετικοί ασθενείς (27-60 ετών) υπό αντιρετροϊκή αγωγή με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο έλαβαν 1 PCV13 και 1 PPV23 ένα χρόνο αργότερα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με τον αριθ-

μό των CD4 κυττάρων: Ομάδα Α (n=17)  $\geq 400$  κύτταρα/μl και Ομάδα Β (n=23) 200-400 κύτταρα/μl. Δείγματα αίματος λήφθηκαν πριν και 1 μήνα μετά από κάθε εμβολιασμό για μέτρηση IgG-αντισωμάτων έναντι των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων (PS) 14 και 3 καθώς και για φαινοτυπική ανάλυση με κυτταρομετρία ροής των ειδικών έναντι των PS14,3-IgM+[CD19+CD27+CD21+CD10+IgM+] και IgM-[CD19+CD27+CD21+CD10+ IgM-]BMK. Ο εμβολιασμός οδήγησε σε σημαντική αύξηση των ειδικών αντιπνευμονιοκοκκικών αντισωμάτων ( $p < 0.001$ ). Ασθενείς της Ομάδας Β είχαν σημαντικά χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων συγκριτικά με την Ομάδα Α ( $p < 0.05$  για PS14 και PS3). Μετά το PCV13, τα IgM+BMK παρέμειναν σταθερά ενώ τα IgM-BMK αυξήθηκαν σημαντι-

## Υπεύθυνος επικοινωνίας

Φαρμάκη Παρασκευή, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εργαστήριο Ανοσοβιολογίας ΜΑΚΚΑ, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα  
E-mail: evi\_farmaki@hotmail.com, τηλέφωνο: 6978541219

κά ( $P < 0.05$  για PS14 και  $P < 0.001$  για PS3). Αντίθετα, μετά το PPV23 τα IgM+BMK μειώθηκαν σημαντικά και τα IgM-BMK έμειναν στα ίδια επίπεδα. Θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των IgM+BMK πριν και των IgM-BMK 1 μήνα μετά το PCV13, όχι όμως μετά το PPV23. Συμπεραίνουμε ότι η συνδυασμένη χορήγηση PCV13/PPV23 προ-

καλεί αύξηση της συγκέντρωσης των αντιπνευμονιοκοκκικών αντισωμάτων, αν και η ανοσολογική απάντηση επηρεάζεται από τον αριθμό των CD4 T-κυττάρων και τα προϋπάρχοντα BMK. Η μείωση των IgM+BMK μετά το PPV23 υπογραμμίζει την πιθανή αρνητική επίδρασή του στην ανοσολογική μνήμη του PCV13.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ανοσολογική μνήμη, HIV λοίμωξη, πνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός,**

**B μνημονικά κύτταρα**

## Εισαγωγή

Ο πνευμονιόκοκκος παραμένει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με HIV λοίμωξη, ακόμα και μετά την ευρεία εφαρμογή αντιρετροϊκής αγωγής (ART), καθιστώντας τον εμβολιασμό αναγκαίο<sup>1</sup>. Δύο τύποι εμβολίων είναι διαθέσιμοι: το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό (PPV23) και το 13-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο (PCV13). Πέρα από διαφορετικό αριθμό πνευμονιοκοκκικών οροτύπων (PS), τα 2 εμβόλια δρουν με διαφορετικό ανοσολογικό μηχανισμό<sup>2</sup>. Συγκεκριμένα το PPV23 με τη θυμο-ανεξάρτητη (TI) απάντηση που επάγει οδηγεί στην παραγωγή ειδικών αντισωμάτων από τα B-μνημονικά κύτταρα (BMK), ενώ από την άλλη το PCV13, δρώντας σαν θυμο-εξαρτώμενο (TD) αντιγόνο, προάγει την παραγωγή όχι μόνο ειδικών αντισωμάτων αλλά και ειδικών BMK, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην εγκατάσταση ανοσολογικής μνήμης<sup>3,4</sup>.

Η επιτυχία των εμβολιασμών έγκειται στην εξασφάλιση μακροχρόνιας προστασίας, η οποία εξαρτάται τόσο από την παραγωγή ικανού αριθμού ειδικών αντισωμάτων όσο και από τη δημιουργία ανοσολογικής μνήμης<sup>5,6</sup>. Πρόσφατες μελέτες σε ποντίκια και ανθρώπους έχουν αναδείξει τον κυρίαρχο ρόλο 2 υποπληθυσμών BMK: των IgM+ και των IgM-BMK με εγγενώς **διαφορετικούς ρόλους στην ανοσιακή απάντηση**<sup>4,7-8</sup>. Ειδικότερα, τα IgM-BMK φαίνεται πως διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα μετά από έκθεση σε οποιοδήποτε αντιγόνο, ενώ η πορεία των IgM+ επηρεάζεται σημαντικά από τον τύπο του αντιγόνου. Συγκεκριμένα,

τα TI αντιγόνα οδηγούν τα IgM+BMK σε τελική διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρα, ενώ μετά από έκθεση σε TD αντιγόνα, φαίνεται πως εισέρχονται εκ νέου στα βλαστικά κέντρα και παράγουν νέα ειδικά IgM και IgM-BMK<sup>6,8-9</sup>.

Παρά την αναμφισβήτητη συμβολή του εμβολιασμού στην αποτελεσματική προστασία των ασθενών με HIV-λοίμωξη, το ιδανικό εμβολιαστικό σχήμα όσον αφορά το είδος των εμβολίων αλλά και τον αριθμό των απαιτούμενων δόσεων ή το ιδανικό μεσοδιάστημα δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί στη διεθνή κοινότητα<sup>10,11</sup>. Το μήλον της Έριδος αποτελεί το PPV23, το οποίο, παρά τη μαζική χορήγησή του από τη δεκαετία του '80, φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την ικανότητα των ασθενών να αναπτύσσουν και να διατηρούν ανοσολογική μνήμη, καθώς έχει συσχετισθεί με μειωμένες ανοσολογικές απαντήσεις σε μετέπειτα εμβολιασμούς<sup>3,12,13</sup>. Αυτό το φαινόμενο, γνωστό ως «υποαπαντητικότητα», είναι πιθανόν να αποκτά ιδιαίτερη βιολογική σημασία στους HIV ασθενείς λόγω της υποκείμενης ανοσοανεπάρκειάς τους. Για ποιο λόγο λοιπόν το ισχύον Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ) για την αποτελεσματική προστασία των HIV ασθενών συνιστά εμβολιασμό και με τους 2 τύπους εμβολίων; Ο λόγος δεν είναι άλλος από τοN μεγάλο αριθμό πνευμονιοκοκκικών οροτύπων που περιέχει το PPV23 έναντι του PCV13. Με το συνδυασμό των 2 εμβολίων επομένως εξασφαλίζεται αφενός η εγκατάσταση ανοσολογικής μνήμης και αφετέρου η ευρύτερη κάλυψη έναντι περισσότερων πνευμονιοκοκκικών οροτύπων.

Στόχος του ερευνητικού μας έργου είναι η μελέτη της επίδρασης του συνδυαστικού εμβολιασμού με PCV13 και PPV23 στην επαγωγή της ανοσολογικής απάντησης σε επίπεδο κυττάρων και αντισωμάτων σε ενηλίκους με HIV λοίμωξη προκειμένου να κατανοήσουμε τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συντελεστών της κυτταρικής και της χημικής ανοσολογικής απόκρισης που υπαγορεύουν το μέγεθος και τη διάρκεια της παρεχόμενης προστασίας μετά τον εμβολιασμό.

### Υλικό και μέθοδος

#### Πληθυσμός μελέτης

Συμμετείχαν στη μελέτη 40 ενήλικες ασθενείς με HIV-λοίμωξη (35 άνδρες) υπό αντιρετροϊκή αγωγή χωρίς ιστορικό εμβολιασμού με PCV13. Όλοι οι συμμετέχοντες παρακολουθούνταν στο Τμήμα Λοιμώξεων, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο ΕΕΣ». Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσαν: CD4 T κύτταρα < 200 κύτταρα/μl, HIVικό φορτίο > 50c/ml, άλλα αίτια ανοσοκαταστολής όπως και εμβολιασμός με PPV23 εντός του προηγούμενου έτους. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με τον αριθμό των CD4 T κυττάρων τη στιγμή της συμμετοχής τους στη μελέτη: Η Ομάδα Α περιλαμβάνει 17 άτομα με CD4 T κύτταρα  $\geq 400$  κύτταρα/μl και η Ομάδα Β 23 άτομα με CD4 T κύτταρα μεταξύ 200-399 κύτταρα/μl. Είκοσι οχτώ ασθενείς είχαν λάβει έως και 3 δόσεις PPV23. Οι ασθενείς έλαβαν ενδομυϊκά 1 δόση PCV13 και 12 μήνες αργότερα 1 δόση PPV23. Δείγματα αίματος λήφθηκαν πριν καθώς και 1 μήνα μετά τον εκάστοτε εμβολιασμό.

(Clinical Trials Registration number: NCT03041051)

#### Εργαστηριακές μέθοδοι

Ελήφθησαν 12mL αίματος σε ηπαρινισμένο σωληνάριο, απ' όπου απομονώθηκαν μονοπύρνα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMCs) με διαχωριστική μέθοδο (Lymphosep, Lymphocyte Separation Media, Biosera). Επιπλέον 2mL αίματος πάρθηκαν σε απλά σωληνάρια απ' όπου απομονώθηκε ορός και αποθηκεύτηκε στους  $-20^{\circ}\text{C}$  μέχρι την ανάλυσή του με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA.

Αντιγονοειδικά ΒΜΚ απομονώθηκαν από φρέσκα PBMCs χρησιμοποιώντας ειδικά βιοτινιλυμένα πνευμονιοκοκκικά αντιγόνα, όπως έχει περιγραφεί<sup>3</sup>. Για τη

φαινοτυπική ανάλυση των υπό μελέτη κυτταρικών πληθυσμών χρησιμοποιήθηκαν οι εξής δείκτες: 21-PE (cloneBL13), CD10-PC5.5 (cloneALB1), CD19-PC7 (cloneJ3.119), anti-IgM-APC (cloneSA-DA4) και CD27-APCAlexafluor 750 (clone1A4CD27) (Beckman Coulter, Immunotech, Marseille, France). Οι ΒΜΚ ορίστηκαν ως εξής: IgM [CD19+ CD27+CD21+CD10+IgM+] και IgM- [CD19+CD27+CD21+CD10+ IgM-] ΒΜΚ. (NAVIOsorKaluzal.2 software).

Η ανίχνευση των IgG πνευμονιοκοκκικών αντισωμάτων έναντι των υπό εξέταση αντιγόνων έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA σύμφωνα με τα πρότυπα της WHO.

#### Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Η ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθούν διαφορές στις μετρήσεις των IgM, IgG και των αντισωμάτων μεταξύ των ομάδων αλλά και χρονικά. Επίσης, με την ανωτέρω μέθοδο εκτιμήθηκε εάν ο βαθμός μεταβολής στο χρόνο των υπό μελέτη παραμέτρων ήταν διαφορετικός μεταξύ των επιπέδων CD4 κυττάρων. Για τον έλεγχο της σχέσης δύο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r). Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσον σχετίζονται οι τιμές των αντισωμάτων στους 13 μήνες με τις τιμές των CD4 κυττάρων και των αρχικών IgG τιμών, από την οποία προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης ( $\beta$ ) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

#### Αποτελέσματα

##### Η κινητική των αντιγονοειδικών IgG αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό με PCV13 και PPV23

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη φαίνονται στον Πίνακα 1. Μελετήσαμε τη

**Πίνακας 1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Χαρακτηριστικά	Όλοι οι ασθενείς (n=40)	Ομάδα Α* (n=17)	Ομάδα Β** (n=23)
Ηλικία (έτη)	50.6 ± 8.6	48.94 ± 8.934	51.87 ± 8.412
Μέση±ΤΑ	50.6 ± 8.6	48.94 ± 8.934	51.87 ± 8.412
Εύρος	32-63	33-62	32-63
Άρρεν φύλο (n, %)	35 (87.5%)	16 (94.1%)	19 (82.6%)
Ιικό φορτίο (αντίγραφα/ml)	<50	<50	<50
CD4 κύτταρα (κύτταρα/ml)			
Μέση τιμή (ΤΑ)	529.8 (266.4)	790.4 (212.6)	337.2 (40.91)
Εύρος	234-1135	443-1135	234-394
Προηγούμενος εμβολιασμός με PPV23	28	14	14
Έτη πριν το PPV23			
<3 έτη	15	8	7
3-5 έτη	13	7	6

\*Ομάδα Α: CD4 Τ λεμφοκύτταρα ≥ 400 κύτταρα/μl, \*\*Ομάδα Β: CD4 Τ λεμφοκύτταρα 200-399 κύτταρα/μl Συντομογραφίες: ΤΑ: τυπική απόκλιση, PPV23: 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο

κινητική των αντιγονοειδικών IgG αντισωμάτων έναντι των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων 3 και 14 (PS3, PS14) καθώς περιλαμβάνονται και στους 2 τύπους εμβολίων αλλά διαφέρουν στην ανοσογονικότητα, με τον PS3 να θεωρείται ο λιγότερο ανοσογόνος<sup>14</sup>. Συνολικά καταγράφηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στους τίτλους των αντιγονοειδικών IgG αντισωμάτων (μg/mL) και για τους 2 υπό μελέτη οροτύπους τόσο μετά το PCV13 όσο και το PPV23, αν και σε μικρότερο βαθμό. Οι ασθενείς της Ομάδας Β είχαν χαμηλότερους τίτλους συγκριτικά τους ασθενείς της ομάδας Α σε όλα τα χρονικά σημεία

της μελέτης και δεν κατάφεραν να ξεπεράσουν το προ-στατευτικό όριο των 0,35 μg/ml 1 μήνα μετά το PCV13 (**Πίνακας 2**). Επιπλέον, ο μικρός αριθμός CD4 Τ κυττάρων είχε στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση στο μέγεθος της αντισωματικής απάντησης σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

#### **Η κινητική των ΒΜΚ μετά τον εμβολιασμό με PCV13 και PPV23**

Ο αριθμός των αντιγονοειδικών IgM+ΒΜΚ μειώθηκε σημαντικά μετά την ολοκλήρωση του εμβολιαστικού

**Πίνακας 2.** ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΟΕΙΔΙΚΩΝ IGG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ (MG/ML) ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV-ΛΟΙΜΩΞΗ ΠΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΘΗΚΑΝ ΜΕ PCV13/PPV23

IgG αντισώματα Μέση τιμή (TA)	Ημέρα 0	1 μήνας	12 μήνες	13 μήνες	Αλλαγή από την ημέρα 0 έως τους 13 μήνες	p**	P‡
<b>PS14</b>							
<b>Σύνολο</b>	1.21 (0.55)	2.97 (1.22) <sup>a</sup>	2.95 (1.22)	4.27 (1.38) <sup>a</sup>	3.06 (0.97)	<0.001	
<b>Ομάδα Α</b>	1.63 (0.45)	3.95 (0.9) <sup>a</sup>	3.94 (0.91)	5.37 (0.91) <sup>a</sup>	3.74 (0.67)	<0.001	<0.001
<b>Ομάδα Β</b>	0.9 (0.39)	2.24 (0.85) <sup>a</sup>	2.21 (0.85)	3.46 (1.08) <sup>a</sup>	2.55 (0.84)	<0.001	
<b>P*</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
<b>PS3</b>							
<b>Σύνολο</b>	0.25 (0.14)	0.49 (0.21) <sup>a</sup>	0.48 (0.21)	0.64 (0.28) <sup>a</sup>	0.39 (0.18)	<0.001	
<b>Ομάδα Α</b>	0.37 (0.13)	0.69 (0.16) <sup>a</sup>	0.68 (0.16)	0.9 (0.22) <sup>a</sup>	0.54 (0.17)	<0.001	<0.001
<b>Ομάδα Β</b>	0.16 (0.06)	0.34 (0.09) <sup>a</sup>	0.34 (0.09)	0.44 (0.11) <sup>a</sup>	0.28 (0.08)	<0.001	
<b>P*</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			

\*Διαφορά μεταξύ των ομάδων \*\*Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων. ‡ Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Διαφορές στη μεταβολή από τη μια μέτρηση στην άλλη μεταξύ των ομάδων.

<sup>a</sup>σημαντική διαφορά από προηγούμενη μέτρηση

σχήματος. Αξίζει να αναφέρουμε ότι μολονότι τα επίπεδα του συγκεκριμένου κυτταρικού υποπληθυσμού παρέμειναν σταθερά μετά το PCV13, όπως και κατά τους επόμενους 12 μήνες, το PPV23 προκάλεσε σημαντική μείωση στη δεξαμενή των IgM+BMK (Πίνακας 3).

Αντίθετα, το προτεινόμενο εμβολιαστικό σχήμα εμπλούτισε σημαντικά τη δεξαμενή των IgM-BMK, κυρίως λόγω της σημαντικής αύξησης που καταγράφηκε μετά το PCV13, καθώς το PPV23 δεν τα επηρέασε σημαντικά. Οι ασθενείς της Ομάδας Α είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο αριθμό BMK σε όλα τα χρονικά σημεία της μελέτης (Πίνακας 3). Επιπρόσθετα, θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του βαθμού της αύξησης και του αριθμού των CD4 T λεμφοκυττάρων.

Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε διαφορετικές αλληλοσυσχετίσεις ανάμεσα στα BMK πριν και την κυτ-

ταρική απάντηση 1 μήνα μετά ανάλογα με το είδος του χορηγούμενου εμβολίου. Συγκεκριμένα, στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των προϋπάρχοντων αντιγονοειδικών IgM+BMK και των IgM-BMK ένα μήνα μετά το PCV13, αλλά όχι το PPPV23 (Εικόνα 1).

Το είδος του χορηγούμενου εμβολίου δεν φάνηκε να επηρεάζει τις συσχετίσεις ανάμεσα στους 2 υποπληθυσμούς BMK και την αντισωματική απάντηση, καθώς τα IgM- και IgM+BMK πριν βρέθηκαν σε θετική συσχέτιση με τα IgG αντισώματα ένα μήνα μετά το PCV13 και PPV23 (Εικόνα 2).

### Συζήτηση

Πρόκειται για την πρώτη μελέτη που ερευνά την επίδραση ενός εμβολιαστικού σχήματος με PCV13 ακο-

**Πίνακας 3.** ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΟΕΙΔΙΚΩΝ IGM, IGM- BMK (ΚΥΤΤΑΡΑ/10<sup>6</sup> ΡΒΜC) ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV-ΛΟΙΜΩΞΗ ΠΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΘΗΚΑΝ ΜΕ PCV13/PPV23

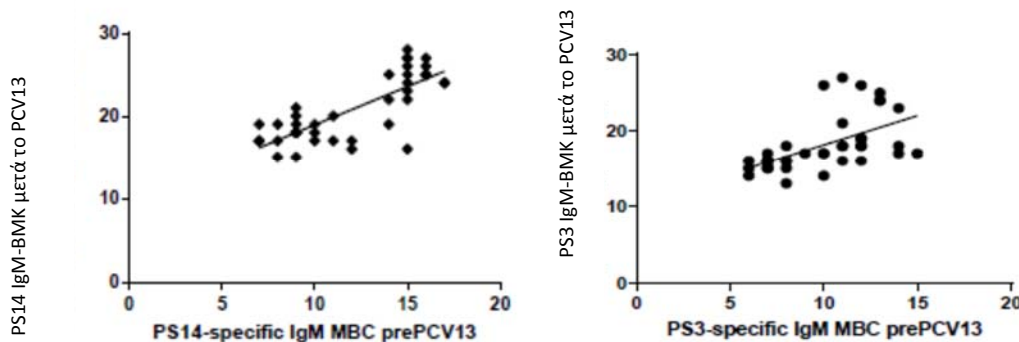
	Ημέρα 0	1 μήνας	12μήνες	13 μήνες	Αλλαγή από την ημέρα 0 έως τους 13 μήνες	P**	P‡
<i>IgM BMK</i> Μέση τιμή (TA)							
<b>PS14</b>							
<b>Σύνολο</b>	12.1 (3.33)	10.8 (3.24)	9.18 (3.12)	7.38 (3.03) <sup>a</sup>	-4.73 (1.11)	<0.001	
<b>Ομάδα Α</b>	15.41 (0.87)	14.00 (1.00)	12.29 (1.05)	10.47 (0.72) <sup>a</sup>	-4.94 (0.9)	<0.001	0.290
<b>Ομάδα Β</b>	9.65 (2.08)	8.43 (2.04)	6.87 (1.84)	5.09 (1.73) <sup>a</sup>	-4.57 (1.24)	<0.001	
<b>P*</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
<b>PS3</b>							
<b>Σύνολο</b>	9.83 (2.67)	8.73 (2.57)	7.53 (2.4)	5.53 (2.16) <sup>a</sup>	-4.3 (1.11)	<0.001	
<b>Ομάδα Α</b>	12.29 (1.4)	11.18 (1.24)	9.82 (1.33)	7.53 (1.33) <sup>a</sup>	-4.76 (1.09)	<0.001	0.002
<b>Ομάδα Β</b>	8 (1.73)	6.91 (1.59)	5.83 (1.34)	4.04 (1.26) <sup>a</sup>	-3.96 (1.02)	<0.001	
<b>P*</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
<b>IgM- BMK</b>							
<b>PS14</b>							
<b>Σύνολο</b>	13.2 (2.78)	20.88(3.94) <sup>a</sup>	18.58 (3.84) <sup>a</sup>	17.33 (3.87)	4.13(2.08)	<0.001	
<b>Ομάδα Α</b>	16.06 (1.25)	25.00 (1.73) <sup>a</sup>	22.59 (1.70) <sup>a</sup>	21.35 (1.62)	5.29 (1.83)	<0.001	0.023
<b>Ομάδα Β</b>	11.09 (1.24)	17.83 (1.56) <sup>a</sup>	15.61 (1.53) <sup>a</sup>	14.35 (1.67)	3.26 (1.84)	<0.001	
<b>P*</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
<b>PS3</b>							
<b>Σύνολο</b>	10.25 (1.55)	18 (3.63) <sup>a</sup>	15.55 (3.48) <sup>a</sup>	14.43 (3.4)	4.18 (2.62)	<0.001	
<b>Ομάδα Α</b>	11.29 (1.31)	20.76 (3.91) <sup>a</sup>	18.18 (3.75) <sup>a</sup>	17 (3.61)	5.71 (3.22)	<0.001	0.001
<b>Ομάδα Β</b>	9.48 (1.24)	15.96 (1.4) <sup>a</sup>	13.61 (1.41) <sup>a</sup>	12.52 (1.44)	3.04 (1.22)	<0.001	
<b>P*</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			

\*Διαφορά μεταξύ των ομάδων \*\*Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων. ‡ Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Διαφορές στη μεταβολή από τη μια μέτρηση στην άλλη μεταξύ των ομάδων.

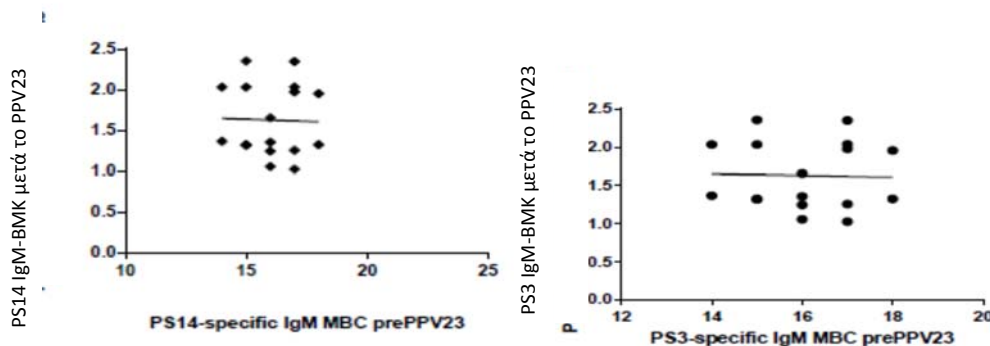
ασημαντική διαφορά από προηγούμενη μέτρηση

PS14[ ♦ ], PS3 [●]

(A) PCV13



(B) PPV23



**Εικόνα 1:** Συσχέτιση (Pearson correlation coefficient) μεταξύ των αντιγονοειδικών(PS) IgM+BMK (κύτταρα/106 PBMC) πριν και IgM-BMK 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό με (A) PCV13 και (B) PPV23.

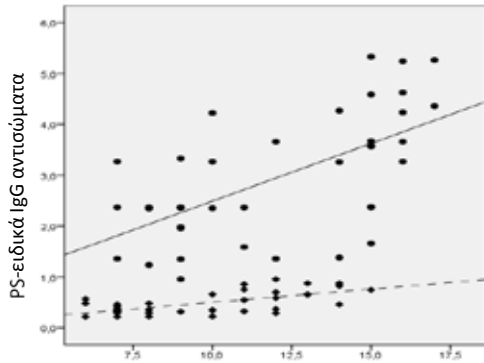
Συντομογραφία: BMK, Β μνημονικά κύτταρά, PS, πνευμονιοκοκκικός ορότυπος, PCV13, 13δύναμο πνευμονιοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο,; PPSV23, 23δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο

λουθούμενο 1 χρόνο αργότερα από PPV23 στην ανοσολογική μνήμη σε HIV-ενήλικους ασθενείς. Παρά τον μικρό αριθμό συμμετεχόντων, τα ευρήματά μας δείχνουν ότι, ενώ η χορήγηση του PPV23 αύξησε τον αριθμό των αντισωμάτων, είχε αρνητική επίδραση στην ανοσολογική μνήμη που είχε εγκαταστήσει το PCV13, καθώς μείωσε τον αριθμό των αντιγονοειδικών IgM+BMK.

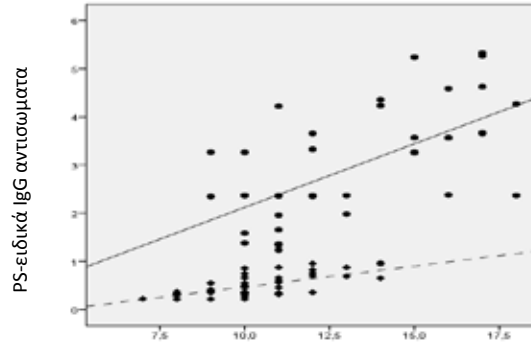
Ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα είναι η σημα-

ντική αύξηση των αντιγονοειδικών IgG αντισωμάτων 1 μήνα μετά το PPV23. Η θετική επίδραση των επαναλαμβανόμενων εμβολιασμών στον τίτλο των αντισωμάτων δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί<sup>15-24</sup>. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι οι μεγάλες ποσότητες κυκλοφορούντων πλασματοκυττάρων και αντισωμάτων εμποδίζουν τη δημιουργία νέων ΒΜΚ μπλοκάροντας τη δημιουργία βλαστικών κέντρων. Στην πράξη, η μελέτη μας υπογραμμίζει τη θετική επίδραση που θα

(A)PCV13

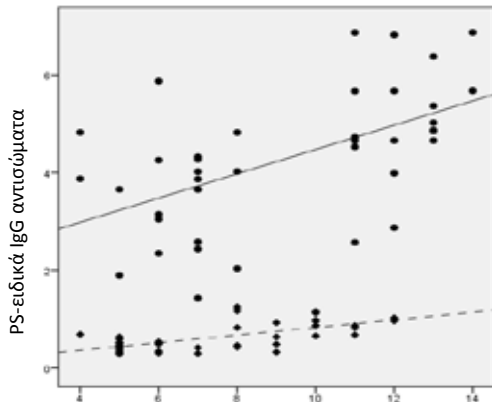


PS-ειδικά IgM+ BMK πριν το PCV13

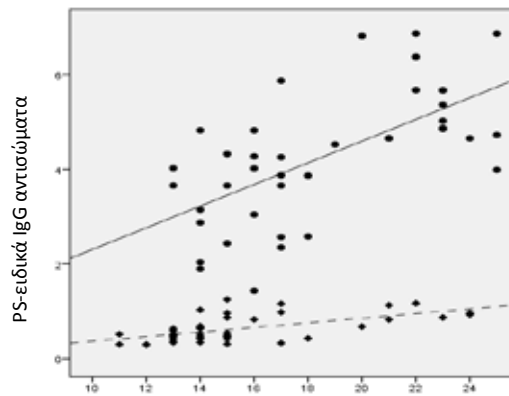


PS-ειδικά IgM- BMK πριν PCV13

(B)PPV23



PS-ειδικά IgM+BMK πριν το PPV23



PS-ειδικά IgM- BMK πριν το PPV23

PS14 [♦], PS3 [●]

**Εικόνα 2:** Συσχέτιση (Spearman correlation coefficient) μεταξύ των PS-ειδικών IgM και IgM-BMK (κύτταρα/106 PBMC) πριν και PS-ειδικών IgG αντισωμάτων (μg/ml) 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό με (A)PCV13 και (B)PPV23.

(A)PCV13: IgM+BMK πριν vs IgG αντισώματα στον 1 μήνα: PS14  $r=0.62$ ,  $P<0.001$ ; PS3  $r=0.57$ ,  $P<0.001$

IgM- BMK πριν vs IgG αντισώματα στον 1 μήνα: PS14  $r=0.60$ ,  $P<0.001$ ; PS3  $r=0.63$ ,  $P<0.001$

(B)PPV23: IgM+BMK πριν vs IgG αντισώματα στον 1 μήνα: PS14  $r=0.56$ ,  $P<0.001$ ; PS3  $r=0.66$ ,  $P<0.001$

IgM- BMK πριν vs IgG αντισώματα στον 1 μήνα: PS14  $r=0.64$ ,  $P<0.001$ ; PS3  $r=0.60$ ,  $P<0.001$

Συντομογραφίες: BMK, Β μνημονικά κύτταρα; PBMC, περιφερικά μονοκύτταρα; PCV13, 13δύναμο πνευμονιοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο; PPSV23, 23δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, PS, πνευμονιοκοκκικός ορότυπος.

μπορούσαν να έχουν τα μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των δόσεων ενός εμβολίου στη βελτίωση της ανοσογονικότητάς του<sup>25,26</sup>.

Επίσης, όπως είναι γνωστό, το μέγεθος της ανοσο-

λογικής απάντησης σχετίζεται σημαντικά με το βαθμό της ανοσοανεπάρκειας των οροθετικών ασθενών<sup>27</sup>. Ειδικά για τον ορότυπο PS3, ο οποίος αποτελεί σημαντική αιτία εμβολιαστικής αποτυχίας σε υγιή άτομα<sup>28</sup>,

οι ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4 T κυττάρων δεν κατάφεραν να ξεπεράσουν το προστατευτικό όριο των 0,35 μg/ml μετά το PCV13. Το συγκεκριμένο εύρημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς ίσως οι συγκεκριμένοι ασθενείς δεν είναι επαρκώς προστατευμένοι έναντι του οροτύπου PS3 μόνο με 1 δόση PCV13.

Η δημιουργία μακροχρόνιας αντιγονοειδικής ανοσολογικής μνήμης αποτελεί τον θεμέλιο λίθο του επιτυχημένου εμβολιασμού<sup>4,6</sup>. Το ερευνητικό μας έργο παρέχει νέα δεδομένα στην κατανόηση του φαινοτύπου των αντιγονοειδικών ΒΜΚ που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση μετά από εμβολιασμό με το συζευγμένο και το πολυσακχαριδικό εμβόλιο.

Η ανίχνευση νέων IgM-BMK 1 μήνα μετά το PCV13 συνάδει με τη θυμοεξαρτώμενη ανοσολογική απάντηση που επάγει<sup>29,31</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί η διαφορετική κινητική των IgM+BMK μετά από κάθε εμβολιασμό. Συγκεκριμένα, ενώ ο αριθμός τους παρέμεινε σταθερός μετά το PCV13, αισθητή μείωση καταγράφηκε μετά το PPV23, παρέχοντας έμμεση απόδειξη ότι τα θυμο-ανεξάρτητα αντιγόνα ουσιαστικά οδηγούν τα προϋπάρχοντα ΒΜΚ σε τελική διαφοροποίηση χωρίς να παράγουν νέα ΒΜΚ<sup>8</sup>. Η διαφορετική επίδραση των 2 εμβολίων στους συγκεκριμένους υποπληθυσμούς έχει επίσης αναφερθεί σε ενηλικούς άνω των 65 ετών<sup>3,30</sup>.

Όλο και περισσότερα είναι τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η διαφορετική κινητική συγκεκριμένων κυτταρικών πληθυσμών ενδεχομένως να υποδηλώνει και διαφορετικές λειτουργίες. Μελέτες κυρίως σε ποντίκια έχουν δείξει ότι τα IgM+BMK έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής από τα IgM-BMK και ισυμμετέχουν στις ανοσολογικές απαντήσεις όταν τα IgM-BMK και τα IgG αντισώματα έχουν μειωθεί αισθητά<sup>24,32</sup>. Επίσης, μία μελέτη σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα *in vitro* έδειξε ότι τα IgM+BMK ως "βλαστοκύτταρα της ανοσίας" είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση και ανανέωση του πληθυσμού των αντιγονοειδικών ΒΜΚ μέσω των βλαστικών κέντρων σε αντίθεση με τα IgM-BMK, τα οποία οδηγούνται προς τελική διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρα κατά τη δευτερογενή έκθεση σε θυμο-εξαρτώμενα αντιγόνα<sup>8</sup>.

Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στα προϋπάρχοντα IgM+BMK και τα IgM-BMK ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό με PCV13, αλλά και ανάμεσα στα προϋπάρχοντα IgM-BMK και τα IgG αντισώματα ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό με το PCV13 και το PPV23.

Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την παραπάνω θεώρηση για τις διαφορετικές λειτουργίες των IgM+ και IgM-BMK, όχι πια σε *in vitro* κυτταρικά μοντέλα, αλλά σε πραγματικές κλινικές συνθήκες.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα παραπάνω, η μείωση στον πληθυσμό των IgM+BMK μετά τον εμβολιασμό με PPV23 θα μπορούσε να αποκτήσει ιδιαίτερη κλινική σημασία κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, όπως εξάλλου είχε δείξει η γνωστή μελέτη του French και συνεργάτες σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι δεν λάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή. Στη συγκεκριμένη μελέτη ένας σημαντικός αριθμός ασθενών που εμβολιάσθηκαν με το PPV23 ανέπτυξε τελική διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο σε σχέση με την ομάδα των ατόμων που έλαβαν placebo<sup>33</sup>.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα είναι το κατά πόσον η «προϋπάρχουσα μνήμη» θα μπορούσε να προβλέψει σε ένα βαθμό το μέγεθος της αντισωματικής απάντησης μετά από εμβολιασμό. Εμείς διαπιστώσαμε μια σταθερή θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των ΒΜΚ πριν και του αριθμού των αντισωμάτων 1 μήνα μετά από κάθε εμβολιασμό. Ωστόσο, αποτελέσματα από μελέτες σε υγιείς και ανοσοκατεσταλμένους πληθυσμούς είναι αντικρουόμενα, πιθανά λόγω της ύπαρξης διαφορετικών μηχανισμών στην ανάπτυξη μακροχρόνιας προστασίας ή και κυτταρικών πληθυσμών, όπως τα μακρόβια IgM πλασματοκύτταρα, οι οποίοι είναι σαφώς επηρεασμένοι σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς<sup>29,34-37</sup>.

Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι η μελέτη μας αναδεικνύει τους διαφορετικούς μηχανισμούς με τους οποίους επιδρούν το συζευγμένο και το πολυσακχαριδικό εμβόλιο στο μηχανισμό δημιουργίας ανοσολογικής μνήμης σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη και κυρίως στηρίζει τις κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας για τον HIV (BHIVA), της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για το AIDS (EACS) και της Ευρωπαϊκής Παιδιατρικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση του AIDS (PENTA) που συνιστούν τον εμβολιασμό της συγκεκριμένης πληθυσμιακής ομάδας μόνο με PCV13 και όχι με PPV23<sup>11,39-41</sup>. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι η πλειονότητα των οροθετικών ασθενών στις μέρες μας λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, η οποία μπορεί να αναστρέψει σχεδόν όλες τις αρνητικές επιδράσεις του ιού στα Β κύτταρα εκτός από την απώλεια των IgM+BMK<sup>42</sup>.

Νέες μελέτες σχετικά με τη σημασία της μείωσης του

αριθμού των IgM+BMK, τη μακροχρόνια επίδραση στην κινητική των IgM+ και IgM-BMK θα βοηθήσουν στη βαθύτερη κατανόηση των υποκείμενων ανοσολογικών μηχανισμών με στόχο την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών εμβολίων και εμβολιαστικών σχημάτων που θα εξασφαλίζουν

μεγαλύτερη διάρκεια προστασίας στην καλύτερη δυνατή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Η συγκεκριμένη παράμετρος αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τη χώρα στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο λόγω της δημοσιονομικής και της προσφυγικής κρίσης. ■

ABSTRACT

## Immunogenicity and Immunological Memory Induced by the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Followed by the 23-Valent Polysaccharide Vaccine in HIV-Infected Adults

**Farmaki PF, Chini MC, Mangafas NM, Tzanoudaki MT, Piperi CP, Lazanas MZ, Spoulou VS**

Vaccine-induced memory B-cell (MBC) subsets have distinct roles in the establishment of protective immunity; IgM+ MBCs replenish the MBC-pool, whereas switched-Ig+ (slg+) MBC differentiate into plasma-cells upon antigen re-encounter. We investigated immunogenicity and MBC induced by combined pneumococcal-conjugate (PCV13) and polysaccharide (PPV23) immunization in HIV-infected adults.

Therefore forty seropositive adults on ART, with undetectable viral loads [Group A (n=17): CD4≥400cells/μL, Group B (n=23): CD4=200-399cells/μL] received PCV13 followed by PPV23, one year later. Polysaccharide-specific (PS) MBC defined as "IgM+" (PS+CD19+CD10-CD27+CD21++IgM+) and "slg+" (PS+CD19+CD10-CD27+CD21++IgM-) and antibodies against PS14 and 3, were measured prior and 1 month

after each vaccination. Immunization caused a significant increase in PS-specific antibodies compared to baseline (P<0.001). Group B achieved significantly lower titers compared to Group A (P<0.05 for both PS). After PCV13, PS-specific IgM+MBC were unchanged, whereas slg+MBC increased significantly (P<0.05; P<0.001 for PS14;3 respectively). In contrast, following PPV23, IgM+MBC were significantly reduced and slg+MBC remained stable. A positive correlation was observed between baseline PS-specific IgM+ and slg+ MBC at 1 month after PCV13 but not following PPV23. In conclusion, PPV23 given 12 months after PCV13, improved PCV13-immunogenicity. The PS-specific IgM+MBC reduction observed after PPV23 suggests a depleting effect of PPV23 in PCV13-immunological memory.

Clinical Trials Registration number: NCT03041051.

**KEY WORDS: immunological memory, HIV, pneumococcal vaccination, memory B cells**

REFERENCES

1. Yin Z, Rice BD, Waight P, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009. *AIDS* 2012;26:87-94.
2. Centers for Disease C, Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-819.
3. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have di-

## REFERENCES

- vergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012;205:1408-1416.
4. Pauli NT, Henry Dunand CJ, Wilson PC. Exploiting human memory B cell heterogeneity for improved vaccine efficacy. *Front Immunol* 2011;2:77.
  5. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009;9:213-220.
  6. Kurosaki T, Komietani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol* 2015;15:149-159.
  7. Tarlinton D, Good-Jacobson K. Diversity among memory B cells: origin, consequences, and utility. *Science* 2013;341:1205-1211.
  8. Seifert M, Przekopowicz M, Taudien S, et al. Functional capacities of human IgM memory B cells in early inflammatory responses and secondary germinal center reactions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E546-555.
  9. Dogan I, Bertocci B, Vilmont V, et al. Multiple layers of B cell memory with different effector functions. *Nat Immunol* 2009;10:1292-1299.
  10. Konkle-Parker D. Vaccination of immunocompromised individuals: IDSA clinical practice guidelines. *HIV Clin* 2014;26:1-3.
  11. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med* 2012;13:333-336; e331-314.
  12. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Stimulating Evidence for Pneumococcal Conjugate Vaccination Among HIV-Infected Adults. *J Infect Dis* 2015;212:1-4.
  13. Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:307-322.
  14. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367:740-748.
  15. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine* 2001;20:545-553.
  16. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2010;202:1114-1125.
  17. Ho YL, Brandao AP, de Cunto Brandileone MC, Lopes MH. Immunogenicity and safety of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines alone or combined in HIV-infected adults in Brazil. *Vaccine* 2013;31:4047-4053.
  18. Lu CL, Hung CC, Chuang YC, et al. Serologic response to primary vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine is better than with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:398-404.
  19. Penaranda M, Payeras A, Cambra A, Mila J, Riera M, Majorcan Pneumococcal Study G. Conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines do not improve initial response of the polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. *AIDS* 2010;24:1226-1228.
  20. Sadlier C, O'Dea S, Bennett K, Dunne J, Conlon N, Bergin C. Immunological efficacy of pneumococcal vaccine strategies in HIV-infected adults: a randomized clinical trial. *Sci Rep* 2016;6:32076.
  21. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. *AIDS* 2015;29:1345-1354.
  22. Abzug MJ, Song LY, Levin MJ, et al. Antibody persistence and immunologic memory after sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in HIV-infected children on highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2013;31:4782-4790.
  23. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *J Infect Dis* 2015;212:18-27.
  24. Pape KA, Taylor JJ, Maul RW, Gearhart PJ, Jenkins MK. Different B cell populations mediate early and late

### REFERENCES

- memory during an endogenous immune response. *Science* 2011;331:1203-1207.
25. Papadatou I, Spoulou V. Pneumococcal Vaccination in High-Risk Individuals: Are We Doing It Right? *Clin Vaccine Immunol* 2016;23:388-395.
  26. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:944-947.
  27. Rossheim AE, Young AM, Siik J, Cunningham TD, Troy SB. Association of time since pneumococcal polysaccharide vaccine receipt and CD4 count with antibody response to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:2117-2123.
  28. Almeida AF, Sobrinho-Simoes J, Ferraz C, Nunes T, Vaz L. Pneumococcal pneumonia vaccine breakthroughs and failures after 13-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Public Health* 2016;26:887-889.
  29. Papadatou I, Piperi C, Alexandraki K, Kattamis A, Theodoridou M, Spoulou V. Antigen-specific B-cell response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals with beta-thalassemia previously immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Infect Dis* 2014;59:862-865.
  30. Baxendale HE, Keating SM, Johnson M, Southern J, Miller E, Goldblatt D. The early kinetics of circulating pneumococcal-specific memory B cells following pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines in the elderly. *Vaccine* 2010;28:4763-4770.
  31. Clarke ET, Williams NA, Findlow J, Borrow R, Heyderman RS, Finn A. Polysaccharide-specific memory B cells generated by conjugate vaccines in humans conform to the CD27+IgG+ isotype-switched memory B Cell phenotype and require contact-dependent signals from bystander T cells activated by bacterial proteins to differentiate into plasma cells. *J Immunol* 2013;191:6071-6083.
  32. Phan TG, Tangye SG. Memory B cells: total recall. *Curr Opin Immunol* 2017;45:132-140.
  33. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106-2111.
  34. Hoshina T, Ohga S, Fujiyoshi J, et al. Memory B-Cell Pools Predict the Immune Response to Pneumococcal Conjugate Vaccine in Immunocompromised Children. *J Infect Dis* 2016;213:848-855.
  35. Truck J, Mitchell R, Jawad S, et al. Divergent Memory B Cell Responses in a Mixed Infant Pneumococcal Conjugate Vaccine Schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:e130-e135.
  36. Johannesson TG, Sogaard OS, Tolstrup M, et al. The impact of B-cell perturbations on pneumococcal conjugate vaccine response in HIV-infected adults. *PLoS One*. 2012;7:e42307.
  37. Bohannon C, Powers R, Satyabhama L, et al. Long-lived antigen-induced IgM plasma cells demonstrate somatic mutations and contribute to long-term protection. *Nat Commun* 2016;7:11826.
  38. O'Connor D, Clutterbuck EA, Thompson AJ, et al. High-dimensional assessment of B-cell responses to quadrivalent meningococcal conjugate and plain polysaccharide vaccine. *Genome Med* 2017;9:11.
  39. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. *Infect Dis Ther* 2017;6:303-331.
  40. Geretti AM, Brook G, Cameron C, et al. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. *HIV Med* 2016;17 Suppl 3:s2-s81.
  41. Ryom L, Boesecke C, Gisler V, et al. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. *HIV Med* 2016;17:83-88.
  42. Moir S, Fauci AS. B-cell responses to HIV infection. *Immunol Rev* 2017;275:33-48.

# Συσκευές ξηράς σκόνης και εισπνεόμενα αντιασθματικά φάρμακα για παιδιά και εφήβους

Μ. Χατζησυμεών-Χατζηβασιλειάδη<sup>1</sup>, Μ. Σ. Λαρίου<sup>2</sup>,  
Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

<sup>2</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι συσκευές ξηράς σκόνης χρησιμοποιούνται για εισπνοές φαρμάκων υπό μορφή λεπτής σκόνης, για την αντιμετώπιση του άσθματος παιδιών ηλικίας έξι ετών και άνω, εφήβων και ενηλίκων. Πλεονεκτούν σε σχέση με τη δοσιμετρική συσκευή πολλαπλών σταθερών δόσεων αερολύματος υπό πίεση (pressurized Metered Dose Inhaler – pMDI - ή απλώς inhaler), γιατί η δόση γίνεται διαθέσιμη κατά τη στιγμή της εισπνοής του ασθενούς. Τα είδη συσκευών ξηράς σκόνης διακρίνονται: σε συσκευές πολλαπλών δόσεων (Turbuhaler, Twisthaler), στις οποίες η συνολική ποσότητα του φαρμάκου βρίσκεται, συγκεντρωμένη σε ενιαίο αποθηκευτικό χώρο (reservoir) στο εσωτερικό της συσκευής, και σε συσκευές μεμονωμένων

δόσεων (Diskus, Ellipta, Elpenhaler, εισπνευστήρας «Forcar»), στις οποίες οι δόσεις βρίσκονται εγκλωβισμένες σε θύλακες ή κάψουλες εντός ή εκτός της συσκευής. Με τις συσκευές εισπνοών ξηράς σκόνης χορηγούνται: β<sub>2</sub>-αγωνιστές βραχείας και μακράς δράσης, κορτικοστεροειδή, συνδυασμοί β<sub>2</sub>-αγωνιστών μακράς δράσης με κορτικοστεροειδή καθώς και αντιχολινεργικά φάρμακα. Αναφέρονται οι παράγοντες, που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της αγωγής (μέγεθος σωματιδίων ξηράς σκόνης, εισπνευστική ροή του ασθενούς, εσωτερική αντίσταση της συσκευής), καθώς και ο τρόπος χρήσης και συντήρησης των συσκευών, που χρησιμοποιούνται κατά την παιδική και την εφηβική ηλικία.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Συσκευές ξηράς σκόνης, παιδιά και έφηβοι με άσθμα**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα εισπνεόμενα αντιασθματικά φάρμακα χρησιμοποιούνται τόσο για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος, όσο και για την θεραπεία του. Διατίθενται υπό μορφή αερολύματος, ξηράς σκόνης και ως υγρό για νεφελοποίηση.<sup>1</sup>

Τα ιδιοσκευάσματα, που κυκλοφορούν:

✓ Υπό μορφή αερολύματος, χορηγούνται με τη δοσιμετρική συσκευή πολλαπλών σταθερών δόσεων αεροζόλης υπό πίεση (pressurized Metered Dose Inhaler – pMDI) ή απλώς inhaler. Σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών προστίθεται αεροθάλαμος στο inhaler.

## Υπεύθυνος επικοινωνίας

Μαρία Χατζησυμεών-Χατζηβασιλειάδη, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»  
E-mail: mari.chatzi@gmail.com

✓ Υπό μορφή ξηράς σκόνης, χορηγούνται μέσω των συσκευών ξηράς σκόνης (*Dry Powder Inhalers – DPI's*), κάθε μία εκ των οποίων έχει εξατομικευμένο τρόπο λειτουργίας (**Εικ. 1**).

✓ Υπό υγρή μορφή, χορηγούνται μέσω νεφελοποιητού (*Nebulizer*). Οι νεφελοποιητές διακρίνονται σε αεροκίνητους με ηλεκτρικό συμπιεστή, ηλεκτρονικούς και στους δονουμένου δικτυωτού πλέγματος. Με τους τελευταίους, η λήψη του φαρμάκου ολοκληρώνεται σε βραχύτερο χρονικό διάστημα.

Ο ασθενής οφείλει να χρησιμοποιεί και να συντηρεί την προτεινόμενη συσκευή με τον εκάστοτε ενδεικνυόμενο τρόπο.

Η περιγραφή και η λειτουργία των inhalers και των αεροθάλαμων αναπτύσσονται εκτενώς στο Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.<sup>2,3</sup> Στο παρόν άρθρο, περιγράφονται οι συσκευές ξηράς σκόνης για παιδιά και εφήβους, καθώς και ο τρόπος χρήσης τους.<sup>4</sup>

## A. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΞΗΡΑΣ ΣΚΟΝΗΣ

Οι συσκευές ξηράς σκόνης (*Dry Powder Inhalers-DPIs*) χρησιμοποιούνται για εισπνοές από το στόμα φαρμακευτικών ουσιών υπό μορφή λεπτής σκόνης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν αντιασθματικά φάρμακα ( $\beta_2$ -αγωνιστές ταχείας και μακράς δράσης, κορτικοστεροειδή, αντιχολινεργικά, συνδυασμοί  $\beta_2$ -αγωνιστών μακράς δράσης με κορτικοστεροειδή), μαννιτόλη κ.λπ. Αποδεικνύονται ιδανικές για παιδιά ηλικίας άνω των έξι ετών, εφήβους και ενήλικες με δυνατότητα συνεργασίας. Με ορισμένες από αυτές χορηγούνται αντιασθματικά φάρμακα για ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών.

Κάθε συσκευή ξηράς σκόνης χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερο σχεδιασμό και τρόπο λειτουργίας, τον οποίο οφείλει να γνωρίζει ο θεράπων ιατρός.

Σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους:

• Κύριο πλεονέκτημα των συσκευών ξηράς σκόνης αποτελεί το γεγονός ότι ότι η δόση του φαρμάκου απελευθερώνεται από αυτές κατά την στιγμή της εισπνοής του ασθενούς, οπότε δεν απαιτείται συγχρονισμός της εισπνοής, όπως κατά τη χρήση των PMD's (*Inhalers*)<sup>5</sup>. Επομένως, απλοποιείται η τεχνική των εισπνοών και δι-

ευκολύνεται η συμμόρφωση του ασθενούς.

Άλλα πλεονεκτήματά τους:

- Βελτιωμένη σταθερότητα της εισπνεόμενης δόσης. Ως εκ τούτου, εναποτίθεται υψηλό ποσοστό της στους πνεύμονες, με συνέπεια να καταπίνεται μικρότερο ποσοστό, απ' ό,τι κατά τη χρήση των rMDI's, μέρος του οποίου εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία, έτσι περιορίζονται τόσο οι τοπικές, όσο και οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

- Εύκολη μεταφορά, γιατί έχουν μικρό όγκο και βάρος.

- Δεν περιέχουν προωθητικές ουσίες, οι οποίες μολύνουν την ατμόσφαιρα.

- Φέρουν, συνήθως μετρητή υπολοιπομένων δόσεων.

Μειονέκτημα των συσκευών ξηράς σκόνης αποτελεί το κόστος τους.

### A.1. Είδη συσκευών ξηράς σκόνης για χορήγηση αντιασθματικών φαρμάκων

Οι συσκευές ξηράς σκόνης διακρίνονται σε:

α) Συσκευές πολλαπλών δόσεων (*Turbuhaler, Twisthaler*) (**Εικ. 1. α, β**): Η συνολική ποσότητα της φαρμακευτικής σκόνης βρίσκεται συγκεντρωμένη σε ενιαίο αποθηκευτικό χώρο στο εσωτερικό της συσκευής (*reservoir*). Δεν είναι ορατά εξωτερικά. Κατά την εισπνοή απελευθερώνεται μία μόνο δόση, με κατάλληλους χειρισμούς.

β) Συσκευές μεμονωμένων δόσεων.

Διατίθενται συσκευές με:

Μη ορατές δόσεις: Οι δόσεις της φαρμακευτικής σκόνης βρίσκονται στο εσωτερικό της συσκευής εγκυστωμένες σε θύλακες ενσωματωμένους σε ταινία (*Diskus, Ellipta*) (**Εικ. 1. γ, δ**).

Ορατές δόσεις: Οι δόσεις της φαρμακευτικής σκόνης βρίσκονται είτε εγκυστωμένες σε θύλακες (κυάθια), ενσωματωμένους σε ορατές ταινίες μεμονωμένων δόσεων από διπλό λεπτό φύλλο αλουμινίου (*Elpenhaler*) (**Εικ.1. ε**), είτε υπό μορφή κάψουλας (εισπνευστήρας "Forcar"). (**Εικ.1. στ**). Οι ταινίες τοποθετούνται στη συσκευή από τον ασθενή πριν από κάθε εισπνοή.

### A.2. Αποτελεσματικότητα θεραπευτικής αγωγής

Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής κατά τη χρήση συσκευών ξηράς σκόνης εξαρτάται από το



**Εικόνα 1:** Συσκευές ξηράς σκόνης για χορήγηση αντιασθματικών φαρμάκων  
α. Turbuhaler, β. Twisthaler, γ. Diskus, δ. Ellipta, ε. Elpenhaler, στ. Εισπνευστήρας "Forcap"

ποσοστό της εναποτιθέμενης φαρμακευτικής σκόνης στους μικρούς αεραγωγούς κατά την εισπνοή. Αυτό επηρεάζεται από:<sup>6</sup>

- α. Το μέγεθος των σωματιδίων της φαρμακευτικής σκόνης.
- β. Την εισπνευστική ροή του ασθενούς.
- γ. Την εσωτερική αντίσταση της συσκευής.

Αναφορικά με τους παράγοντες αυτούς:

#### α. Σωματίδια ξηράς σκόνης

Οι κόκκοι της ξηράς σκόνης αποτελούνται από σωματίδια ενωμένα είτε μεταξύ τους ή με ουσία-φορέα, για εξασφάλιση σταθερής δόσης.

Στο παρελθόν, η επεξεργασία της φαρμακευτικής σκόνης, επιτυγχανόταν μέσω της συσκευής διαδοχικής πρόσκρουσης του *Andersen (Andersen Cascade Impactor - ACI)*. Σήμερα, γίνεται με την νέας γενιάς συσκευή διαδοχικής πρόσκρουσης με διαχωριστή για *DPI's (New Generation Impactor -NGI- for DPIs with precipitator)* (Εικ. 2). Μέσω αυτής εκτιμώνται:<sup>7</sup>

- Το αεροδυναμικό μέγεθος των σωματιδίων
- Η δραστική ουσία
- Η εισπνεόμενη δόση.

Το μέγεθος των σωματιδίων εκφράζεται με τη δι-άμεση τιμή αεροδυναμικής διαμέτρου μάζας (Mass

Median Aerodynamic Diameter - MMAD).

Από το σύνολο των εισπνεόμενων σωματιδίων, προσεγγίζουν τους κατώτερους αεραγωγούς όσα έχουν διάμετρο 1-5 μ εναποτίθενται, όμως, σ' αυτούς αυτά με διάμετρο 2,8-5,1μm MMAD, καθίστανται δε αποτελεσματικότερα με εισπνευστική ροή μετρίου ύψους. Τα μικρότερα του 1μm MMAD διαχέονται στις κυψελίδες και αποβάλλονται με την εκπνοή. Τα μεγαλύτερα των 5 μm MMAD παγιδεύονται στον στοματοφάρυγγα λόγω αδρανείας.

#### β. Εισπνευστική ροή

Η εισπνευστική ροή του ασθενούς αποτελεί τη μοναδική ικανή ενεργητική δύναμη για τη σωστή διασπορά των σωματιδίων της εισπνεόμενης φαρμακευτικής σκόνης στους πνεύμονες.<sup>8</sup> Το ύψος της, το οποίο επηρεάζει άμεσα το θεραπευτικό αποτέλεσμα, εξαρτάται:

- ✓ Κυρίως από τους αεραγωγούς του ασθενούς και τις συνθήκες που επικρατούν στους πνεύμονές του.
- ✓ Εν μέρει από την εσωτερική αντίσταση της συσκευής.

Η απελευθέρωση της δόσης από τις συσκευές ξηράς σκόνης (DPI's) επιτυγχάνεται με την τεχνική της βίαιης, γρήγορης και βαθιάς εισπνοής από το επιστόμιο της συσκευής, αντίθετα, δηλαδή, απ' ότι ισχύει με τις συ-



**Κλειστή συσκευή**



**Ανοικτή συσκευή**

**Εικόνα 2:** Νέας γενιάς συσκευή διαχωρισμού σωματιδίων φαρμακευτικής σκόνης για DPI's, μετά από διαδοχική πρόσκρουση αυτών στο εσωτερικό της (New Generation Impactor –NGI- for DPI's with preseparator)  
(Τμήμα Κλινικής Έρευνας και Αναπνευστικών Σκευασμάτων - Φαρμακευτική Βιομηχανία Elpen)

σκευές pMDI's (inhalers), με τις οποίες απαιτείται ήρεμη, αργή και βαθιά εισπνοή. Κατά τη χρήση, όμως των συσκευών ξηράς σκόνης, η αργή εισπνοή, έστω και αν είναι βαθιά, δεν προσφέρει τόσο καλά αποτελέσματα. Η βίαιη, γρήγορη και βαθιά εισπνοή δημιουργεί αποτελεσματική εισπνευστική ροή η οποία προκαλεί την επιθυμητή πτώση της πίεσης εντός της συσκευής DPI κατά 4 kPa<sup>2</sup>. Το γεγονός συμβάλλει στη δημιουργία στροβιλώδους ενέργειας εντός της συσκευής, η οποία:

✓ Συμμετέχει ενεργά στη διάσπαση των δεσμών μεταξύ των σωματιδίων ή στην απόσπαση των σωματιδίων από την ουσία-φορέα και τη διασπορά τους.

✓ Επιδρά στην δημιουργία επιθυμητού μεγέθους σωματιδίων, αλλά και στην αεροδυναμική μεταβλητότητα αυτών κατά την πρόσκρουσή τους στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς, με συνέπεια την αποτελεσματικότερη εναπόθεσή τους στους κατώτερους αεραγωγούς.

Ως προς το ύψος της εισπνευστικής ροής:

- Η ιδιαίτερα υψηλή εισπνευστική ροή οδηγεί σε μεγαλύτερες απώλειες σωματιδίων εισπνεόμενης φαρμακευτικής σκόνης, από ότι η μετρίου ύψους εισπνευστική ροή, γιατί, ικανός αριθμός αυτών προσκρούει

στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς, με συνέπεια την εναπόθεση μικρότερου ποσοστού στους πνεύμονες.

- Η μετρίου ύψους εισπνευστική ροή καθιστά εφικτή τη βαθύτερη εναπόθεση των σωματιδίων φαρμακευτικής σκόνης στους πνεύμονες.

Στις περισσότερες συσκευές DPI's η απελευθέρωση της δόσης επιτυγχάνεται με εισπνευστική ροή 30-60L/min, εφικτή από την πλειονότητα των ασθενών. Δεδομένου, όμως, ότι η παρεχόμενη στους πνεύμονες δόση εξαρτάται κυρίως από την εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς, το παραπάνω ύψος εισπνευστικής ροής, δεν επιτυγχάνεται απόορισμένες ομάδες ατόμων, όπως, αυτά με αναπνευστική δυσχέρεια, κινητικές διαταραχές, νοητική υστέρηση και ηλικιωμένους. Δυσκολίες, επίσης, αντιμετωπίζουν και τα παιδιά κάτω των 6 ετών, ιδιαίτερα όταν βρίσκονται σε ασθματικό παροξυσμό.

- Η πολύ χαμηλή εισπνευστική ροή, όπως στις σοβαρές καταστάσεις, ενδέχεται να περιορίσει τη φαρμακευτική εναπόθεση των σωματιδίων στους πνεύμονες, δεδομένου ότι επηρεάζει τη διάσπαση και διασπορά της σκόνης.

Για την επιλογή, επομένως, συσκευής ξηράς σκόνης σημαντική παράμετρο αποτελεί η δυνατότητα του

ασθενούς να επιτύχει το απαιτούμενο ύψος εισπνευστικής ροής.<sup>10</sup>

#### γ. Εσωτερική αντίσταση συσκευών ξηράς σκόνης

Η εσωτερική αντίσταση, με την οποία, εκ κατασκευής, εφοδιάζονται οι συσκευές ξηράς σκόνης (DPI's), σε συνδυασμό με την τεχνική της βαθιάς, γρήγορης και βίαιης εισπνοής, παράγουν στροβιλώδη ενέργεια εντός της συσκευής. Η στροβιλώδης ενέργεια αποτελεί το γινόμενο της εισπνευστικής ροής του ασθενούς επί την εσωτερική αντίσταση της συσκευής.<sup>11</sup>

Οι συσκευές ξηράς σκόνης (DPI's), ανάλογα με την εσωτερική τους αντίσταση, διακρίνονται σε συσκευές:

- Χαμηλής αντίστασης (Εισπνευστήρας "Forcap", Handihaler κ.λπ.).
- Μέτριας αντίστασης (Turbuhaler, Diskus, Ellipta, Elpenhaler).
- Υψηλής αντίστασης (Twisthaler).

Ειδικότερα:

- Οι συσκευές DPIs χαμηλής αντίστασης ανήκουν στις εύχρηστες συσκευές. Για τη δημιουργία της απαραίτητης στροβιλώδους ενέργειας εντός αυτών απαιτείται υψηλή εισπνευστική ροή (>90L/min), η οποία, όμως, δεν είναι εφικτή από κάθε ασθενή. Έτσι, ενδέχεται να μη ληφθεί το σύνολο της απελευθερωμένης δόσης με την πρώτη εισπνευστική προσπάθεια, οπότε, απαιτείται και δεύτερη εισπνοή για λήψη του ποσότητας που έχει εναπομείνει στη συσκευή. Σημειώνεται, όμως ότι η λήψη αποβαίνει αποτελεσματικότερη εφ' όσον ολοκληρώνεται με μία εισπνοή. Για τον λόγο αυτό οι συσκευές χαμηλής αντίστασης δεν πρέπει να προτείνονται σε ασθενείς με ασθματικό παροξυσμό.

- Οι συσκευές DPI's μέτριας αντίστασης πλεονεκτούν έναντι των συσκευών χαμηλής αντίστασης, δεδομένου ότι για τη δημιουργία στροβιλώδους ενέργειας εντός αυτών, καθώς και για μείωση της αεροδυναμικής μεταβλητότητας των σωματιδίων απαιτείται εισπνευστική ροή μετρίου ύψους, η οποία επιτυγχάνεται ευκολότερα από άτομα με περιορισμένες δυνατότητες για βαθιά εισπνοή.

- Οι συσκευές DPIs υψηλής αντίστασης αν και απαιτούν χαμηλότερο ύψος εισπνευστικής ροής, επηρεάζουν την παραγωγή αποτελεσματικού μεγέθους σωματιδίων και, ως εκ τούτου, την εναπόθεση της ει-

σπνεόμενης ξηράς σκόνης.

Συμπερασματικά, για την επιλογή συσκευής ξηράς σκόνης, πλην των δυνατοτήτων του ασθενούς για το απαιτούμενο ύψος εισπνευστικής ροής, λαμβάνονται υπ' όψιν η εσωτερική της αντίσταση καθώς και οι κατασκευαστικές σταθερές της, παράμετροι οι οποίες παρεμβαίνουν στην αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής

## B. ΧΡΗΣΗ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΞΗΡΑΣ ΣΚΟΝΗΣ

### Β.α. Υποχρεώσεις θεράποντος γιατρού

Η αντιασθματική αγωγή υπό μορφή εισπνοών, διαφέρει από τη λήψη φαρμάκων διά μέσου της πεπτικής οδού, δεδομένου ότι στην τελευταία η θεραπεία εξασφαλίζεται με την κατάποση του φαρμάκου. Κατά τη χρήση, όμως, εισπνεόμενων φαρμάκων, η εξασφάλιση της θεραπείας εξαρτάται αποκλειστικά από τη σωστή χρήση της προτεινόμενης συσκευής.<sup>12</sup> Συνεπώς, για αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή με εισπνεόμενα αντιασθματικά φάρμακα ξηράς σκόνης, ο θεράπων γιατρός οφείλει:

- Να προτείνει στον ασθενή τη συσκευή που προτιμά, μετά από εκτίμηση των δυνατοτήτων του.<sup>13</sup>
- Να εκπαιδεύει τον ίδιο ή τους γονείς του για σωστή χρήση της προτεινόμενης συσκευής, σύμφωνα με τις οδηγίες, που αναφέρονται στο κεφάλαιο: «Β.β. Βήματα λήψης εισπνοών».
- Να του επιδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο πρέπει να λαμβάνει τις εισπνοές και να μην αρκείται σε προφορική περιγραφή.
- Να τον ενημερώνει σχετικά με τη φύλαξη και τον καθαρισμό της, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναγράφονται στη συσκευασία της. Και, ακόμα:
  - Η συσκευή εισπνοών να χρησιμοποιείται από ένα και μόνο άτομο, για να αποφεύγεται η μεταφορά μικροβίων μεταξύ των ασθενών.
  - Να φυλάσσεται το φύλλο οδηγιών, που συνοδεύει τη συσκευασία της, για να το συμβουλευτείται όποτε χρειασθεί.
  - Να επιβλέπεται το παιδί από ενήλικα κατά τη λήψη των εισπνοών.
  - Να μη δίδεται η συσκευή στο παιδί για παιχνίδι, μετά το πέρας της εισπνοής.

Επισημαίνεται ότι:

Το επιστόμιο κάθε συσκευής είναι σταθερά ενσωμα-

τωμένο στη θέση του, δεν περιστρέφεται και δεν αποσπάται από το σώμα της συσκευής. Σε περίπτωση που θα αποσπασθεί ή θα υποστεί βλάβη, η συσκευή δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Οι οδηγίες, που αναφέρονται παραπάνω, πρέπει να τηρούνται ευλαβικά, γιατί έτσι φθάνει η εισπνεόμενη φαρμακευτική σκόνη στον επιθυμητό τόπο δράσης, δηλαδή στους μικρούς αεραγωγούς και δεν εναποτίθεται στον οπισθοφάρυγγα, οπότε ο ασθενής δεν εμφανίζει βελτίωση.<sup>14</sup>

## Β.β. Βήματα λήψης εισπνοών

Για τη λήψη εισπνοών από τις συσκευές ξηράς σκόνης ο θεράπων ιατρός πρέπει να παροτρύνει τον ασθενή ώστε να ακολουθεί τα παρακάτω βήματα:

1. Σταθείτε σε όρθια θέση.
2. Μην έχετε στο στόμα τροφή ή τσίχλα.
3. Ελέγξτε τον αριθμό των δόσεων, που απομένουν στη συσκευή.
4. Κρατείστε τη συσκευή με το επιστόμιο προς τα επάνω, μακριά από το στόμα σας.
5. Εκπνεύστε ήπια και βαθιά, μέχρι το επίπεδο της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, χωρίς να πιάξετε.<sup>13</sup> Μην εκπνέετε μπροστά στο επιστόμιο της συσκευής, γιατί υγρασιάζεται το περιεχόμενό της.
6. Τοποθετήστε το επιστόμιο της συσκευής απαλά στο στόμα σας, μέσα από τα δόντια, χωρίς να το δαγκώνετε, σφραγίζοντας καλά τα χείλη σας γύρω από αυτό.
7. Εκκλίνειτε το κεφάλι ελαφρά προς τα πίσω και εισπνεύστε από το στόμα (όχι από τη μύτη), γρήγορα, βίαια και βαθιά, μέχρι να γεμίσουν οι πνεύμονές σας με αέρα.<sup>14</sup> Στο τέλος της βαθιάς εισπνοής αφαιρέστε τη συσκευή από το στόμα, σφραγίστε αμέσως τα χείλη και κρατήστε την αναπνοή σας για 10 δευτερόλεπτα περίπου (μετρώντας με τα δάχτυλά σας -όχι με το στόμα- μέχρι το 10) ή για όσο χρόνο αισθάνεσθε άνετα.
8. Εκπνεύστε ήρεμα από το στόμα, μακριά από τη συσκευή και συνεχίστε να αναπνέετε ήρεμα. Δεδομένου ότι η ποσότητα φαρμακευτικής σκόνης, που εισπνέετε, είναι πολύ μικρή, ενδέχεται να μην αισθάνεσθε τη γεύση της. Εάν, όμως, ακολουθείτε σωστά τις παραπάνω οδηγίες, λαμβάνετε το σύνολο της δόσης.
9. Αν προγραμματίζετε δεύτερη εισπνοή, επαναλάβετε τα βήματα 4-8 μετά από 30"-60".
10. Τοποθετήστε το κάλυμμα της συσκευής με ασφάλεια

στη θέση του, για να μη διεισδύουν σ' αυτήν σκόνη, χνούδια και υγρασία.

Στις συσκευές Asmanex Twisthaler και Ellipta η επόμενη δόση ετοιμάζεται μόνο όταν το κάλυμμα της συσκευής τοποθετηθεί σωστά στη θέση του μετά την εισπνοή.

Για περιορισμό των ανεπιθυμητών ενεργειών από τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, συνιστάται αμέσως μετά τη λήψη εισπνοής βαθιά γαργάρα με νερό, το οποίο κατόπιν φτύνετε και δεν καταπίνετε. Εάν δεν έχετε δυνατότητα για βαθιά γαργάρα, ξεπλύνετε το στόμα σας με νερό ή πιείτε νερό ή άλλο υγρό. Εναλλακτικά, βουρτσίστε τα δόντια σας με χρήση οδοντόκρεμας.

Κατά το χρονικό διάστημα αγωγής με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή λαμβάνετε καθημερινά τέσσερις μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων (γάλα, τυρί, γιαούρτι).

## Γ. ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΦΥΛΑΞΗ ΤΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΞΗΡΑΣ ΣΚΟΝΗΣ<sup>12</sup>

Οι συσκευές ξηράς σκόνης δεν πρέπει να βρέχονται με υγρά. Το επιστόμιο τους καθαρίζεται απαλά με στεγνό, μαλακό ύφασμα ή χαρτομάντηλο μία φορά την εβδομάδα ή όποτε παρατηρούνται σ' αυτό εκκρίματα ή υπολείμματα τροφών. Φυλάσσονται σε δροσερό και ξηρό χώρο, χωρίς υγρασία, που δεν προσεγγίζουν παιδιά, σε θερμοκρασία 25°C-30°C, μακριά από εστία θερμότητας ή ηλιακό φως και όχι στον χώρο του μπάνιου. Δεν ψύχονται και δεν καταψύχονται. Οι συσκευές Symbicort και Asmanex, στις οποίες η συνολική ποσότητα του φαρμάκου βρίσκεται σε ενιαίο αποθηκευτικό χώρο (reservoir), εμφανίζουν ιδιαίτερη ευαισθησία τόσο στην υγρασία, όσο και στις πολύ υψηλές ή πολύ χαμηλές θερμοκρασίες.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος προϋποθέτει την εκπαίδευση των παιδιών και των γονέων τους για τη σωστή χρήση της προτεινόμενης συσκευής και την ορθή τεχνική εισπνοής.<sup>15</sup> Σκοπός: Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και η μείωση της αστάθειας του άσθματος, των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου, των ανεπιθύμητων ενεργειών των χορηγούμενων φαρμάκων, του κόστους συνταγογράφησης και των σχολικών απουσιών.<sup>16</sup>

Η μη ορθή χρήση της συσκευής, αλλά και η λανθασμένη τεχνική εισπνοής οδηγούν σε:

- Αποτυχία ελέγχου του επεισοδίου του άσθματος, που, διαφορετικά, θα μπορούσε να ελεγχθεί.

- Αύξηση της δόσης κορτικοστεροειδούς.

- Αναβάθμιση του βήματος της θεραπευτικής αγωγής σε χορήγηση εισπνεόμενων φάρμακων σταθερού συνδυασμού (βρογχοδιασταλτικού μακράς δράσης/κορτικοστεροειδούς).

Συνεπώς, θεωρείται κριτικής σημασίας η εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας (γιατρών, νοσηλευτών ή φαρμακοποιών) σχετικά με την τεχνική χρήσης των συσκευών ξηράς σκόνης.

Από έρευνα προκύπτει ότι το ποσοστό επαγγελματιών υγείας, που είναι σε θέση να επιδείξουν τη σωστή τεχνική εισπνοών, κυμαίνεται μεταξύ 15-69%. Άρα, μικρό ποσοστό ασθενών εκπαιδεύεται για τη χρήση των συσκευών

εισπνοών και σε μικρότερο ποσοστό αυτών διορθώνεται η τεχνική χρήσης τους κατά τη διάρκεια αντιασθματικής αγωγής.<sup>17</sup>

Ενδιαφέρον περικλείει το γεγονός ότι σε μία από τις λίγες μελέτες, κατά τις οποίες οι ασθενείς παρακολούθησαν βραχύ πρόγραμμα εκπαίδευσης από φαρμακοποιούς για σωστή χρήση της συσκευής εισπνοών, διαπιστώνεται σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας και της ποιότητας της ζωής αυτών, σε σχέση με ομάδα ασθενών που δεν εκπαιδεύτηκε.<sup>18</sup>

### Ευχαριστίες

Ευχαριστίες απευθύνονται προς τον κύριο Αθανάσιο Καδίτη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, για την παρέμβασή του ως προς την εναργέστερη απόδοση ορισμένων σημείων του άρθρου. ■

## ABSTRACT

### Dry powder inhalers (DPI's) and administration of antiasthmatic drugs to children and adolescents

Chatzisymeon-Chatzivassileiadis M, Lariou MS, Panagiotopoulou-Gartagani P

Dry powder inhalers (DPI's) are used for the administration of bronchodilators and corticosteroids in children older than six years, adolescents and adults with asthma. They are more efficacious, compared to pressurised Metered Dose Inhalers (pMDI's), since the medication is released immediately, upon patient's inhalation with possibilities of cooperation. Two types of DPI's are available: Those of multiple doses, in which the whole medication is maintained in a reservoir into the device, (Turbuhaler, Twisthaler), and those in which single doses of the medication are included in separate capsules, non visible into the device (Discus, Ellipta), or visible out of the device (Elpenhaler, Inhaler

"Forcap"). Factors affecting the efficacy of DPI's are the appropriate size of the drug particles (2-5 mcg), the specific resistance of the device and the patient's inhalation flow pattern. Drugs contained in a drug powder device may include:  $\beta_2$  - agonists short acting & long acting, corticosteroids, combination of long acting  $\beta^2$ - agonists with corticosteroids and anticholinergics. It is of vital importance that the patient's inhalation technique is correct and that the device is maintained clean and safe. The device should be stored in an appropriate place, regarding humidity and temperature, factors that affect the efficacy of DPI's.

**KEY WORDS:** Dry Powder Inhaler; children and adolescents with asthma

### REFERENCES

- Geller DE. Comparing clinical features of nebulizer, metered-dose inhaler and dry powder inhaler. *Respir Care* 2005; 50: 1313-1321.
- Χατζησμεών – Χατζηβασιλειάδη Μ, Πλατνάρης Α, Παναγιωτοπούλου - Γαρταγάνη Π. Εισπνεόμενα Αντιασθματικά φάρμακα και συσκευές χορήγησης αυτών. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών*, 2015; 65(4): 11-20.
- Χατζησμεών - Χατζηβασιλειάδη Μ, Πλατνάρης Α, Παναγιωτοπούλου - Γαρταγάνη Π. Αεροθάλαμοι για τη λήψη εισπνεομένων αντιασθματικών φαρμάκων. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών*, 2016; 66(3): 40-52.
- Azouz W, Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation technique for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim Care Respir J*, 2018, 21 (2) 208-13.
- Lavorini F, Pistolesi M, Usmani OS. Recent advances of capsule-based dry powder inhaler technology. *Multidiscip Respir Med*, 2017; 12-19.
- Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία. Ελληνικές Ομοφωνίες για τη χρήση των συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων. Επιμέλεια έκδοσης: Κ. Πρίφτης, Μ. Ανθρακόπουλος, 2011.
- Dunbar C, Mitchell J. Analysis of Cascade Impactor Mass Distributions. *J Aerosol Med* 2005; 18: 439-451.
- Hibino K, Tanigaki T, Kondo T, Hibino M, Cassan M, Tajiri S, Akazawa K. Appropriate use of a dry powder inhaler based on inhalation flow pattern. *J Pharm Health Care Sci*, 2017.
- Daiki Hira, Hiroyoshi Koide. Assessment of inhalation flow patterns of soft mist inhaler co-prescribed with dry powder inhaler using inspiratory flow meter for multi inhalation devices. *PLoSOne* 2018; 13(2): ea193082.
- Dal Negro RW. Dry powder inhalers and the right things to remember: a concept review. *Multidiscip-Respir Med* 2015;10:13.
- Pederson S, Dubus JC, Crompton G. The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy. Inhaler selection in children with asthma. *Prim Care Respir J* 2010; 19(3): 209-216.
- Φύλλο οδηγιών χρήσης της κάθε συσκευής.
- Papataxiarchou K, Grecas N, Athanassiou K, Kaditis A, Panaghiotopoulou-Gartagani P. Evidence that children can assess their asthma medication devices. *Eur Respir J*, 2011; 2548.
- Οδηγός φαρμάκων «Γαληνός». Διαθέσιμος στον ιστότοπο: [www.galinos.gr](http://www.galinos.gr)
- Newman SP, Busse WW. Evaluation of dry powder inhaler design, formulation and performance. *Respir Med* 2002; 96: 293-304.
- Vanden Wijngaert L, Roukema J, Boehmer A, Brouwer M, Hugen C, Niers L, Sprij A, Rijkers-Mutsaets E, Rot-tier B, Donders R, Verhaak C, Pijnenburg M, Mercus P. A virtual asthma clinic for children: fewer routine outpatient visits, same as asthma control. *Eur Respir J*, 2017;50:1701413.
- Kamps AW, Brand PL, Kimpen JL, Maille R, Overgoor-van de Groes AW, Van Helsingen Peek LC, Roor-da RJ. Outpatient management of childhood asthma by paediatrician or asthma nurse randomized controlled study with one year follow up. *Thorax* 2003, 3; 58(11): 968-73.
- Baseti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1537-3.

# Αρχαίοι Έλληνες ιατροί σε ιατρικά κείμενα του Νεότερου Ελληνισμού

**Δ. Καραμπερόπουλος**

Παιδίατρος, Διδάκτωρ Ιστορίας της Ιατρικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ενδεικτικά γίνεται αναφορά σε ιατρικά βιβλία του Νεότερου Ελληνισμού, στα οποία διαπιστώνεται ότι οι συγγραφείς τους αναφέρονται στους αρχαίους Έλληνες ιατρούς, ιδιαίτερα στον Ιπποκράτη και τον Γαληνό. Το στοιχείο αυτό δείχνει το ενδιαφέρον τους για την πνευματική ιατρική κληρονομιά, η οποία είναι η βάση της δυτικής Ιατρικής, και επιπλέον δείχνει το πνευματικό επίπεδο των συγγραφέων τους. Ιδιαίτερα αξίζει να μνημονευθούν οι περιπτώσεις των

καθηγητών του 20ού αιώνα Γεωργίου Σκλαβούνου και Κων. Χωρέμη, οι οποίοι στα βιβλία τους έχουν καταχωρήσει πολλές παραπομπές και με αποσπάσματα στους αρχαίους Έλληνες συγγραφείς, δείγμα της δυναμικής του πνεύματός τους, και οι οποίοι θα πρέπει να αποτελούν παράδειγμα στους νεότερους Έλληνες ιατρούς. Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι σε αρκετά ελληνικά ιατρικά συγγράμματα και εργασίες λείπει οποιαδήποτε αναφορά στους αρχαίους.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ: Ιπποκράτης, Γαληνός, Νεότερος Ελληνισμός, Ιατρικά βιβλία**

## Αρχαίοι Έλληνες ιατροί σε ιατρικά κείμενα του Νεότερου Ελληνισμού

Τα ελληνικά ιατρικά χειρόγραφα κατά τη βυζαντινή περίοδο αποτελούσαν την κύρια πηγή ιατρικής γνώσης και μέσω αυτών των χειρογράφων έγινε η μεταφορά της ιατρικής γνώσης και στην Ευρώπη. Από την πρώτη κατάκτηση της Κωνσταντινουπόλεως από τους Σταυροφόρους το 1204 άρχισε η συστηματική λαφυραγή των χειρογράφων με έργα του Αριστοτέλους, του Ιπποκράτους, του Γαληνού, του Ορειβασίου, του Αετίου κ.ά. Η κατάσταση αυτή αυξήθηκε μετά την οριστική της πτώση και κατάληψή της από τους Οθωμανούς το 1453. Οι βασιλικές αυλές της Δύσης, όπως και του Βατικανού, συγκέντρωναν εκτός των άλλων και ιατρικά χειρόγραφα.

Τα Πανεπιστήμια της Ιταλίας και των άλλων χωρών της Ευρώπης εγκολπώθηκαν την ελληνική Ιατρική, περιλαμβάνοντάς την στα προγράμματα εκπαίδευσής τους. Τα έργα του Αριστοτέλους, του Ιπποκράτους και του Γαληνού τυπώνονται στην Ευρώπη και επιπλέον

μεταφράζονται στα λατινικά και διδάσκονται συστηματικά στα Πανεπιστήμια της Ιταλίας κατά τον 16ο και τον 17ο αιώνα, τα οποία στη συνέχεια συνέβαλαν στην περαιτέρω ανάπτυξη της ανατομίας καθώς και των άλλων κλάδων της Ιατρικής<sup>1</sup>.

Οι Έλληνες της μεταβυζαντινής εποχής (Τουρκοκρατίας-Λατινοκρατίας) σπούδαζαν την Ιατρική στα Πανεπιστήμια της Ευρώπης, όπου έρχονταν σε επαφή με την αρχαία ελληνική ιατρική κληρονομιά και γίνονταν κοινωνοί των ιατρικών κειμένων του Ιπποκράτους, του Γαληνού και των άλλων αρχαίων Ελλήνων ιατρών. Η επικοινωνία τους με τα αρχαία ελληνικά ιατρικά κείμενα διαπιστώνεται από το γεγονός ότι καταγράφεται στα ελληνικά ιατρικά βιβλία, τα οποία από τον 18ο άρχισαν να εκδίδονται και κατά την εποχή του Νεοελληνικού Διαφωτισμού αυξήθηκαν σημαντικά, ιδιαίτερα μετά την

1. Ενδεικτικά βλ. «Η πρώτη πνοή του Ουμανισμού ήλθε στη Δύση με τις μεταφράσεις του Ιπποκράτους και των άλλων Ελλήνων ιατρών και με τα σχόλια του Αβερρόη», Arturo Castiglioni, *Ιστορία της Ιατρικής*, Εισαγωγή-επιμέλεια-συμπλήρωμα Ν. Σ. Παπασπύρου, τόμ. 1, Αθήνα 1961, σελ. 315.

ίδρυση της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1837. Οι συγγραφείς των ελληνικών ιατρικών βιβλίων κάνουν χρήση των έργων των αρχαίων συγγραφέων, κατά κύριο λόγο του Ιπποκράτους, αλλά και του Γαληνού, του Αρεταίου, του Διοσκουρίδου κ.ά., με παράθεση μάλιστα πολλές φορές και αποσπασμάτων από αυτά.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται ενδεικτικά περιπτώσεις συγγραφέων<sup>2</sup> ιατρικών βιβλίων από τον 18ο και εξής, στα οποία καταχωρίζονται αναφορές στους αρχαίους Έλληνες ιατρούς, ιδιαίτερα των Ιπποκράτους, Γαληνού, Διοσκουρίδη κ.ά.

**1.** Ο λόγιος Αντώνιος Στρατηγός (1691;-1758) μετέφρασε το βιβλίο του Ιταλού καθηγητού Ανατομίας Giovanni Domenico Santorini<sup>3</sup> (1681-1737) με τίτλο «Διδασκαλία θεωριοπρακτική περί των πυρετών». Σε αυτό γίνεται αναφορά (σελ. 31) στο έργο του Ιπποκράτους «Επιδημιών» και στη σελ. 91 επισημαίνεται ότι ο Sanctorius (1561-1636) «έγραψε πολλά υπομνήματα εις τον Ιπποκράτην, εις τον Γαληνόν και εις τον Αβικένναν», ενώ στη σελ. 107 σχετικά με το θεραπευτικό μέσο το αποκαλούμενο «κάθαρσις», παρατίθεται το απόσπασμα από τον Ιπποκράτη, Αφορισμοί, Τμήμα Α', 24: «εν τοίσι οξέσι πάθεισιν ολιγάκις και εν αρχήσι τήσι φαρμακείησι χρέεσθαι, και τούτο προεξεκρινήσαντα ποιείειν», το οποίο το αποδίδει μάλιστα και στη νεοελληνική γλώσσα, «εις τα οξέα πάθη ολιγόταταις φοραίς, και μάλιστα εις την αρχήν τους, τυχαίνει να μεταχειρίζεται καθένας τα καθαρτικά ιάματα. Και τούτο ακόμη πρέπει να κάμνη με προμελετημένον και τέλειον στοχασμόν».

**2.** Ο ιατροφιλόσοφος Θωμάς Μανδακάσης (1709-1796), εκ Καστορίας καταγόμενος, δημοσίευσε τη δίγλωσση, ελληνικά-λατινικά, διδακτορική του διατριβή με τίτλο «Όμοια των ελλειπόντων ομοίων ιάματα», Λειψία 1757, και στις υποσημειώσεις καταχωρίζει αποσπάσματα από τα έργα των αρχαίων ιατρών. Συγκεκριμένα από τον Ιπποκράτη παραθέτει δεκατέσσερα αποσπάσματα από τους «Αφορισμούς», δύο από το «Περί τροφής» και από ένα από «Προρρητικός Α'», «Επιδημιών Βιβλίον ΣΤ'», «Περί φυσών», «Περί τέχνης», «Περί διαίτης

οξέων» και «Περί παθών».

**3.** Ο εκ Σιατίστης ιατροφιλόσοφος Δημήτριος Καρακάσης (1734-1804) δημοσίευσε τη δίγλωσση, ελληνικά-λατινικά, διδακτορική διατριβή με τίτλο «Περί της Φλοβοτομίας ως ουκ αεί αναγκαίας εν τοις οξέσιν άμα και κακοθήεσι πυρετοίς», ο οποίος στην αρχή της μελέτης του (σελ. 1-2) μετά τη φράση «ο μέγας εκείνος Ιπποκράτης ο των ιατρών κορυφαίος» γράφει για τα κενωτικά βοηθήματα και παραθέτει δύο αποσπάσματα από τους «Αφορισμούς», Τμήμα Α', 2 και Τμήμα Β', 29.

Επίσης, στο βιβλίο του «Ποιημάτια ιατρικά», Βιέννη 1795, παραθέτει αποσπάσματα από αρκετά έργα του Ιπποκράτους, «Περί φυσών», «Περί ευσημοσύνης», «Περί τόπων των κατ' ανθρώπου», «Περί τέχνης», «Νούσων», «Περί φύσιος ανθρώπου», «Περί αρχαίης ιητρικής», «Περί διαίτης», «Προρρητικός», «Αφορισμοί», «Επιδημιών», «Περί τροφής», «Παραγγελία», «Περί χυμών», «Περί διαίτης οξέων», «Περί γυναικείης φύσεως», «Νόμος», «Επιστολή προς Δημόκριτον», «Κωακάι προγνώσεις».

**4.** Στη θεωρούμενη ως πρώτη ελληνική Αφροδισιολογία<sup>4</sup> του ιατρού Ιωάννη Νικολίδη, του εκ της Γράμμωστας Καστορίας καταγόμενος, «Ερμηνεία περί του πώς πρέπει να θεραπεύεται το γαλλικόν πάθος ήγουν η μαλαφράντζα», Βιέννη 1794, στο Πρώτο Μέρος σε ιδιαίτερη σελίδα (σελ. 4) ο συγγραφέας παραθέτει απόσπασμα από το έργο του Ιπποκράτους «Περί παθών, 1». Το αναγράφει στην αρχαία γλώσσα, «Άνδρα χρη, όστις... Επίστασθαι δε τούτων έκαστα, όσον εικόσ ιδιώτην», και το αποδίδει παράλληλα στη νεοελληνική, για να γίνει κατανοητό από τους αναγνώστες του, στοιχείο που δείχνει τον διαφωτιστικό του ρόλο όπως έχουμε υποστηρίξει. Είναι από τις λίγες φορές που αρχαίο ιατρικό κείμενο αποδίδεται στη νεοελληνική γλώσσα.

Παρόμοια, στην αρχή του δευτέρου μέρους του βιβλίου του ο Νικολίδης παραθέτει το απόσπασμα: «Ιπποκράτης, Επιδημιών πρώτη. Ασκήειν περί τα νοσήματα δύο. ωφελείν ή μη βλάπτειν», που είναι από το «Επιδημιών, Το Πρώτον, Κατάστασις Δεύτερη 5». Μάλιστα, εξηγεί ότι «Οπού θέλει να ειπή: Ο ιατρός εις ταις αρρωστίαις πρέπει να αγωνίζεται να κάμη ένα από τα δύο, ήγουν ή να ωφελήση τον άρρωστον ή καν να μην τον βλάψη». Επιπροσθέτως, διαπιστώσαμε ότι ο Νικολίδης στη διδα-

2. Για τους συγγραφείς αυτούς βλ. Δημ. Καραμπερόπουλος, *Η ιατρική ευρωπαϊκή γνώση στον ελληνικό χώρο (1745-1821)*, Βιβλιοθήκη της Ιατρικής αρ. 1, εκδ. Αθ. Σταμούλη, Αθήνα 2003.

3. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι το όνομά του φέρει ο επικουρικός πόρος του παγκρέατος, πόρος Santorini.

4. Δημ. Καραμπερόπουλος, «Η Πρώτη Ελληνική "Αφροδισιολογία" του 1794, περιοδ. *Αρεταίος*, τόμ. 6, τεύχ. 22, (Οκτ.-Δεκ. 2002), σελ. 249-252, και ανεξάρτητα, Αθήνα 2006.

κτορική του διατριβή<sup>5</sup>, Βιέννη 1780, καταχωρίζει αποσπάσματα από τον Ιπποκράτη στα ελληνικά, τα οποία μεταφράζει στα λατινικά.

5. Ο ιατρός Κωνσταντίνος Μιχαήλ (1751-1816), καταγόμενος από την Καστοριά, όταν ακόμη σπούδαζε Ιατρική στη Βιέννη μετέφρασε το βιβλίο του διάσημου τότε ιατρού της Λωζάννης Samuel Andre Tissot (1728-1797) με τίτλο «*Εγχειρίδιον του εν ιατροίς σοφωτάτου Τισσότου, διαλαμβάνον περί της των πεπαιδευμένων τε και άλλων ανθρώπων υγείας*», Βιέννη 1785. Στο κείμενο προς τον αναγνώστη μνημονεύει τον Ιπποκράτη και καταχωρίζει ένα εκτενές απόσπασμα από το έργο «*Περί διαίτης το πρώτον, 2*» σχετικά με «*τον μέλλοντα ορθώς ξυγγράφειν περί διαίτης*». Στη συνέχεια, σε ιδιαίτερη σελίδα παραθέτει μεγάλο απόσπασμα, τις πρώτες δέκα σειρές, από την επιστολή «*Δημόκριτος προς Ιπποκράτην περί φύσιος ανθρώπου*». Καταχωρίζει παραπομπές από τα έργα του Ιπποκράτους, στη σελ. 23, «*Εν τη προς τον Ιπποκράτην επιστολή*» του Δημοκρίτου, στη σελ. 41 «*Περί υγρών χρήσιος*», και στη σελ. 166 «*Περί ιερής νούσου, 17*». Αναφορά μόνο του ονόματος του Ιπποκράτους συναντούμε στις σελ. 7, 9, 42 και 109.

Επίσης, ο Κωνσταντίνος Μιχαήλ στο βιβλίο με τίτλο «*Διαιτητική, ης προτέτακται και Ιστορία συνοπτική περι αρχής και προόδου της ιατρικής επιστήμης*», το οποίο εκδόθηκε στη Βιέννη το 1794, παρέθεσε κείμενα από τον Ιπποκράτη. Συγκεκριμένα, στο πρώτο μέρος, που θεωρείται ως η πρώτη ιστορία της Ιατρικής στην ελληνική γλώσσα, όπως έχουμε υποστηρίξει<sup>6</sup>, εκτός από το κείμενο, το οποίο αφιερώνεται στον Ιπποκράτη, παρατίθενται σε υποσημειώσεις αποσπάσματα από τα έργα «*Περί αρχαίης ιητρικής*», «*Ιπποκράτης Αβδηριτών τη βουλή και τω δήμω χαίρειν*», «*Δημόκριτος Ιπποκράτει ευ πράττειν*». Στο δεύτερο μέρος του βιβλίου, το οποίο επιγράφεται «*Διαιτητικά παραγγέλματα*», καταχωρίζονται αποσπάσματα από τα έργα «*Περί διαίτης υγιεινής*», «*Περί τροφής*», «*Περί γονής*», και κάνει μνεία του έργου «*Περί ιερής νούσου*».

5. Joannes Nicolides, *Dissratiō inauguralis Psysiologico-Medica sistens Pyogoniam*, Viennae 1780, βλ. E. Legrand, *Bibliographie Hellenique*, 18ου αι., τόμ. II, Παρίσι 1928, αρ. 995, σελ. 326.

6. Δημ. Καραμπερόπουλος, *Η πρώτη Ιστορία της ιατρικής στην ελληνική γλώσσα*, εκδόσεις Αθ. Σταμούλης, Αθήνα-Πειραιάς 1994, σελ. 26.

6. Ο καταγόμενος από την Κρήτη ιατρός Κήρυκος Χαιρέτης (1756-1830) σπούδασε στην Πάδοβα μαζί με τον Ιωάννη Καποδίστρια και τον Κωνστ. Βαρδαλόχο<sup>7</sup> και την επόμενη χρονιά από τη λήψη του πτυχίου εξέδωσε το βιβλίο με τίτλο «*Εγχειρίδιον της των ζώων οικονομίας*», Βενετία 1798, το οποίο όπως έχουμε υποστηρίξει<sup>8</sup> θεωρείται ως το πρώτο βιβλίο Φυσιολογίας στα ελληνικά για το αναπνευστικό, το πεπτικό και το κυκλοφορικό σύστημα. Ο Χαιρέτης στο τέλος του βιβλίου, όπου αναπτύσσει τις απόψεις του πως το ύδωρ είναι «*Γενικόν φάρμακον*»<sup>9</sup>, στη σελ. 63 σημειώνει: «*Ο μέγας πατήρ της ιατρικής Ιπποκράτης και ο περίφημος Γαληνός το ύδωρ κατά πρώτον διορίζουσιν εις τους πυρετούς*». Στη συνέχεια παραθέτει ρήση του Ιπποκράτους δίνοντας και μία επεξήγηση αυτής της φράσης, που είναι, όπως διαπιστώσαμε, από τους «*Αφορισμούς, Τμήμα Δεύτερον 11*». Για τις ιδιότητες του ύδατος σημειώνει ότι «*ο Ιπποκράτης ερμηνεύει εν σημείον εις διάκρισιν του καλού ύδατος λέγων ύδωρ το ταχέως θερμαινόμενον και ταχέως ψυχόμενον κουφότατον*», φράση η οποία είναι από τους «*Αφορισμούς, Τμήμα Ε', 26*», και επιπλέον απαντάται στο «*Επιδημιών Το Δεύτερον 11*».

7. Ο ιατρός από τη Φιλιππούπολη και μετέπειτα καθηγητής της Ιατρικής Σχολής στο νεοϊδρυθέν Πανεπιστήμιο Αθηνών Αναστάσιος Γεωργιάδης (Λευκίας) (1773-1853) εξέδωσε ένα πολυσέλιδο δίγλωσσο, ελληνικά-λατινικά, βιβλίο με τίτλο «*Αντιπανάκεια*», Βιέννη 1810. Το βιβλίο αυτό περιέχει την πολυπληθέστερη βιβλιογραφία, όπως έχουμε επισημάνει<sup>10</sup>, από τα ιατρικά

7. Κων. Σάθα, *Νεοελληνική φιλολογία*, εν Αθήναις 1868, σελ. 655.

8. Δημ. Καραμπερόπουλος, *Η ιατρική επιστημονική γνώση...*, ό.π., σελ. 77. Το βιβλίο επανεκδόθηκε φωτομηχανικά με επιμέλεια, εισαγωγή, σχόλια του Μανώλη Δετοράκη, Ηράκλειο 2002.

9. D. Karaberopoulos, A. Oeconomopoulou, «“Water, universal medicine” according to doctor Kyrikos Chairitis, 1798», *3rd Meeting of the International Society for the History of Medicine*, 11-14 September 2005, Patra, Στα ελληνικά δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Δέλτος*, τεύχ. 39 (2010), σελ. 15-18 και ανεξάρτητα Αθήνα, 2010.

10. Δημ. Καραμπερόπουλος, «Η αποδοχή της ευρωπαϊκής ιατρικής επιστήμης μέσω των ελληνικών βιβλίων της προεπαναστατικής περιόδου», στον τόμο *Πρακτικόν Η επιστημονική σκέψη στην ελληνικό χώρο 18ος-19ος αι.*, Αθήνα,

βιβλία της εποχής του Νεοελληνικού Διαφωτισμού. Περιέχει και τις περισσότερες παραπομπές στα έργα του Ιπποκράτους, σε δεκατέσσερα έργα: «Παραγγελίαι», «Περί τέχνης», «Προγνωστικόν», «Περί Νούσων», «Περί Αρχαίας ιητρικής», «Ορκος», «Αφορισμοί» «Νόμος», «Περί φύσιος ανθρώπου», «Περί διαίτης οξέων», «Περί φυσών», «Περί διαίτης», «Περί αέρος, υδάτων, τόπων», «Περί νούσων». Παραπέμπει επίσης και σε έργα των Γαληνού, Αρεταίου, Διοσκουρίδου, Αλεξάνδρου Τραλλιανού, Αετίου, Παύλου Αιγινήτου, Αριστοτέλους, Πλάτωνος και Θεοφράστου.

**8.** Τη διδακτορική του διατριβή, ο ιατρός Ιωάννης Σεραφείμ από το Βουκουρέστι υποστήριξε ενώπιον των καθηγητών της Ιατρικής Σχολής του Παρισιού και την ίδια χρονιά, το 1815, τη μετέφρασε και εξέδωσε από τα γαλλικά ο φίλος του ιατρός Γεώργιος Κοζάκης Τυπάλδος<sup>11</sup> (1790-1867), με τίτλο «Περί των εν γένει χολερικών πυρετών», Παρίσι 1815. Στη διατριβή καταχωρίζονται 14 παραπομπές με αποσπάσματα από τους «Αφορισμούς» του Ιπποκράτους και περαίνει τον Πρόλογό του (σελ. XII) με φράση του Ιπποκράτους, «ο φιλόσοφος ιατρός είναι ίσος με τον Θεόν». Ομοίως και ο μεταφραστής ιατρός Γ.Κ. Τυπάλδος στον πρόλογό του «Προς τον Αναγνώστην» αναφέρεται στην «βιβλιοθήκην της Κω και την ιατρική ύλην του Διοσκορίδου», φράσεις οι οποίες δείχνουν ότι μελετούσε τα έργα του Ιπποκράτους και του Διοσκουρίδου και επιπλέον παραθέτει αποσπάσματα από το έργο «Περί χυμών, 3», καθώς επίσης και τους «Αφορισμούς» 17 και 20 του Τετάρτου Τμήματος.

**9.** Ο ιατρός Πέτρος Ηπήτης (1795-1861) ανακηρύχθηκε διδάκτωρ στην Ιατρική Σχολή της Βιέννης και την ίδια χρονιά εξέδωσε το βιβλίο του με τίτλο «Λοιμολογία», 1816. Στην αρχή του βιβλίου έχει απόσπασμα από το έργο του Ιπποκράτους «Περί αρχαίας ιητρικής, 4», το οποίο το μεταφράζει στην απλή ελληνική γλώσσα. Στο κείμενο με την «Ιστορία της Πανώλης» παραπέμπει στα έργα «Ιπποκράτους, Επιδημιών 2, 3, Γαληνός, Επιδημιών 1, 3». Επίσης, στη σελ. 23, παραπέμποντας στα έργα «Αφορισμοί», «Προγνωστικόν», «Επιδημιαί»,

διερρωτάται «Ποίος εμπορεί να πιστεύση, ότι ο πατήρ της ιατρικής Ιπποκράτης, αν εγνώριζε την φοβεράν πανώλην μας, δεν ήθελε την περιγράψει ακριβέστατα, γεμίζων ολόκληρα φύλλα; Μ' όσ' αναφέρει εδώ κ' εκεί εννοεί πότε ταύτην, πότε εκείνην την κακοήθη νόσον, όχι όμως το Θενατικόν».

**10.** Το έργο του Ιπποκράτους «Περί αέρων, υδάτων, τόπων» εξέδωσε ο Αδαμάντιος Κοραής το 1816 στο Παρίσι. Σε αυτό πρόσθεσε μία εισαγωγή εκ 55 σελίδων με τίτλο «Προς τους σπουδάζοντας την Ιατρικήν ομογενείς νέους»<sup>12</sup>, στην οποία, εκτός από τις αναφορές στον Ιπποκράτη, καταχώρισε υποσημειώσεις από τα έργα του και μερικές φορές παραθέτει και αποσπάσματα από αυτά. Συγκεκριμένα παραθέτει 14 αποσπάσματα από τα έργα «Νόμος», «Περί ιερής νούσου», «Περί αέρων, υδάτων, τόπων», «Περί ευσημοσύνης», «Παραγγελίαι», «Περί φυσών», «Ορκος», «Κωακά προγνώσεις», «Επιδημιών», «Αφορισμοί», «Περί παθών».

Επίσης, ο Κοραής έχει αποσπάσματα και από τα έργα του Γαληνού, «Υγιεινών α'», «Όροι ιατρικοί», «Περί φλεβοτομίας προς Ερασίστρατον», «Θεραπευτικής μεθόδου», «Των Ιπποκράτους γλωσσών εξήγησις», «Περί της των απλών φαρμάκων δυνάμεως».

**12.** Επισημαίνουμε ότι και στο πρώτο μέχρι σήμερα θεωρούμενο ιατρικό στα ελληνικά βιβλίο του Σταύρου Μουλαΐμου, *Αντιδοτάριον*<sup>13</sup>, Βενετία 1724, παρατηρήσαμε ότι, εκτός από τα ονόματα του Γαληνού, του Πλίνιου και άλλων Ευρωπαίων ιατρών, όπως του W. Harvey, καταχωρίζεται στη σελ. 172 και ένα κείμενο από τους «Αφορισμούς» του Ιπποκράτους, ο οποίος αποκαλείται «ο θεός Ιπποκράτης», «Αφορισμοί, Τμήμα Α' 21»<sup>14</sup>, «α δει άγειν, όκου αν μάλιστα ρέπη, ταύτη άγειν, διά των ξυμφερόντων χωρίων».

**13.** Ενδιαφέρουσα είναι η περίπτωση του ιατρού

12. Αδαμαντίου Κοραή, *Προλεγόμενα στους αρχαίους Έλληνες συγγραφείς*, τόμ. Β', Αθήνα, Μορφωτικό Ίδρυμα Εθνικής Τραπέζης, 1988, σελ. 322-378.

13. Δημ. Καραμπερόπουλος, «Σταύρου Μουλαΐμου, *Αντιδοτάριον*, Βενετία 1724: Το πρώτο στα ελληνικά ιατρικό βιβλίο», *Ηπειρωτικά Χρονικά*, τόμ. 37, Ιωάννινα 2003, σελ. 483-490.

14. Στη νεοελληνική γλώσσα αποδίδεται: «Αν πρέπει να δοθεί μια διέξοδος σε υγρά, η διέξοδος αυτή πρέπει να δίνεται διά καταλλήλων θεραπευτικών μεθόδων επί των καταλλήλων μερών».

Κέντρο Νεοελληνικών Ερευνών/ Ε.Ι.Ε., 1998, σελ. 340 (331-346).

11. Δημ. Καραμπερόπουλος, *Ένα αβιβλιογράφητο κείμενο του 1815 για την προστασία από την πανώλη*. Γεωργίου Κοζάκη Τυπάλδου, *Περί καθαρισμού του αέρος διά του αλικού οξέος*, εκδόσεις Α. Σταμούλη, Αθήνα-Πειραιάς 1994.

Ιωάννη Δονά (1761-1839), ο οποίος στο βιβλίο του «*Επιστολή απολογητική*»<sup>15</sup>, Βενετία 1802, υποστηρίζει ότι η κυκλοφορία του αίματος ήταν γνωστή στον Ιπποκράτη και σε άλλους ιατρούς πριν από τον «Αρβέυ» (W. Harvey, 1578-1657). Για ενίσχυση της απόψεώς του παραθέτει σχετικά αποσπάσματα, τα οποία αποδίδει και στη νεοελληνική, από έργα του Ιπποκράτους, «*Περί τόπων κατά άνθρωπον*», «*Περί τροφής*», «*Περί καρδίας*», «*Περί διαίτης*». Επίσης, για τη διαπνοή παρατίθεται απόσπασμα από το «*Επιδημιών το Έκτον*».

Για την απήχηση των έργων του πατέρα της Ιατρικής, Ιπποκράτους, στα ιατρικά κείμενα της προεπαναστατικής εποχής, διαφωτιστικός είναι ο παρατιθέμενος πίνακας. Παρατηρούμε ότι 26 έργα της Ιπποκρατικής Συλλογής καταγράφηκαν στα ιατρικά κείμενα του Νεοελληνικού Διαφωτισμού με 153 συνολικό αριθμό αναφορών, εκ των οποίων οι 104 ήταν και με αποσπάσματα από τα έργα του Ιπποκράτους, ενώ 49 ήταν αναφορές με απλή παραπομπή σ' αυτά. Διαπιστώνεται ότι από τα 26 έργα οι «*Αφορισμοί*» χρησιμοποιούνται περισσότερο καλύπτοντας τα δύο πέμπτα των αναφορών και ακολουθούν τα έργα «*Περί αρχαίας ιητρικής*» και «*Επιδημιών*». Στοιχείο που δείχνει την εξοικείωση των Ελλήνων συγγραφέων της τότε εποχής και με τα κείμενα του Ιπποκράτους.

#### Συγκεντρωτικός πίνακας αναφορών σε έργα του Ιπποκράτους στα ιατρικά κείμενα του Νεοελληνικού Διαφωτισμού

Έργα Ιπποκρατικά	Σύνολο αναφορών Α Β		
1. Αφορισμοί	63	48	15
2. Περί αρχαίας ιητρικής	7	4	3
3. Επιδημιών	9	5	4
4. Περί τέχνης	6	4	2
5. Περί φυσών	6	3	3
6. Παραγγελίαι	6	4	2
7. Περί παθών	5	3	2
8. Νόμος	5	3	2
9. Περί νούσων	4	3	1
10. Περί αέρων, υδάτων, τόπων	4	-	4
11. Περί ιερής νούσου	4	2	2

15. Βλ. Φ. Ηλιού, *Ελληνική Βιβλιογραφία του 19ου αιώνα. Βιβλία-Φυλλάδια*, τόμ. 1. 1801-1818, Βιβλιολογικό Εργαστήριο, ΕΛΙΑ, Αθήνα 1997, αρ. 1802.21, σελ. 35.

12. Περί τροφής	4	4	-
13. Περί διαίτης οξέων	3	2	1
14. Επιστολαί	3	3	-
15. Προγνωστικόν	3	1	2
16. Περί διαίτης	4	1	3
17. Περί ευσημοσύνης	3	3	-
18. Προρρητικός	2	2	-
19. Περί διαίτης υγιεινής	2	1	1
20. Περί φύσιος ανθρώπου	2	1	1
21. Όρκος	2	1	1
22. Περί υγρών	1	-	1
23. Περί γονής	1	1	-
24. Περί τόπων των κατά ανθρώπου	2	2	-
25. Κωακαί προγνώσεις	1	1	-
26. Περί καρδίας	1	1	-
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>153</b>	<b>104</b>	<b>49</b>

A== Αναφορές με αποσπάσματα

B= αναφορές μόνο με παραπομπές

\*\*\*

Ενδεικτικά, στη συνέχεια, μνημονεύονται περιπτώσεις νεότερων συγγραφέων, οι οποίοι στα ιατρικά κείμενά τους παραπέμπουν στους αρχαίους Έλληνες ιατρούς.

14. Στο βιβλίο του Κωνσταντίνου Καραθεοδωρή, «*Υγιεινά παραγγέλματα*»<sup>16</sup>, Παρίσι 1829, καταχωρίζονται αρκετά χωρία από διάφορους αρχαίους συγγραφείς. Από την «*Οδύσσεια*» ρ' 322 του Ομήρου παρατίθεται χωρίο σχετικά με τα αποτελέσματα του ζυγού της δουλείας, όπως επιπλέον είναι η αμάθεια και η βαρβαρότητα. Στη σελ. ι' καταχωρίζεται χωρίο από τον Πίνδαρο, *Πυθιονικός*, ειδ. Α', στροφ. Ε', κωλ. Ιβ' «μη παρίει καλά... αψευδεί δε προς άκμονι χάλκευε γλώσσαν» και στη σελ. κ' παρατίθεται κείμενο από τα Προλεγόμενα του Κοραή εις το «*Περί αέρων, υδάτων και τόπων του Ιπποκράτους*», έκδ. β', σελ. μδ', στο οποίο σημειώνεται ότι «το δραστηκώτατον μέσον και την υγείαν να φυλάσσωσι και την ζωήν να μακρύνωσιν, είναι των ψυχικών παθών η μετρίασις».

Επίσης, αναγράφεται κείμενο από το έργο του Ιπποκράτους, «*Παραγγελίαι β*», «*ευ δ' έχει νοσεόντων μεν επιστατέειν, ένεκεν υγιείης. Υγαιόντων δε φροντίζειν,*

16. Φιλίππου Ηλιού Κατάλοιπα, *Ελληνική Βιβλιογραφία του 19ου αιώνα. Βιβλία-Φυλλάδια, τόμος Δεύτερος 1818-1832*, Μουσείο Μπενάκη, Αθήνα 2011, αρ. 1829.36, σελ. 370.

ένεκεν ανοσίης, φροντίζειν και υγαινότων, ένεκεν ευ-σχημοσύνης». Μάλιστα, το αποδίδει στη νεοελληνική, «είναι καλό να επιβλέπη κανείς τους ασθενείς για να τους θεραπεύση από τη νόσο και να φροντίζει για τους γερούς ανθρώπους να τους διατηρήση καλά στην υγεία τους. Καλό επίσης να φροντίζει κανείς για τους γερούς ανθρώπους για να δείξη τα καλά του αισθήματα». Και συνεχίζει να ερμηνεύει τον όρο «ευσχημοσύνη» με τα λόγια του Κοραή πάλι από τα Προλεγόμενά του, σελ. μδ', σημ. 2, «Ευσχημοσύνην εδώ λέγει, όχι μόνην την εξωτέραν της στολής και των κινήσεων του σώματος κοσμιότητα και ευταξίαν, ως ενόησαν οι εξηγηταί, αλλ' απλώς την αρετήν, την οποίαν στοχάζεται ως αιτίαν υγείας». Τέλος, τονίζεται ότι η μετρία άσκηση της φωνής όχι μόνον δεν επιφέρει βλάβη, αλλά και ωφελεί, παραθέτοντας και ένα απόσπασμα από τον Παύλο τον Αιγινήτη, «Βιβλίον πρώτον, Περί αναφωνήσεως», «ο δε των βαρυτέρων ήχων φθόγγος χρήσιμος. Ώστε τούτον ασκητέον...».

**15.** Ενδιαφέρον παρουσιάζει το βιβλίο του ιατρού Γρηγορίου Καλλιρρόη<sup>17</sup>, «Παραγγελία περί υγείας και μακροβιότητος, έτι δε και πρόχειροι θεραπείαι συνήθων τινών και αιφνιδίων παθημάτων ερανισθείσαι εκ παλαιών και νεωτέρων», Βενετία 1829, στο οποίο καταχωρίζονται πάρα πολλά αποσπάσματα από τους αρχαίους Έλληνες συγγραφείς, στοιχείο που δείχνει την εξοικείωσή του με τα κείμενά τους. Μνημονεύονται και πολλοί σύγχρονοι, νεότεροι ιατροί. Τα μνημονευόμενα έργα από τους αρχαίους συγγραφείς, των οποίων παρατίθενται αποσπάσματα, είναι τα εξής: εκ του Ιπποκράτους, «Περί αέρων, υδάτων και τόπων», «Περί γονής», «Περί παρθενίων», «Περί γυναικείων», «Περί επικυήσεως», «Περί οδοντοφυΐης», «Περί διαίτης υγιεινής», «Παραγγελία», «Αφορισμοί», «Περί διαίτης οξέων», «Περί φύσιος ανθρώπου», «Περί ιερής νούσου», «Περί τέχνης ιατρικής», «Περί διαίτης», «Περί παθών», «Περί οξέων παθών», «Περί των εντός παθών», «Περί αδένων», «Περί νούσων», «Περί φυσών», «Προρρητικός», «Περί ελκών», «Περί ευσχημοσύνης».

Επίσης εκ του Γαληνού, «Υγιεινών», «Υπόμνημα εις την περί τροφήν ρήσιν του Ιπποκράτους», «Περί τροφών δυνάμεως», του Αετίου, «Υγιεινά παραγγέλματα Γαληνού», «Περί διδασκαλίας υγιεινής», του Παύλου Αιγινήτου, «Βι-

βλίον α'», του Ορειβασίου, «Περί τροφών εκ των Αντύλλου», «Περί αστίας εκ των Αντύλλου», «Περί εγρηγόρσεως εκ των Αντύλλου», «Περί ιππασίας», «Περί αιώρας», «Περί θαλασσιών υδάτων», Αρεταίου, «Περί των κατά την κύστιν οξέων παθών», «Περί χρονίων παθών». Ακόμη παρατίθενται αποσπάσματα εκ του Πλουτάρχου, «Υγιεινά παραγγέλματα», του Ησιόδου, «Έργα και Ημέραι», και του Αριστοτέλους, «Προβλήματα».

**16.** Ο ιατρός Ιωάννης Βούρος<sup>18</sup> στο βιβλίο του «Περί νοσοκομείων σχεδιάσμα», Παρίσι 1831, εκτός από τις πολλές παραπομπές σε ξένους συγγραφείς, παραθέτει και αποσπάσματα από τους αρχαίους Έλληνες συγγραφείς. Όπως, Πλάτωνος, «Πολιτεία», «Συμπόσιον», «Νόμοι». Πινδάρου, «Πυθιονικός». Πausανίας, «Κορινθιακά», «Αττικά». Αριστοφάνους, «Πλούτος». Πλουτάρχου, «Σόλων». Πλινίου, «Φυσική ιστορία». Γαληνού, «Εισαγωγή ή ιατρός», «Περί των του Ιπποκράτους και Πλάτωνος δογμάτων». Ιπποκράτους, «Παραγγελία», «Περί αέρων, υδάτων και τόπων». Αθηναίου, «Δειπνοσοφισταί». Ομήρου, «Οδύσσεια». Ιουλιανού, «Επιστολαί». Σωζόμενου, «Εκκλησιαστική ιστορία». Γρηγορίου Ναζιανζηνού, «Λόγοι». Μνημονεύει ακόμη τους Διογένη Λαέρτιο, Στράβωνα, Ηρόδοτο, Χρυσόστομο, και Ρούφο Εφέσιο.

**17.** Ο ιατροφιλόσοφος Διονύσιος Πύρρος, πρώτος πρόεδρος της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών<sup>19</sup>, στο βιβλίο του «Εγκόλπιον των Ιατρών», Ναύπλιο 1831, τόμ. πρώτος, παραθέτει στην αρχή τον «Όρκο» του Ιπποκράτους σε παράφραση του Βασιλόπουλου Μπαλάνου<sup>20</sup>. Καταχωρίζει τριακόσιες εξήντα έξι παθήσεις, στις οποίες παραθέτει και 77 «Αφορισμούς» του Ιπ-

18. Γεράσιμος Η. Πεντόγαλος, *Σχολεία Ιατρικής Παιδείας στην Ελλάδα. 1. Ιατροχειρουργικόν Σχολείον (1835-1837). 2. Χειρουργική Σχολή (1838-1840)*, Θεσσαλονίκη 1991, σελ. 97-102.

19. Για τον Διονύσιο Πύρρο βλ. Γεράσιμος Α. Ρηγάτος, *Η Ιστορία της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών 1835-1985*, Αθήνα 1985, 30-34, όπου και προγενέστερη βιβλιογραφία.

20. Γεώργιος Κ. Πουρναρόπουλος, «Περί χειρογράφου κώδικος του έργου του Μεγάλου Διδασκάλου του Γένους Μπαλάνου Βασιλόπουλου (†1760)». *Ελληνική Εταιρεία Ιστορίας της Ιατρικής. Πρακτικά των Συνεδριάσεων των ετών 1965-1966*. Αθήνα 1967, σελ. 273-287. Του ίδιου, «Προεισαγόμενα στον Όρκο», *Ιπποκράτης Άπαντα τα έργα*, έκδ. Α. Μαρτίνου, Αθήνα [1968], τόμ. Β', σελ. 300-301, όπου και παρατίθεται ο «Όρκος» στην παράφραση του Μπαλάνου Βασιλόπουλου.

17. Φιλίππου Ηλιού Κατάλοιπα, *Ελληνική Βιβλιογραφία του 19ου αιώνα. Βιβλία-Φυλλάδια...*, ό.π., αρ. 1829.63, σελ. 381.

ποκράτους στην απλή γλώσσα, στοιχείο και αυτό του διαφωτιστικού έργου του. Επίσης, στις σελ. 243-246, Τμήμα Δεύτερον, με τίτλο «Προγνωστικοί Αφορισμοί του Ιπποκράτους εκ των καιρών και αέρων» παραθέτει 19 «Αφορισμούς» και στη συνέχεια στο Τμήμα Τρίτον άλλους 8 «Αφορισμούς», και στις σελ. 300-304 έχει το Τμήμα Πέμπτον, με τίτλο «Διαιτητική των αρρώστων εκ των Αφορισμών του Ιπποκράτους», όπου παραθέτει άλλους 26 «Αφορισμούς», αποδίδοντάς τους και πάλι στη νεοελληνική γλώσσα.

**18.** Ο καθηγητής της Χειρουργικής στο Πανεπιστήμιο Αθηνών Ιωάννης Ολύμπιος (1802-1869) στο βιβλίο του «Εγχειρίδιον περί της σωματικής ανατροφής των παιδίων»<sup>21</sup>, Αθήνα 1837, παραθέτει στη σελ. 8 και 131 αποσπάσματα από τα «Υγιεινά παραγγέλματα» του Πλούταρχου και καταχωρίζει στη σελ. 24 και χωρίο από τη Μήδεια για το θυμό, «και μανθάνωμεν οία δραν μέλω κακά. Θυμός δε κρείσσω των εμών βουλευμάτων». Στη σελ. 76 μνημονεύει από του Αδαμαντίου Κοραή τα Προλεγόμενα, δεύτερη έκδοση του «Ιπποκράτους Περί αέρων, υδάτων και τόπων», σελ. νέ', σχετικά με το ενδιαφέρον για την ανεύρεση της καταλλήλου τροφού. Επίσης, στη σελ. 95 σχετικά με το λουτρό των παιδιών με κρύο νερό παραθέτει κείμενο του Γαληνού χωρίς όμως τη σχετική παραπομπή.

**19.** Ο Καθηγητής Δαμιανός Γεωργίου στη σελίδα τίτλου του «Εγχειριδίου Φυσιολογίας του ανθρώπου», Αθήνα 1848, καταχωρίζει κείμενο του Ιπποκράτους, «Περί αρχαίας ιητρικής», το οποίο όπως διαπιστώσαμε είναι Περί αρχαίας ιητρικής 20, «ουκ ένι δυνατόν ιητρικήν ειδέναι, όστις μη οίδεν, ότι εστίν άνθρωπος, και όπως εγένετο πρώτον, και όπως συνεπάγη».

**20.** Ο ιατρός Ιωάννης Ζωχιός στη σελίδα τίτλου του βιβλιαρίου του «Στεφανωθέντος Εγχειριδίου Ειδικής Φυσιολογίας Έλεγχος», Αθήνα 1869, αναγράφει ένα απόφθεγμα του Ιπποκράτους, το οποίο έχει σχέση με την επίκριση, χωρίς όμως να παραπέμπει στο σχετικό έργο του Ιπποκράτους. Διαπιστώσαμε, ωστόσο, ότι το απόσπασμα αυτό είναι από το «Επιδημιών το Τρίτον 16», «μέγα μέρος ηγέομαι της τέχνης είναι το δύνασθαι κατασκοπέεσθαι περί των γεγραμμένων ορθώς. Ο γαρ γνους και χρεόμενος τούτοισιν ουκ αν μοι δοκέη μέγα σφάλλε-

σθαι κατά την τέχνην». Στη νεοελληνική γλώσσα = Θεωρώ σαν ένα σημαντικό μέρος της ιατρικής τέχνης την ικανότητα να μπορεί κανείς να σκέπτεται με τρόπο σωστό απάνω σε ό,τι έχει γραφή. Γιατί αυτός που έχει γνώση των πορισμάτων της κεκτημένης πείρας, και ξέρει να τα μεταχειρισθεί, μου φαίνεται πως δεν θα κάνει ποτέ σοβαρά σφάλματα στην άσκηση της Ιατρικής (απόδοση στη νεοελληνική από την έκδοση του Α. Μαρτίνου).

**21.** Στο περιοδικό Ο εν Κωνσταντινουπόλει Ελληνικός Φιλολογικός Σύλλογος<sup>22</sup>, τόμ. 28, Βιολογική Επιτροπή, σελ. 41, ο ιατρός Α. Γαβριηλίδης ανακοινώνει «Περί αναπλαστικής μετά περιγραφής νέου μικροβίου κακοήθους φλυκταίνης», στο οποίο παραπέμπει σε έργο του Ιπποκράτους και στην έκδοση του Έ. Littré, «η λέξις ανάπλασις εύχρηστος εν τη ιατρική έκπαλαι, σημαίνει δύναμιν φυσιολογικήν, αυτομάτως ενεργούσαν προς αναγέννησιν και επιδιόρθωσιν και αρμογήν, ως δηλούσι τα χωρία εν οίς αύτη απαντά παρά τω πατρί της ιατρικής. Εστί δε τα ταύτα τα εξής: "πάρεξις δε και διάτασις και ανάπλασις και τα άλλα κατά φύσιν", τα δε μινθύματα πουλύ προσλαμβάνοντα του υγιέος, επιδείν ως αν εξ επιδρομής τα ζυντακέντα πλέον ή αυτά εμινύθει, αλλοίη τη επιδέσει παραλλάξαντα, εκκλίνειν ες την αύξησιν και ανάπλασιν των σαρκών ποιήσεται», *Ouvres completes d' Hippocrate, par Έ Littré, Paris 1841, III, p. 318, 330-332, «Κατ' ιητριών».*

Στο ίδιο περιοδικό, σελ. 149 κ.εξ., δημοσιεύεται το άρθρο του Ανδ. Αντύπα «Περί της ανατάξεως των εκ της ποττείας νόσου κυψώσεων», στο οποίο γίνεται παραπομπή στο «Περί άρθρων» του Ιπποκράτους, έκδοση του Littré, Παρίσι 1844, τόμ. IV, σελ. 182 κ.εξ., όπου γίνεται αναφορά στην κύφωση.

**22.** Στο άρθρο του Μενέλαου Σακόρραφου, «Αι τρεις μεγάλοι θεραπευτικοί μέθοδοι κατά της πνευμονικής φυματίωσης», 1909, παραθέτει κείμενο του Ιπποκράτους, «Περί ευσημοσύνης 4», «οίησις γαρ μάλιστα εν ιατρική αιτήν μεν τοίσι κεχημένοισιν, όλεθρον δε τοίσι χρεομένοισιν επιφέρει».

**23.** Στη «Φυσιολογία του Ανθρώπου», του Ρήγα Νικολαΐδου, Αθήνα 1912, στο εισαγωγικό μέρος, σελ. 2-3, τονίζεται ότι από τον Γαληνό (χωρίς όμως να καταχω-

21. Δημ. Καραμπερόπουλος, «Πρώιμα παιδιατρικά κείμενα», *Πρακτικά 1ης Ημερίδας Ιστορίας της Ελληνικής Παιδιατρικής*, Αθήνα 2007, σελ. 43-51.

22. Δημ. Καραμπερόπουλος, «Παιδιατρικά θέματα στη Βιολογική Επιτροπή του Εν Κωνσταντινουπόλει Ελληνικού Φιλολογικού Συλλόγου (1898-1904)», *Πρακτικά 5ης Ημερίδας Ιστορίας Ελληνικής Παιδιατρικής*, Αθήνα 2015, σελ. 113-123.

ρίζονται παραπομπές σε έργα και κείμενά του) άρχισε να αναπτύσσεται η επιστημονική φυσιολογία και πως «ο Γαληνός πρώτος εξήνεγκε την γνώμην, καθ' ην προς κατανόησιν των νοσηρών εξεργασιών εν τω ανθρωπίνω σώματι απαραίτητος είνε η ακριβής γνώσις της κατασκευής και των λειτουργιών αυτού και εις την γνώμην ταύτην έδωκε σάρκα και οστά εκτελέσας ζωντομάς και πειράματα επί ζώων και γενόμενος ούτως ο ιδρυτής της πειραματικής Φυσιολογίας».

**24.** Μεγάλο ενδιαφέρον για τις αναφορές στους αρχαίους Έλληνες συγγραφείς παρουσιάζει το σημαντικό τρίτομο έργο «Ανατομική του ανθρώπου» του Γεωργίου Σκλαβούνου<sup>23</sup>, το οποίο άρχισε να εκδίδεται το 1915 και είχε τρεις επανεκδόσεις. Εντοπίστηκαν συνολικά 14 αναφορές, έξι στον πρώτο τόμο, επτά στον δεύτερο και μία αναφορά στον τρίτο τόμο. Οι μισές από τις αναφορές αυτές είναι σε έργα του Γαληνού, «Περί ανατομικών εγχειρήσεων», «Όροι ιατρικοί», «Περί μυών ανατομής» και «Περί χρείας των εν τω ανθρώπου σώματι μορίων», δείγμα κι αυτό της ευρύτητας των γνώσεών του και της εξοικειώσεώς του με το πολύτομο έργο του Γαληνού. Οι παραπομπές αυτές είναι μερικές φορές και με τα σχετικά αποσπάσματα. Για παράδειγμα, γράφει για τον όρο «μυώδες πλάτυσμα» στη σελ. 512 του πρώτου τόμου, πως από τον Γαληνό δόθηκε το όνομα αυτό παραπέμποντας στο σχετικό έργο, «ονομαζέσθω δ' υφ' ημών ένεκεν σαφούς διδασκαλίας μυώδες πλάτυσμα», Γαληνός, «Περί μυών ανατομής», τόμ. 18B, σελ. 930, έκδ. Kühn.

Επίσης παραπέμπει στο «Όνομαστικόν» του Πολυδέυκου δύο φορές, όταν γράφει για «το μήλον της παρειάς» (δεύτερος τόμος, σελ. 27) και το απόσπασμα «ρινός δε εκατέρωθεν ανέστηκεν υπέρ τας παρειάς τα καλούμενα μήλα, α εστίν υποφθάλμιος φρουρά των οφθαλμών, Όνομαστικόν, Β. 27». Επίσης για τους συμφυείς οδόντες σημειώνει στον ίδιο τόμο, σελ. 56, πως «οι αρχαίοι συγγραφείς αναφέρουσι περί ατόμων και κρανίων σχόντων συμφυείς τους οδόντας δίκην μονομερούς οστού δι' επιπολής γραμμών διηρημένου. Πρβλ. Πολυ-

δέυκου Όνομαστικόν Β', 94<sup>24</sup>. Ηρόδοτ. ΙΧ, 83». Μάλιστα, όπως παρατηρούμε, παραπέμπει παράλληλα και στον Ηρόδοτο<sup>25</sup>, ο οποίος σημειώνει ότι μετά τη Μάχη των Πλαταιών, αφού διαλύθηκαν οι σάρκες των σκοτωμένων βρέθηκε ένα κρανίο, που δεν είχε καμία ραφή, καθώς και γνάθος της οποίας η άνω είχε μονοφυείς οδόντες, όλους σαν ένα κόκαλο.

Ομοίως, για την κλείδα κάνει αναφορά στον Αριστοτέλη παραπέμποντας σε έργο του, «έτι δε παρά ταύτ' επί συναφής και συγκλείσεως χάριν, οίον η κλεις. Όθεν ίσως και τούνομα, Αριστ. Περί ζώων μορίων κ.τ.λ. σελ. 420, έκδ. Tauchnitii, Λειψία 1832». Για τον όρο «πλευραία», σε υποσημείωση στη σελ. 164 του πρώτου τόμου της Ανατομικής του, δίνει και τη λαϊκή ονομασία παραπέμποντας στο σχετικό έργο του Θεόφιλου Πρωτοσπαθάρου, «παγίδες κατά τον Θεόφιλον Πρωτοσπαθάριον, εξ ου και η λέξις παγίδια (πρβλ. «Περί της του ανθρώπου κατασκευής», Βιβλ. 5, σελ. 90 και 192)». Μία άλλη αναφορά είναι στον Αέτιο, όταν στον δεύτερο τόμο, σελ. 86, γράφει για τη «σταφυλή». Σημειώνει πως «οι αρχαίοι διακριτως μετεχειρίζοντο τους όρους "σταφυλή και κιονίς", όρα Αετίου, έκδ. Kühn, σελ. 16».

Ο Γ. Σκλαβούνος, όταν γράφει για τον τρίτο γομφίο, προσθέτει παραπομπή επισημαίνοντας ότι οι αρχαίοι γνώριζαν «την απόφραξιν των οδόντων ή την δέσιν αυτών». Το σχετικό κείμενο βρίσκεται στον δεύτερο τόμο, σελ. 46, «ο 3ος άνω γομφίος, ως έχων μικροτέραν μύλην πάντων των λοιπών γομφίων, ερείδεται μόνον επί των δύο οπισθίων τριτημορίων του 3ου κάτω γομφίου, Λουκιανού Ρητόρων διδάσκαλος, τόμ. 3, μ. 1, σ. 96. – Τέτταρας έτι οδόντας... εχούσης χρυσίω και τούτους ενδεδεμένου<sup>26</sup>.

24. Στο «Όνομαστικόν» Β', 94, σημειώνεται «και τους μεν έχοντας πικνούς και συνεχείς τους οδόντας, μακροβίους».

25. Ηροδότου, Ιστορία, Βιβλίον Θ', 83, «Των νεκρών περιπιλωθέντων τας σάρκας (συνεφόρεον γαρ τα οστά οι Πλαταιέες ες ένα χώρον) ευρέθη κεφαλή ουκ έχουσα ραφήν ουδεμίαν αλλ' εξ ενός εούσα οστέου. Εφάνη δε και γνάθος, και το άνω της γνάθου, έχουσα οδόντας μονοφυέας, εξ ενός οστέου πάντας, τους τε οδόντας και του γομφίου».

26. Το πλήρες κείμενο είναι στην έκδοση Luciani Samosatensis Opera, ex Recognitione Caroli Iacobitz, editio stereotypa, vol. III, Lipsiae 1896, p. 96, «έπειτα δε γραί συνοικίσας το πρώτον μεν εγαστριζόμενη προς αυτής ερά προσποιούμενος γυναικός εβδομηκοντούτιδος τέτταρας έτι λοιπούς οδόντας εχούσης, χρυσίω και τούτους ενδεδεμένους».

23. Δμ. Καραμπερόπουλος, Αναφορές στους αρχαίους Έλληνες συγγραφείς του Γεωργίου Σκλαβούνου στην «Ανατομική του», Αθήνα 2009. Περίληψη είχε δημοσιευθεί στο Πρόγραμμα της 2ης Πανελληνίας Διημερίδας Ιστορίας της Ιατρικής «Οι Μεγάλοι Ανατόμοι του Παρνασσού», Αμφίκλεια Φθιώτιδος, 7-8 Νοεμβρίου 2009, σελ. 32-33.

– Ίσως εκ τούτου συνακτέον ότι οι αρχαίοι εγνώριζον την απόφραξιν των οδόντων ή την δέσιν αυτών».

**25.** Στο βιβλίο «Η Ελονοσία εν Ελλάδι (1930-1940)» των Γρηγορίου Λιβαδά και Ιωάννου Σφάγγου και στο Τέταρτο Κεφάλαιο «Στοιχεία Ιστορίας της ελονοσίας εν Ελλάδι», παρατίθεται κείμενα από τα Ορφικά στο οποίο «ανευρίσκεται αριστοτεχνική περιγραφή των πυρετικών τύπων της ελονοσίας». Μνημονεύεται η Ιπποκρατική Συλλογή, έκδοση του C.G. Κύηη, με αναφορές στους τριταίους, ημιτριταίους, τεταρταίους πυρετούς. Επίσης καταχωρίζονται αποσπάσματα από τα έργα του Γαληνού, καθώς και οι Βυζαντινοί ιατροί οι οποίοι μνημονεύουν την ελονοσία: Ορειβάσιος, Παλλάδιος, Αέτιος, Θεόφιλος Πρωτοσπαθάριος, Παύλος Αιγινήτης, Ιωάννης Ακτουάριος.

**26.** Ο Γ. Φιλιππόπουλος στο βιβλίο του «Κλινική Ψυχιατρική», Αθήνα 1961, στη «Βραχεία ιστορική ανασκόπηση» μνημονεύει τον Ιπποκράτη και το έργο του «Περί ιερής νόσου», τον Αριστοτέλη, τον Ασκληπιάδη, τον Γαληνό και Αρεταίο τον Καππαδόκη. Επίσης στο Δεύτερο Μέρος, «Περί ψυχοσωματικής Ιατρικής», στην αρχή παραθέτει ένα απόσπασμα του Πλάτωνος, «Σωκράτης εις Χαρμίδην ή περί σωφροσύνης».

**27.** Ο Κωνστ. Χωρέμης<sup>27</sup> (1898-1966), καθηγητής της Παιδιατρικής και Ακαδημαϊκός, στο βιβλίο του «Παιδιατρική», Αθήνα 1966, καταχωρίζει αναφορές σε αρχαία κείμενα. Συγκεκριμένα στον πρόλογο σελ. ζ', έχει κείμενο από την Πολιτεία III 405d του Πλάτωνος, «και μάλ' έφη ως αληθώς καινά ταύτα και άτοπα νοσημάτων ονόματα. Οία, ην δ' εγώ, ως οίμαι, ουκ ην Επ' Ασκληπιού».

Στην Εισαγωγή (σελ. 1-12) έχει ως κεφαλίδα χωρίο από την επιστολή του Ιπποκράτους στο γιο του Θεσσαλό, «ιστορίης δε μελετώ σοι, ω παι, γεωμετρικής και αριθμήσιος. Ου γαρ μόνον σέο και τον βίον ευκλέα και επί πολλά χρήσιμον ες ανθρωπίνην μοίρην επιτελέσει, αλλά και την ψυχήν οξυτέρην και τηλαυγεστέραν κατά το εν ιατρική ονειόσθαι παν ό,τι χρήζει» (Littre, τόμ. ΙΧ, p. 392, αρ. 22, 1861, Paris). Επίσης σημειώνει ότι «ο Ιπποκράτης ησχολήθη και με τας παιδικάς νόσους, δικαίως αποκληθείς και Πατήρ της Παιδιατρικής. Εις τους "Αφορισμούς" του περιγράφει τας άφθας, τας φλεγμονάς του ομφαλού, τας ωπιτίδας των νεογνών και βρεφών, την οδοντοφυί-

αν, τους σπασμούς, τας αμυγδαλιτίδας, το άσθμα, τους λίθους της κύστεως και τα εντερικά παράσιτα Και με την διατροφήν του βρέφους ησχολήθη ο Ιπποκράτης, κηρυσόμενος υπέρ της φυσικής διατροφής ως υπερτέρας της τεχνητής και τονίζων την ηυξημένην νοσηρότητα των βρεφών κατά τον αποθηλασμόν»<sup>28</sup>.

Ο Κωνστ. Χωρέμης μνημονεύει και τους άλλους αρχαίους γιατρούς, Σωρανό τον Εφέσιο, Αρεταίο τον Καππαδόκη, Ορειβάσιο, Παύλο τον Αιγινήτη. Στο τέλος της Εισαγωγής ο Χωρέμης παραθέτει χωρίο από τον Θέογνι, Ελεγ. Α', Σ. Κορρέ, 1948, στ. 183-186, σχετικά με το ότι ο άνθρωπος φρόντισε για την «εξευγένεσιν των ζώων, ελησμόνησε την εξευγένησιν του εαυτού του»: «Κριούς μεν και όνους διζήμεθα, Κύρνε, και ίππους, / Ευγενέας, και τις βούλεται εξ αγαθών / Κτήσασθαι. Γήμαι δε κακήν κακού ου μελεδαίνει. Εσθλός ανήρ, ην οι χρήματα πολλά διδώ...».

Ακολουθως, στο Πρώτο Κεφάλαιο «Αύξησις-Διάπλασις», σελ. 14, σχετικά με το τι είναι εκείνο που οδηγεί το ωάριο μετά τη γονιμοποίηση στην αύξηση, ο Χωρέμης παραθέτει εκτενές κείμενο από το «Περί ζώων γενέσεως» του Αριστοτέλους Β 735 α 12-21, τονίζοντας ότι «αι σύγχρονοι πρόοδοι της Βιολογίας δεν κατώρθωσαν ούτε κατά κεραίαν να προωθήσουν το ζήτημα πέραν των ορίων, τα οποία καθώρισεν η Αριστοτέλειος φιλοσοφία», «ταύτης μεν ουν ουθέν μόριον αίτιον της γενέσεως, αλλά το πρώτον κινήσαν έξωθεν, ουθέν γαρ αυτό εαυτό γεννά. Όταν δε γένηται, αύξει ήδη αυτό εαυτό. Διόπερ πρώτον τι γίνεσθαι ανάγκη πρώτον, ο αυξήσεως αρχήν έχει. Είτε γαρ φυτόν είτε ζώον, ομοίως τούτο πάσιν υπάρχει το θρεπτικόν. Τούτο δ' έστι το γεννητικόν ετέρου οίον αυτό. Τούτο γαρ παντός φύσει τέλειον έργον και ζώου και φυτού, ανάγκη δε δια τόδε, ότι, όταν τι γένηται, αυξάνεσθαι ανάγκη».

Στη σελίδα 79 σχετικά με τη «συναισθηματική εξέλιξη του παιδιού» τονίζει ότι «η ύπαρξις πρωτογόνων συναισθημάτων (a priori) εις τα νεογνά δέον να θεωρηται ασφαλής» και αναγράφει σε υποσημείωση τη ρήση του Εμπεδοκλή, «του νείκους και της φιλίας, ου γαρ ήρξαντο γίνεσθαι, αλλά προήσαν και έσονται αεί...»,

28. Διεξοδικότερα γράφουμε στη μελέτη μας «Αναφορές για το παιδί στην Ιπποκρατική Συλλογή», Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, τόμ. 55, 2008, σελ. 387-395, σε μονοτονικό, ενώ σε πολυτονικό κυκλοφορήθηκε αυτοτελώς, Αθήνα 2009, (σελ. 28).

27. Δημ. Καραμπερόπουλος, «Αρχαία ελληνικά κείμενα στην "Παιδιατρική" (1966) του Κων. Χωρέμη», Δελτίο Α' Παιδιατρ. Κλιν. Πανεπ. Αθηνών, τόμ. 59, 2012, σελ. 229-231.

συμπληρώνοντάς τη με την αναφορά στο λόγο του κατά την είσοδό του στην Ακαδημία των Αθηνών, «το κοινωνικόν συναίσθημα ή η ηθική συνείδησις από βιολογικής επόψεως», Πρακτικά Ακαδημίας Αθηνών, τόμ. 34, 1959, όπου μνημονεύονται και οι αναφορές στον Αριστοτέλη.

Στο κεφάλαιο «Παιδοκομικοί κανόνες προσχολικής περιόδου», σελ. 256-257, σχετικά με το θεσμό του νηπιαγωγείου, σημειώνει ότι «την ανάγκη του νηπιαγωγείου κατείδε και ο Πλάτων. Γράφει ούτος εις τους Νόμους του: Ξυνιέναι δ' εις τα κατά κώμας ιερά δει πάντα ήδη τα τηλικαύτα παιδιά, από τριετούς μέχρις εξ ετών, κοινή τα των κωμητών εις ταυτόν έκαστα. Τας σε τροφούς έτι των τηλικούτων κοσμιότητός τε και ακολασίας επιμελείσθαι. Των δε τροφών αυτών και της αγέλης ξυμπάσης, των δώδεκα γυναικών μίαν καθ' εκάστη τετάχθαι κοσμούσαν κατ' ενιαυτόν των προειρημένων ας αν τάξωσιν οι νομοφύλακες. Ταύτας δε αιρείσθωσαν μεν αι των γάμων κύριαι της επιμελείας, εξ εκάστης, της φυλής μίαν, ήλικας αυταίς. Η δε καταστάσα αρχέτω φοιτώσα εις το ιερόν εκάστης ημέρας και κολάζουσα αεί τον αδικούντα. Μετά δε τον εξέτην και την εξέτην διακρίνεσθαι μεν ήδη το γένος εκατέρων. Κόροι μετά κόρων κ.λπ., Πλάτωνος, Νόμοι, Βιβλ. 794 ΑΒ».

Τέλος, στο Κεφάλαιο 7, «Ψυχολογία και ανατροφή του παιδιού», σελ. 268, ο Χωρέμης για τη σωστή ανατροφή παραθέτει χωρίο πάλι από τους «Νόμους» του Πλάτωνος, «ορθής μεν παιδείας τυχών και φύσεως ευτυχούς, θειότατον και ημερότατόν τε ζώνον γίνεσθαι φιλεί, μη ικανώς δε ή μη καλώς τραφέν αγριώτατον οπόσα φύει η γη, Νόμοι ΣΤ 766 Α».

**28.** Ο Ιπποκράτης, η Ιπποκρατική Σχολή καθώς και ο Γαληνός μνημονεύονται στο βιβλίο «Υγιεινή του ανθρώπου» του καθηγητού Βασιλείου Βαλαώρα, Αθήνα 1967, Β' έκδοση, Ιστορική ανασκόπηση, σελ. 23 κ. εξ. Στην αρχή του δευτέρου Μέρους σελ. 114 κ.εξ. με τίτλο «Φυσικόν περιβάλλον», μνημονεύεται το έργο του Ιπποκράτους, «Περί αέρων, υδάτων και τόπων», τονίζοντας

ότι από την εποχή του Ιπποκράτους «το περιβάλλον με το κλίμα, την κατοικία και το ύδωρ, ως κύριους εκπροσώπους ασκεί αποφασιστικό ρόλο στη διαμόρφωση της υγείας και τον βαθμό ευεξίας του ανθρώπου».

**29.** Στην Εισαγωγή της «Ταξινόμησης των Ψυχικών Διαταραχών» ο Καθηγητής κ. Γ. Χριστοδούλου στην «Ψυχιατρική» του, τόμ. πρώτος, Αθήνα 2000, σημειώνει χαρακτηριστικά για τον Ιπποκράτη: «Αυτός που εισήγαγε τα ψυχικά νοσήματα στην Ιατρική νοσολογία, περιέγραψε, χαρακτήρισε και καθιέρωσε βασικές διαγνωστικές κατηγορίες, ήταν ο Ιπποκράτης (460-370 π. Χ)». Στη συνέχεια γίνεται ανάλυση της ιπποκρατικής ταξινόμησης, χωρίς όμως να μνημονεύεται άλλος αρχαίος ιατρός.

\*\*\*

Συνοπτικά, έγινε ενδεικτική αναφορά σε ιατρικά κείμενα του Νεότερου Ελληνισμού, στα οποία διαπιστώνεται ότι οι συγγραφείς τους αναφέρονται στους αρχαίους Έλληνες ιατρούς, ιδιαίτερα στον Ιπποκράτη και τον Γαληνό. Το στοιχείο αυτό δείχνει το σχετικό ενδιαφέρον τους για την πνευματική ιατρική κληρονομιά, η οποία είναι η βάση της Δυτικής Ιατρικής, και επιπλέον δείχνει το πνευματικό επίπεδο των συγγραφέων τους.

Ιδιαίτερα αξίζει να μνημονευθούν οι περιπτώσεις των καθηγητών του 20ού αιώνα Γεωργίου Σκλαβούνου και Κων. Χωρέμη, οι οποίοι στα βιβλία τους έχουν καταχωρίσει πολλές παραπομπές και με αποσπάσματα στους αρχαίους Έλληνες συγγραφείς, δείγμα της δυναμικής του πνεύματός τους, και οι οποίοι θα πρέπει να αποτελούν παράδειγμα στους νεότερους Έλληνες ιατρούς. Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι σε αρκετά ελληνικά ιατρικά συγγράμματα και εργασίες λείπει οποιαδήποτε αναφορά στους αρχαίους. Θα άξιζε τον κόπο να προγραμματισθεί μία συστηματική έρευνα των βιβλίων, τα οποία προσφέρονται στους φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, με σκοπό να καταγραφεί η σχετική αναφορά ή μη στους αρχαίους Έλληνες ιατρούς. ■

**Ancient Greek Physicians' references on medical texts of the New Hellenism****Karaberopoulos D**

It is mentioned that the writers of some medical books of New Hellenism (18th-19th century) are referred to the Ancient Greek Physicians, especially to Hippocrates and Galen. That indicates their interest in the ancient medical heritage, which is the base of the Western Medicine. Moreover, it shows the cultural level of the writers.

Especially, it's worth mentioning the cases of the

professors of 20th century, George Sclavounos and Konstantinos Choremis, who have many references with texts to the Ancient Greek Physicians in their medical books, that shows the power of their mind and they should set an example to the newer Greek Physicians. However, it is pointed out that there are not any references to the Ancient Greek Physicians in a lot of Greek Medical books of that period.

**KEY WORDS: Hippocrates; Galen; New Hellenism; Medical books**



## *In Memoriam*

Σήμερα 7/7/18, αποχαιρετούμε τη μεγάλη Δασκάλα της Παιδιατρικής, την αγαπημένη μας καθηγήτρια Πόπη Βλάχου. Δίδαξε γενεές παιδιάτρων παλαιών αλλά και νεότερων, αφού και πριν από λίγα χρόνια ήταν κοντά μας έχοντας και την επιμέλεια των παρουσιάσεων στις εκπαιδευτικές εκδηλώσεις της Πέμπτης στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, της Κλινικής που αγάπησε και υπηρέτησε ως στυλοβάτης και πολύτιμη συνεργάτις της για δεκαετίες. Όλοι μας θα έχουμε μια γλυκιά προσωπική ανάμνηση από την καθηγήτρια με το υψηλό ήθος, την ήρεμη αλλά δυνατή προσωπικότητα, την απaráμιλλη ταπεινότητα και καλοσύνη. Με μεταπτυχιακές σπουδές στην Αμερική τότε που η μετεκπαίδευση απαιτούσε θυσίες, μεταλαμπάδευσε στους νεότερους συναδέλφους της Κλινικής γνώσεις και εμπειρίες. Διατηρώ ζωντανή την εικόνα της καθισμένη στο παλαιό μικροσκόπιό της να μελετά παρασκευάσματα από ασθενείς που μόλις είχε εξετάσει ή με εξαιρετική δεξιοτεχνία να κάνει βιοψίες ήπατος. Εξαιρετική σύντροφος ζωής του αείμνηστου Γιάννη Βλάχου, τρυφερή μητέρα για τον μονάκριβό της Ντένη, μια ανοιχτή αγκαλιά για όλους μας.

Συλλυπούμεθα τον Ντένη και τους οικείους της και την αποχαιρετούμε με σεβασμό και αισθήματα ευγνωμοσύνης για όσα προσέφερε στους παιδιάτρους, στους γονείς και τα παιδιά της χώρας μας. Η αγάπη μας θα τη συνοδεύει στο ταξίδι της προς τους ουρανούς.

**Μαρία Θεοδωρίδου**  
**Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής ΕΚΠΑ**



# ZITA MEDICAL MANAGEMENT

*Έχουμε τη τεχνογνωσία και την εξειδίκευση στον χώρο της Υγείας...  
Το αξιοποιούμε για να κάνουμε τους στόχους σας πραγματικότητα!*

Η **ZITA Medical Management** είναι εταιρεία που ανήκει στην **ZITA Group** και δραστηριοποιείται στο χώρο της παροχής εξειδικευμένων υπηρεσιών management και marketing, σε επιστημονικές εταιρείες, ομίλους και επαγγελματίες, κυρίως από τον χώρο της υγείας. Ηλεκτρονική επικοινωνία, digital marketing, έντυπες και ηλεκτρονικές εκδόσεις και χορηγίες, είναι μερικές από τις βασικές υπηρεσίες, που τα έμπειρα στελέχη μας και η εμπειρία των 36 χρόνων εγγυώνται την **αποτελεσματικότητα στην ελληνική και διεθνή αγορά**.

- Σχεδιασμός, ανάπτυξη, διαχείριση ιστοσελίδων
- Αναβάθμιση & Hosting του ήδη υπάρχοντος Website
- Δημιουργία η αναβάθμιση των ήδη υπαρχόντων Social Media
- Έντυπες & Ηλεκτρονικές Εκδόσεις
- Ειδικά τροποποιημένο λογισμικό για τη δημιουργία επιστημονικού ηλεκτρονικού περιοδικού
- Καθορισμός στρατηγικής Online Προώθησης (Digital Strategy)
- Προσδιορισμός στόχου (targeting)
- Διαχείριση λογαριασμών και δράσεων προβολής



*Επικοινωνήστε μαζί μας για ένα ενημερωτικό ραντεβού... θα σας κοστίζει τίποτα*

[www.zita-group.com/zita-medical-management/](http://www.zita-group.com/zita-medical-management/)

Γεράσιμος Κουλουμπής

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Τηλ: +30 22994 40962,

E-mail: [g.kouloumpis@zita-management.com](mailto:g.kouloumpis@zita-management.com)