

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ – ΑΝΑΤΟΜΕΙΟ

Δ/ΝΤΗΣ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Θ. ΤΡΟΥΠΗΣ

**«ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ  
ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΘΩΡΑΚΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΣΕ ΔΙΑΧΥΤΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΕΠΙ ΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ:

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΞΑΝΘΟΥΛΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχής των γνωμών του συγγραφέως»

Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ. 2, Νόμος 5343/1932

## ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ ΣΤΑ ΑΡΧΑΙΑ

### Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

**Μ**ΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ  
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. **■** ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΜΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. **■** ΑΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. **■** ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΛΗΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. **■** ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. **■** Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ. **■** ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

■

## ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ ΣΕ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

Ορκίζομαι στον θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στον θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμαι όλους τους θεούς και τας θεάς, ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτή την τέχνη αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιούς μου, στους γιούς του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιήσω τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευθώ σε έγκυο γυναίκα μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν το παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

## ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

*Στον καθηγητή μου για την  
αμέριστη συμπαράστασή του  
με άπειρες ευχαριστίες.*

*Στην μητέρα μου Αγγελική  
που με στήριξε σε όλη τη διάρκεια  
της ζωής και της καριέρας μου.*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θερμές ευχαριστίες στον **Δ/ντή της Ανατομίας – Ανατομείου Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Θ. Τρουπή** για την αμέριστη συμπαράστασή του στη διεξαγωγή της έρευνάς μου.

Άπειρες ευχαριστίες στον **Ομότιμο Καθηγητή Ανατομίας, Καθηγητή κ. Γεώργιο Τρουπή** για την όλη παρακολούθηση της διατριβής μου και τις πολύτιμες συμβουλές και καθοδηγήσεις για την ολοκλήρωσή της.

Θερμές ευχαριστίες στην **Επίκουρη Καθηγήτρια κα Θ. Δεμέστιχα** η οποία αφιέρωσε πολύτιμες ώρες για να με βοηθήσει στην ανάλυση των δεδομένων της μελέτης.

Την **Επίκουρη Καθηγήτρια κα Μ. Πιάγκου** την ευχαριστώ θερμά για τις πολύτιμες συμβουλές της για τη συνεχή καθοδήγηση σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της Διατριβής μου.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Βιογραφικό σημείωμα	8
Πρόλογος	11
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
Εμβρυολογία των πνευμόνων	14
Ιστολογία των πνευμόνων	26
Φυσιολογία των πνευμόνων	42
Ανατομία των πνευμόνων	84
Πνευμονική ίνωση	124
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
Σκοπός της μελέτης	133
Υλικό της μελέτης	133
Μέθοδος της μελέτης	133
Μέθοδος του ανοσοφθορισμού	135
Μέθοδος στατιστικής ανάλυσης	142
Συμπεράσματα – Συζήτηση	151
Περίληψη	153
Abstract	154
Βιβλιογραφία	155
Φωτογραφικό υλικό της μελέτης	182

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **Εκπαίδευση**

Αύγουστος 2012: Αποφοίτησα από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό 7.6

Μάιος 2006: Αποφοίτησα από το Λεόντειο Λύκειο Πατησίων με βαθμό 19.1/20

### **Επαγγελματική Εμπειρία**

Σεπτέμβριος 2008- Ιούλιος 2010: Εργάστηκα ως παρασκευαστής στο Εργαστήριο Ανατομίας του Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την εποπτεία του Αναπληρωτή Καθηγητή Ανατομίας κ. Γεώργιου Τρουπή.

Σεπτέμβριος 2009- Σεπτέμβριος 2010 : Εργάστηκα μαζί με τον Καθηγητή Ιστολογίας και Εμβρυολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Γουργούλη Βασίλειο σε έρευνα με θέμα : ‘Κυτταρικός Κύκλος και Καρκινογένεση’.

Ιούλιος 2010: Εργάστηκα για 15 μέρες στο Αγροτικό Ιατρείο Αιγιάλης Αμοργού υπό την εποπτεία της αγροτικής ιατρού κ. Παπαγελοπούλου Κωνσταντίνας.

### **Συνεχής Κατάρτιση**

20-22 Απριλίου 2007: Παρακολούθησα το 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο για φοιτητές Ιατρικής και 10 International Forum για έλληνες φοιτητές Ιατρικής και νέους γιατρούς.



24 Οκτωβρίου 2008: Παρακολούθησα Σεμινάριο με θέμα 'Επείγουσα Αντιμετώπιση Περιστατικών'.

9 Ιανουάριου 2009: Παρακολούθησα Ημερίδα με θέμα ' Η Υπέρταση Σήμερα'.

3-4 Απριλίου 2009: Παρακολούθησα το συνέδριο 'Cardio Athens 2009- International Symposium I Cardio surgery'.

8-10 Μαΐου 2009: Παρακολούθησα το 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο για φοιτητές Ιατρικής και 3<sup>ο</sup> International Forum για έλληνες φοιτητές Ιατρικής και νέους γιατρούς.

16-18 Απριλίου 2010: Παρακολούθησα το 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο για φοιτητές Ιατρικής και το 4<sup>ο</sup> International Forum για έλληνες φοιτητές ιατρικής και νέους γιατρούς.

11 Μαΐου 2011: Παρακολούθησα συνέδριο με θέμα ' Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος'.

### **Συστατικές επιστολές**

Οκτώβριος 2003: Μου απονεμήθηκε 'Βραβείο Ήθους' από το Λεόντειο Λύκειο Πατησίων.

Οκτώβριος 2003: Μου απονεμήθηκε 'Συστατική Επιστολή' από το Λεόντειο Λύκειο Πατησίων.

Ιούλιος 2011: Πήρα συστατική επιστολή από τον Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χρήστο Τσιγκρή.

Ιούλιος 2011: Πήρα συστατική επιστολή από τον πρόεδρο της Ιατρικής Αθηνών Καθηγητή κ Χριστόδουλο Στεφανάδη.

## **Ξένες Γλώσσες**

Αγγλικά: Άριστο επίπεδο. Πτυχίο Certificate of Proficiency in English, University of Michigan.

Γαλλικά: Άριστο επίπεδο. Πτυχίο Sorbonne 1, L' Institut Francais.

Σουηδικά: Ικανοποιητικό επίπεδο (B2).

## **Άλλες Γνώσεις**

- Γνώση και χρήση Ηλεκτρονικού Υπολογιστή: Microsoft Windows 98/XP/Vista/7 και Microsoft Office 2003/2007.
- Δίπλωμα οδήγησης αυτοκινήτου.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πνευμονική ίνωση αποτελεί ετερογενή ομάδα νοσημάτων που αφορούν το κυψελιδικό τοίχωμα και τον περικυψελιδικό ιστό με τελικό αποτέλεσμα την δημιουργία διάχυτης ίνωσης. Περισσότερα από 100 γνωστά αίτια πνευμονικής ίνωσης έχουν αναγνωρισθεί. Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF) είναι ένα διάμεσο πνευμονικό νόσημα αγνώστου αιτιολογίας που μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ότι χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσα ή χρόνια φλεγμονή των κυψελιδικών χώρων, που προοδευτικά οδηγεί σε διάχυτη ίνωση. Είναι θανατηφόρα νόσος, που χαρακτηρίζεται από σταδιακή επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας.

Η κυψελιδίτιδα ή χρόνια φλεγμονή, ο ιστικός τραυματισμός και η ίνωση είναι παθολογικά χαρακτηριστικά της πνευμονικής ίνωσης. Με την αρωγή των βιολογικών επιστημών, η πνευμονική ίνωση αναλύεται από την πλευρά της κυτταρικής βιολογίας και της βιοχημείας. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα έχει παράσχει πληροφορίες σχετικά με τα βιοχημικά και ανοσολογικά συμβάντα στον κυψελιδικό χώρο. Θεωρείται ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα κυψελιδικά επιθηλιακό κύτταρα και τα μεσεγχυματικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, εμπλέκονται στην παθογένεια του νοσήματος. Οι τελευταίοι, μάλιστα, διαδραματίζουν το σημαντικότερο, ίσως, ρόλο στην παθογένεια της IPF. Επιπλέον, αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες, χημικοί μεσολαβητές, πρωτεάσες και εξωκυττάρειες πρωτεΐνες συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις με τα ανωτέρω κύτταρα. Πρόσφατα, οι μοριακές βιολογικές τεχνικές εισήχθησαν στην περαιτέρω ανάλυση της ρύθμισης του κυτταρικού

πολλαπλασιασμού και της παραγωγής πρωτεϊνών. Αναλύοντας τα βιολογικά συμβάντα της πνευμονικής ίνωσης, έγινε σαφές ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε κύτταρα αλλά και ανάμεσα σε κύτταρα και μακρομόρια παίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης.

Με τιμή,

-Ο-

Υποψήφιος Διδάκτορας

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

### Ανάπτυξη των Πνευμόνων μέσα στους Πόρους του Κοιλώματος

#### Οροθέτηση των υπεζωκοτικών κοιλοτήτων

Οι καταβολές των πνευμόνων αυξάνουν προς τα κάτω και πλάγια και εισδύουν μέσα στους πόρους του κοιλώματος. Αυτοί οι μάλλον στενοί χώροι, είναι γνωστοί ως περικαρδιοπεριτοναϊκοί πόροι βρίσκονται γύρω από το πρόσθιο έντερο και βαθμιαία γεμίζουν από τους αναπτυσσόμενους πνεύμονες. Αργότερα, οι περικαρδιοπεριτοναϊκοί πόροι διαχωρίζονται από την περιτοναϊκή και περικαρδιακή κοιλότητα με τις πλευροπεριτοναϊκές και πλευρό-περικαρδιακές πτυχές, αντίστοιχα στορίζοντας τις πρωτογενείς υπεζωκοτικές κοιλότητες.

Το μεσόδερμα που καλύπτει την επιφάνεια του πνεύμονα σχηματίζει το περισπλάχνιο πέταλο του υπεζωκότα και το μεσόδερμα που καλύπτει τον πόρο του κοιλώματος, τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Μεταξύ των δύο εμπεριέχεται η υπεζωκοτική κοιλότητα. Η ύπαρξη της τελευταίας αποτελεί κοινό γνώρισμα όλων των θηλαστικών πλην του ελέφαντα, στο έμβρυο του οποίου το διάστημα μεταξύ των πετάλων του υπεζωκότα συγκλείεται με πυκνό συνδετικό ιστό.

Αρνητική πίεση μπορεί να δημιουργηθεί στην υπεζωκοτική κοιλότητα μόνον όταν έχει διαχωριστεί πλήρως από την περικαρδιακή και την περιτοναϊκή.

Ο διαχωρισμός από την περικαρδιακή κοιλότητα γίνεται με την ανάπτυξη της πλευροπερικαρδιακής πτυχής. Η πτυχή αυτή περιέχει το στέλεχος των κύριων φλεβών, οι οποίες

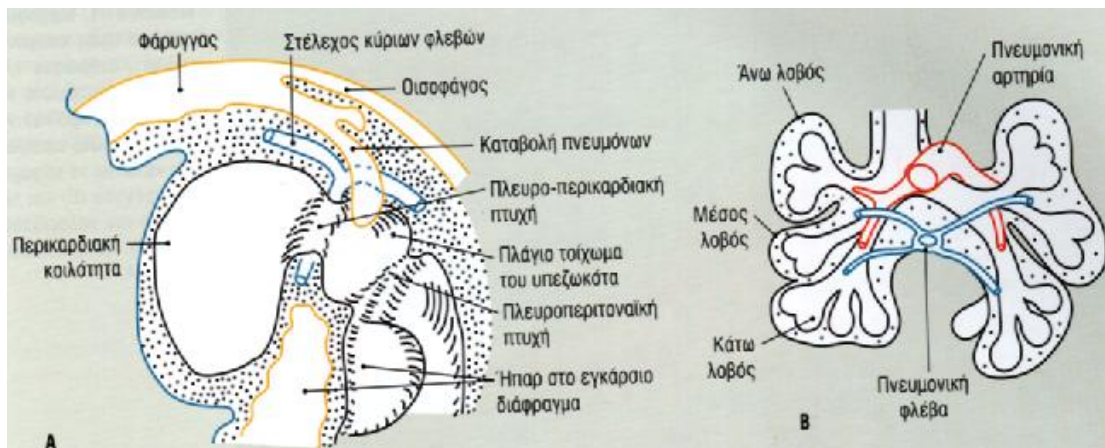
φέρονται, επί τα εντός, από το πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα προς την καρδιά. Καταρχήν η είσοδος στην καρδιά βρίσκεται στην επέκταση του εγκαρσίου διαφράγματος, πίσω από την ηπατική καταβολή. Καθώς, η φλεβική ροή προς την καρδιά μετατοπίζεται κεφαλικά το στέλεχος της κύριας φλέβας στρίβει επίσης, προς το κεφαλικό άκρο. Στη διαδικασία αυτή, η πλευρό περικαρδιακή πτυχή φέρεται προς τα επάνω και τελικά χωρίζει την περικαρδιακή από την υπεζωκοτική κοιλότητα.

Για να διαχωριστεί πλήρως η κοιλία από τη θωρακική κοιλότητα, η πλευροπεριτοναϊκή πτυχή από το ραχιαίο τοίχωμα του σώματος προσηκβάλλει προς το εγκάρσιο διάφραγμα, το οποίο καλύπτει το ήπαρ. Όταν η πλευροπεριτοναϊκή πτυχή συναντήσει το διάφραγμα (7η εβδομάδα), κλείνει ο πόρος του κοιλώματος από κάτω. Μυοβλάστες, οι οποίες μεταναστεύουν στη θέση αυτή από τα αυχενικά μυοτόμια σχηματίζουν το σκελετικό μυ του διαφράγματος, ο οποίος νευρώνεται από το φρενικό νεύρο. Το νεύρο αυτό διέρχεται από την πλευροπερικαρδιακή πτυχή κάτω από το στέλεχος της κύριας φλέβας και φθάνει στο διάφραγμα. Από τα μυοτόμια των θωρακικών σωματιών σχηματίζεται η περιφερική ζώνη του διαφράγματος που δέχεται αισθητική νεύρωση από κλάδους των μεσοπλευρίων νεύρων.

## **Η πύλη των πνευμόνων**

Η πύλη των πνευμόνων αναπτύσσεται στο όριο μεταξύ του περισπλάχνιου και του τοιχωματικού υπεζωκότα. Ο διχασμός της τραχείας, από τη γέννηση και μετά εντοπίζεται πίσω από την καρδιά και μπροστά από τον οισοφάγο, στο ύψος του Ο4 σπονδύλου. Στην πύλη, συνεπώς, οι κύριοι βρόγχοι βρίσκονται ραχιαία και τα αγγεία που έρχονται από την καρδιά, κοιλιακά. Η πνευμονική αρτηρία φέρεται ραχιαία μαζί με το

αορτικό τόξο. Οι πνευμονικές αρτηρίες (κόκκινο) συμπορεύονται με τους βρόγχους μέσα στο πνευμονικό παρέγχυμα. Καθώς η καρδιά στρέφεται προς τα αριστερά, η αριστερά πνευμονική αρτηρία απωθείται προς τα επάνω και εφίππευε: του αριστερού κύριου βρόγχου. Οι πνευμονικές φλέβες (κυανές) βρίσκονται στην πύλη, εμπρός από τις αρτηρίες.



## Περίοδος ανάπτυξης των πνευμόνων

### Ψευδοαδενική περίοδος

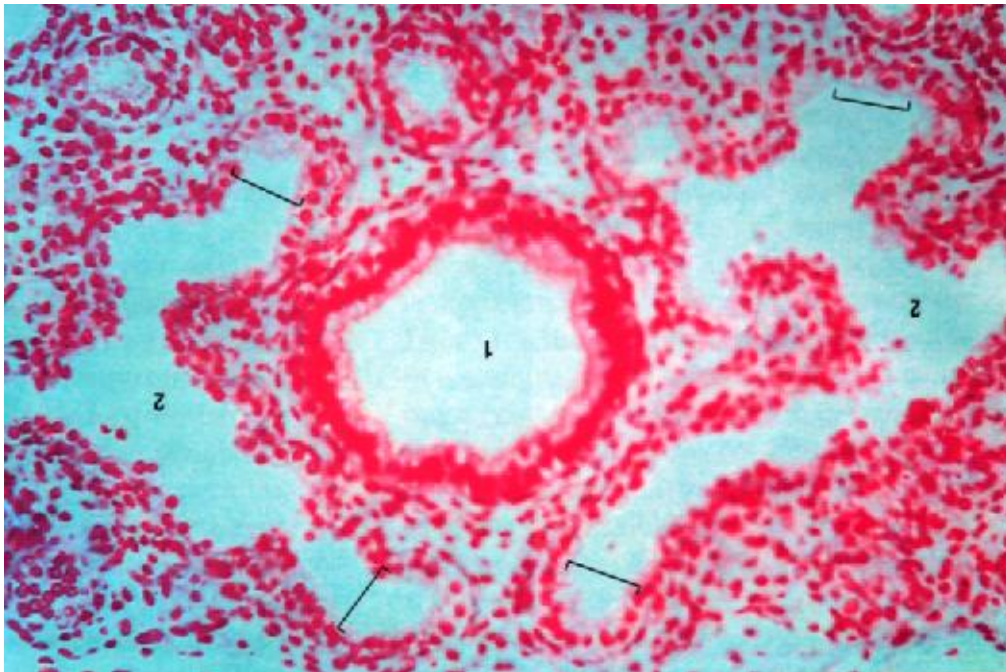
Αρχίζει την 5η και τελειώνει τη 19η εβδομάδα. Χαρακτηρίζεται από αδενοειδή ανάπτυξη των πνευμονικών εκβλαστήσεων μέσα στο μεσέγχυμα, παρόμοια με το πρότυπο ανάπτυξης των εξωκρινών αδένων. Η διακλαδωτή μορφογένεση επάγεται από το μεσέγχυμα, το οποίο περιβάλλει κάθε επιθηλιακή καταβολή. Στο αναπνευστικό δένδρο σχηματίζονται οι διακλαδώσεις των βρόγχων μέχρι τα τελικά βρογχιόλια.

### Περίοδος των πόρων

Αρχίζει την 16η και τελειώνει τη 2<sup>η</sup> εβδομάδα. Χαρακτηρίζεται από διεύρυνση του αυλού των βρόγχων και των



τελικών βρογχιολίων, ανάπτυξη των αναπνευστικών βρογχιολίων και των κυψελιδικών πόρων Το πνευμονικό παρέγχυμα είναι αγγειοβριθές. Από τη 15η έως την 28η εβδομάδα της κύησης συνεχίζεται η ανάπτυξη του συστήματος των πόρων, οι οποίοι διακλαδίζονται 5-10 φορές αυξάνοντας έτσι την επιφάνεια του ιστού στην οποία θα αναπτυχθούν οι κυψελίδες. Μετά 15-20 διακλαδώσεις (από τη 19<sup>η</sup> εβδομάδα), σταματά η ανάπτυξη των πόρων, όταν σχηματιστούν τα τελικά τμήματα αυτών. Και ενώ στους βρογχικούς κλάδους διαφοροποιείται το υψηλό κυλινδρικά επιθήλιο σε κροσσωτό. Οι πόροι επενδύονται από κυβοειδές επιθήλιο. Στους στελεχιαίους πόρους, των τελικών διακλαδώσεων του βρογχικού δένδρου, διατηρούντο: τμήματα που επενδύονται από κυβοειδές επιθήλιο και αναπτύσσονται σε αναπνευστικά βρογχιόλια Οι διακλαδώσεις των πόρων που προέρχονται από αυτό μετατρέπονται σε κυψελιδικούς πόρους.



### **Περίοδος των τελικών σάκων**

Αρχίζει την 23η εβδομάδα και τελειώνει κατά τη γέννηση. Σχηματίζονται οι κυψελιδικοί πόροι και οι τελικοί σάκοι (ή

πρωτογενείς κυψελίδες), ενώ, παράλληλα, το επιθήλιο, που είναι αρχικά κυβοειδές αποπλατύνεται σταδιακά και την 26η εβδομάδα μετατρέπεται σε πλακώδες. Γίνεται η ανάπτυξη του δικτύου των τριχοειδών, τα οποία διηθούν τους τελικούς σάκους και από τον 7ο μήνα είναι δυνατή η επιβίωση του εμβρύου. Χαρακτηριστικές ώριμες κυψελίδες δεν παρατηρούνται πριν τη γέννηση

### **Κυψελιδική περίοδος**

Πρόκειται για το τελικό στάδιο ανάπτυξης των πνευμόνων, το οποίο αρχίζει κατά τη γέννηση και συνεχίζεται μέχρι το 8ο έτος της ηλικίας. Χαρακτηρίζεται από αύξηση του αριθμού των αναπνευστικών βρογχιολίων και των κυψελίδων. Οι πνεύμονες είναι ικανοί να επιτελέσουν την αναπνευστική λειτουργία, όταν σχηματίζεται η λεπτή κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη και αρκετή ποσότητα επιφανειοδραστικού παράγοντα (20η εβδομάδα - ανάπτυξη των κυψελιδικών κυττάρων τύπου Π).

Ο σχηματισμός των κυψελίδων αρχίζει την 23η εβδομάδα της κύησης ενώ, παράλληλα, συνεχίζεται η διακλάδωση των πόρων. Οι νέοι κλάδοι όπως και οι κεντρικότεροι πόροι περιβάλλονται από ινοκολλαγονώδη ιστό με ελαστικές ίνες. Και ενώ η ανάπτυξη των πόρων συνεχίζεται, σε ορισμένες θέσεις αυτών το τοίχωμα λεπτύνεται και σχηματίζονται οι κυψελίδες. Σε τρισδιάστατη απεικόνιση οι κυψελίδες προβάλλουν ως ογκώματα των πόρων που συμπιέζονται ανάμεσα στις κολλαγόνες και ελαστικές ίνες.

Ο χαλαρός συνδετικός ιστός μεταξύ των πόρων περιέχει άφθονα τριχοειδή. Στο συνδετικό ιστό μεταξύ των γειτονικών κυψελίδων συναντώνται τα τριχοειδικά δίκτυα και σχηματίζεται

μία διπλή στιβάδα τριχοειδών, το πρωτογενές διάφραγμα. Μετά τη γέννηση, το πρωτογενές διάφραγμα μετατρέπεται σε δευτερογενές διάφραγμα, δηλαδή στη λεπτή στιβάδα των τριχοειδών, η οποία χαρακτηρίζει των ώριμο πνεύμονα. Η μετατροπή αυτή συμπληρώνεται την έβδομη ημέρα μετά τον τοκετό.

## **Γονιδιακή Ρύθμιση της Ανάπτυξης του Αναπνευστικού Συστήματος**

### **Εισαγωγή**

Όπως είναι αναμενόμενο, από την πολυπλοκότητα του αναπνευστικού συστήματος και των μηχανισμών ανάπτυξής του, ένα πλήθος βιολογικών παραγόντων ρυθμίζουν τον σχηματισμό του κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Μεταξύ αυτών, σπουδαίο ρόλο διαδραματίζουν πολλά γονίδια του κυτταρικού κύκλου, παράγοντες κυτταρικής διαφοροποίησης, αυξητικοί παράγοντες αλλά και μια ομάδα ορμονών. Οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν την ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος, την διαμόρφωσή του σύμφωνα με το πρότυπο διακλάδωσης μορφογένεσης, την κυτταρική οργάνωση και διαφοροποίηση, ώστε να προκύψουν τα γνωστά εξειδικευμένα κύτταρα των πνευμόνων, με τη διακοπή μεταβολική δραστηριότητά τους.

Οι τροποποιήσεις στην ποσότητα ή την ποιότητα όλων των παραπάνω παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του σχηματισμού του αναπνευστικού συστήματος με αποτέλεσμα μακροσκοπικές ή μικροσκοπικές ανωμαλίες, που κλινικά εκδηλώνονται με ελαττωμένη λειτουργικότητα έως αναπνευστική ανεπάρκεια ή ακόμη και πρόωρο εμβρυϊκό θάνατο. Μέσω των παρατηρήσεων αυτών, εξακριβώνεται η παθολογική επίδραση των διαφόρων μορίων και συνεπώς η

φυσιολογική τους δράση. Σε πειραματικό επίπεδο, γίνεται παρέμβαση στα σχετικά γονίδια, ή στα γονίδια που κωδικοποιούν τις εξεταζόμενες πρωτεΐνες, κι ελέγχονται τα αποτελέσματά τους.

Ακολουθεί μια σύντομη αναφορά των βασικότερων βιολογικών παραγόντων, ομαδοποιημένων σύμφωνα με την ευρύτερη κατηγορία στην οποία υπάγονται.

### **Γονίδια τον κυτταρικού κύκλου**

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται γονίδια που σχετίζονται με την ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Ως επί το πλείστον, καθορίζουν το χρόνο εισόδου του κυττάρου στις φάσεις S και M, τροποποιούν την ανταπόκρισή του σε μιτωτικά ερεθίσματα και ολοκληρώνουν τις διαδικασίες της αντιγραφής και της διαίρεσης.

Όσον αφορά στην ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος, πρωταρχικό ρόλο διαδραματίζουν τα γονίδια της ομάδας Myc. Πρόκειται για πρωτο-ογκογονίδια που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των πρώιμων κυττάρων και αναστέλλουν τη διαφοροποίησή τους, επιδρώντας κυρίως στο επιθήλιο των τελικών δομών. Η ορθή ανάπτυξη των αεροφόρων οδών και του πνευμονικού παρεγχύματος απαιτεί άριστη ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών διαδικασιών και συνεπώς η δυσλειτουργία των γονιδίων Myc αναμένεται να οδηγεί σε διακοπή της ανάπτυξης σε πρώιμα στάδια. Πράγματι, όπως δείχνουν αρκετές μελέτες, η δυσλειτουργία του γονιδίου c-Myc οδηγεί στην δημιουργία μικρών πνευμόνων με απλοποιημένη διακλάδωση κι έλλειψη πνευμονοκυττάρων τύπου II. Ανάλογο αποτέλεσμα έδωσαν τα "knock out" πειράματα, για το γονίδιο N-myc, όπου προέκυψαν ατροφικοί πνεύμονες, με μεγάλες αδιαμόρφωτες κυψελίδες, ενώ

η υπερέκφρασή του οδήγησε σε μακροσκοπικά φυσιολογικούς πνεύμονες, χωρίς κυψελίδες και βρογχικό επιθήλιο.

Άλλα γονίδια του κυτταρικού κύκλου που ενέχονται στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος είναι τα FAS και Rb, που ελέγχουν την απόπτωση των κυττάρων.

### **Αναπτυξιακά-μορφογενετικά γονίδια**

Πρόκειται για γονίδια που ενέχονται στο σχηματισμό ώριμων ομοιογενών δομών από τις εμβρυϊκές καταβολές, καθώς και για υποομάδες γονιδίων που λειτουργούν οργανωτικά, συντονίζοντας τη δράση άλλων γονιδίων. Κατά κανόνα, οι δυσλειτουργίες τους οδηγούν σε μακροσκοπικά ορατές ανωμαλίες

Τα γονίδια branchless, breathless και trachealess έχουν μελετηθεί σε κατώτερους οργανισμούς (κυρίως στη *Drosophila melanogaster*) μέσω "knock out" πειραμάτων, και τα αποτελέσματα, τους έδωσαν το όνομά τους. Έτσι η έλλειψη των γονιδίων branchless και trachealess οδήγησε σε ατελή σχηματισμό ή πλήρη έλλειψη των στοιχείων της αεροφόρου οδού, ενώ η έλλειψη του γονιδίου breathless οδήγησε στην δημιουργία ελάχιστων και μη λειτουργικών κυψελίδων.

Τα γονίδια της ομάδας Hox ορίζουν τον κεφαλουραίο άξονα της ανάπτυξης και η δυσλειτουργία τους οδηγεί σε δραματικές αναπτυξιακές ανωμαλίες. Ανάλογη δράση έχουν τα γονίδια της ομάδας Sox και ειδικότερα το γονίδιο Sox9. Σε πειράματα όμως με ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου αυτού, προέκυψε φυσιολογικό αναπνευστικό σύστημα.

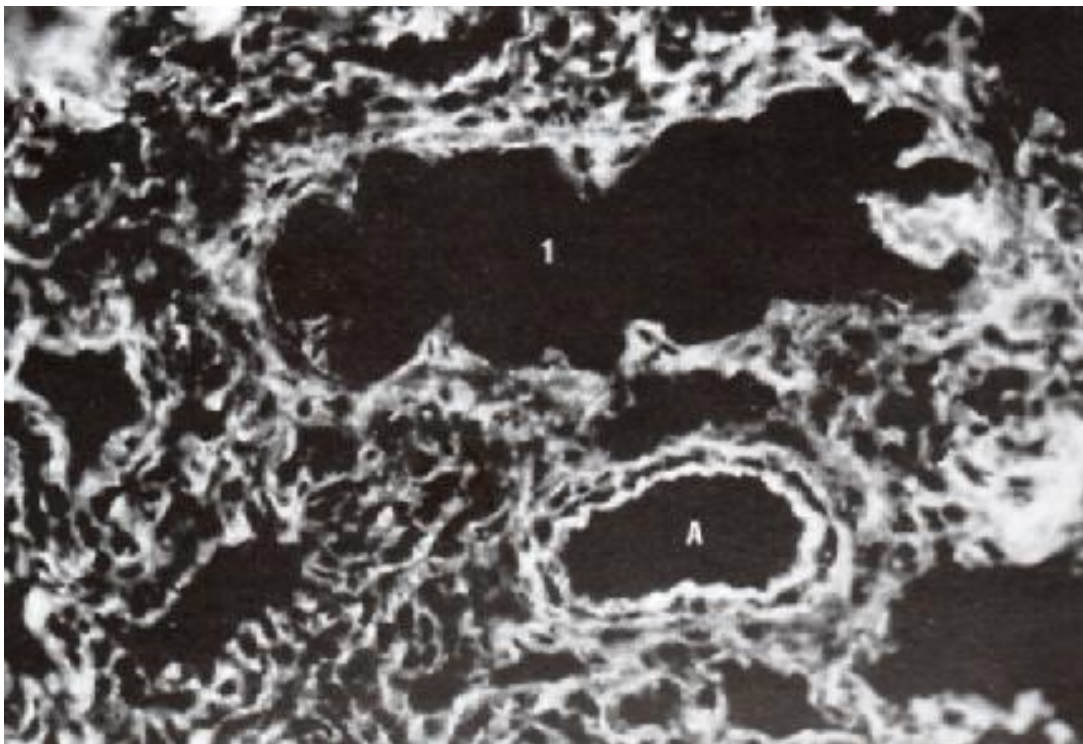
## **Μόριο διαφοροποίησης**

Στην μεγάλη αυτή ομάδα περιλαμβάνονται μόρια που παράγονται από καλά διαφοροποιημένα κύτταρα και χρησιμοποιούνται ως δείκτες διαφοροποίησης. Αφορούν συστατικά του κυτταρικού σκελετού, του εξωκυττάριου χώρου και συνδετικά μόρια, παράγονται από τις ώριμες μορφές πολλών ιστών και διαδραματίζουν λειτουργικό, δομικό και μεταβολικό ρόλο. Η παρουσία τους και η ποιότητά τους σχετίζονται όχι μόνο με τα διάφορα στάδια ανάπτυξης των οργάνων κατά την εμβρυϊκή ζωή, αλλά διατηρούνται και σε όλη την υπόλοιπη ζωή του ανθρώπου.

Το πρώτο σημαντικό μόριο της κατηγορίας αυτής είναι η Μπομπεσίνη. Πρόκειται για ένα πολυπεπτίδιο που αποτελείται από 14 αμινοξέα και όσον αφορά το αναπνευστικό σύστημα, ανιχνεύεται με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού κυρίως κατά την έβδομη εμβρυϊκή εβδομάδα. Η λειτουργία της έγκειται στην προαγωγή της ανάπτυξης των αεροφόρων οδών σύμφωνα με το διακλαδιζόμενο πρότυπο, ενώ ενέχεται πιθανώς και στην διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων σε Πνευμονοκύτταρα τύπου I και II.

Ένα ακόμη μόριο-δείκτης της κυτταρικής διαφοροποίησης κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη του πνεύμονα είναι το κολλαγόνο και κυρίως χο κολλαγόνο τύπου III. Το κολλαγόνο τύπου III ανιχνεύεται κυρίως κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης και αλληλεπιδρά με άλλα μόρια όπως η ακτίνη, η βιμεντίνη και διάφορες δεομίνες. Η ποσοτική και ποιοτική διαταραχή του κολλαγόνου τύπου III συνδέεται με δυσλειτουργία των μυοϊνοβλαστών, με αποτέλεσμα την εκδήλωση. Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας -τόσο του τύπου των ενηλίκων, όσο και του τύπου των νεογνών- καθώς και με βρογχοπνευμονική δυσπλασία.

Η φιβρονεκτίνη επίσης, ενέχεται στον σηματοδοτικό καταρράκτη των γονιδίων της οικογένειας Wnt και παίζει ρόλο στην διακλαδιζόμενη ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος, κατά το μέσο περίπου της κύησης. Διαταραχές της δομής της φιβρονεκτίνης οδηγούν σε διευρυσμένους, μη λειτουργικούς βρόγχους και σε διαταραχές της αγγειογένεσης. Παράλληλα έχει βρεθεί ότι ίσως επαναδραστηριοποιείται κατά την κυψελιδική περίοδο και συμμετέχει στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.



Οι ιντεγκρίνες είναι μια ομάδα μορίου που εντοπίζονται στην επιφάνεια των κυττάρων και αλληλεπιδρούν συνδεδεμένες με δομικά μόρια όπως οι ελαστίνες, το κολλαγόνο κλπ. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για την ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος καθώς έχει βρεθεί πως η ανάπτυξη των Πνευμονοκυττάρων τύπου II ελέγχεται σε κάποιο βαθμό και από μηχανικά ερεθίσματα Έτσι, σε πειράματα όπου χορηγήθηκαν δεσμευτικά μόρια των ιντεγκρινών, και κυρίως της ιντεγκρίνης βήτα-1 και της ιντεγκρίνης άλφα-6,

παρεμποδίστηκε τόσο η προσκόλληση όσο και ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων.

Πρέπει τέλος να αναφερθεί ο ρόλος της λαμινίνης στην ανάπτυξη των πνευμόνων. Πρόκειται για μια μεγαλομοριακή δομή που παίζει σημαντικό ρόλο στις δομές του εξωκυττάρου χώρου και κυρίως στη βασική μεμβράνη. Σε "knock out" πειράματα βρέθηκε ότι ειδικά η έλλειψη της λαμινίνης άλφα-5 οδηγεί σε ατελή σχηματισμό του σπλαχνικού υπεζωκότα και σε διαφραγματοποίηση των πνευμονικών λοβών.

### **Αυξητικοί παράγοντες**

Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται μόρια που σηματοδοτούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα μόρια αυτά έχουν σημαντική επίδραση σε όλα τα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού τόσο κατά την εμβρυϊκή οργανογένεση όσο και αργότερα, στην ωρίμανση και την ανάπτυξη αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις όπως το τραύμα.

Κυριότερος εκπρόσωπος αυτής της ομάδας είναι ο Αιμοπεταλιακής Προέλευσης Αυξητικός Παράγων (Platelet derived growth factor, PDGF). Ο παράγοντας αυτός επιδρά κατά τα όψιμα στάδια της ανάπτυξης του αναπνευστικού συστήματος. Μέσα από "knock out" πειράματα αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη των λείων μυϊκών κυττάρων των βρογχιολίων, και οι διαταραχές του οδηγούν στη δημιουργία μεγάλων και αδιαμόρφωτων κυψελιδικών ασκών, χωρίς λειτουργικότητα.

Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας είναι ο Επιδερμικός Αυξητικός Παράγων (Epidermal Growth Factor, EGF) Όσον αφορά την ανάπτυξη του πνεύμονα, σχετίζεται με την αλληλεπίδραση επιθηλίου και μεσεγχύματος, κυρίως μέσω



των στρωματικών μεταλοπρωτεασών. Η απουσία του παράγοντα αυτού οδηγεί σε υποπλαστικούς πνεύμονες με διαταραχές της ενζυμικής λειτουργίας.

Οι Ινσουλινοειδείς Αυξητικοί Παράγοντες (IGF), έχουν μια πολύ ευρεία δράση σε πλήθος οργάνων. Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος ο IGF-I ενεργοποιείται αργότερα από τον IGF-II αλλά έχουν κοινή δράση που έγκειται κυρίως στην ωρίμανση των κυψελίδων, στη δημιουργία του διαφράγματος και στην αγγειογένεση εντός του πνευμονικού παρεγχύματος.

Ένα πλήθος άλλος παραγόντων (TGF, KGF HGF) συμμετέχουν στην διαμόρφωση του αναπνευστικού συστήματος ρυθμίζοντας την κυτταρική διαφοροποίηση, την αγγειογένεση και την προγεννητική ωρίμανση του.

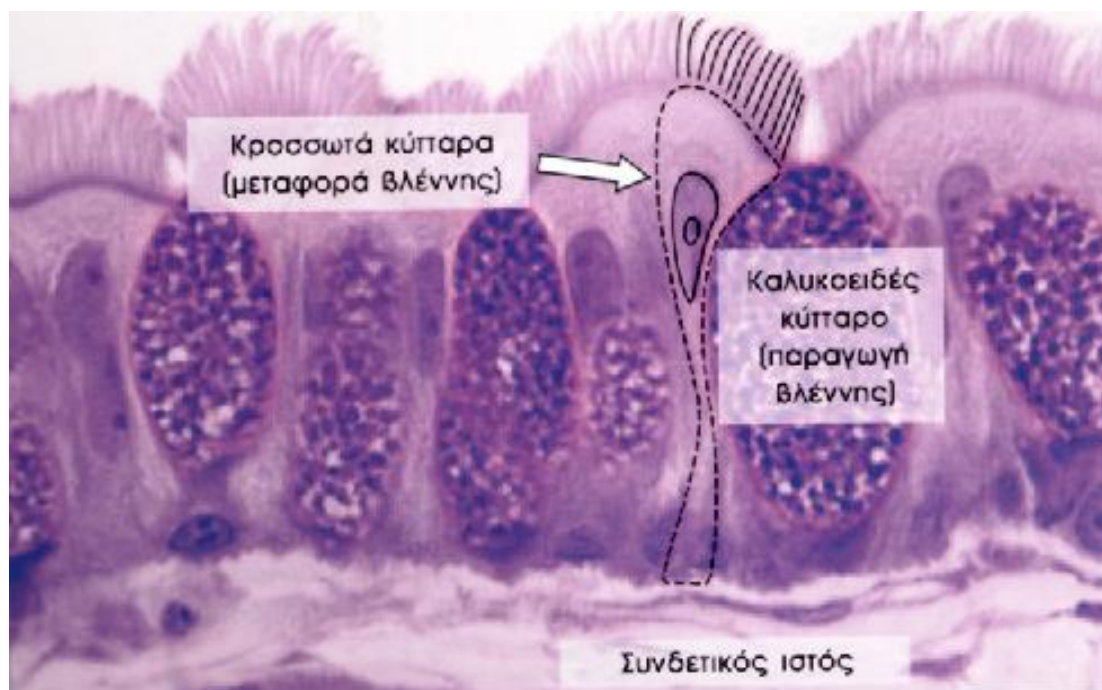
## ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

### **Αναπνευστικό επιθήλιο**

Το μεγαλύτερο μέρος της μεταφορικής μοίρας επενδύεται με κροσσωτό ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό επιθήλιο που περιέχει ένα πλούσιο πληθυσμό καλυκοειδών κυττάρων και είναι γνωστό ως αναπνευστικό επιθήλιο. Το τυπικό αναπνευστικό επιθήλιο περιέχει 8 τύπους κυττάρων (όπως φαίνεται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο). Τα κροσσωτά κυλινδρικά κύτταρα συνιστούν το μεγαλύτερο μέρος. Κάθε κύτταρο έχει περίπου 300 κροσσούς στην κορυφαία του επιφάνεια. Κάτω από τους κροσσούς, έκτος από τα βασικά σωμάτια υπάρχουν πολυάριθμα μικρά μιτοχόνδρια που παρέχουν ATP για την κίνηση των κροσσών.

Το δεύτερο σε πληθυσμό κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου είναι τα βλεννώδη καλυκοειδή κύτταρα. Η κορυφαία μοίρα αυτών των κυττάρων περιέχει σταγονίδιο βλέννης που αποτελούνται από γλυκοπρωτεΐνες. Τα υπόλοιπα κυλινδρικό κύτταρο είναι γνωστά ως κύτταρα με ψικτροειδή παρυφή. Λόγω των πολυάριθμων μικρολαχνών που έχουν στην κορυφαία τους επιφάνεια. Τα κύτταρα αυτά έχουν προσαγωγές νευρικές ίνες στις βασικές τους επιφάνειες και θεωρούνται ως αισθητικοί υποδοχείς. Τα βασικά (βραχεία) κύτταρα, είναι μικρά υποστρόγγυλα κύτταρα που στηρίζονται πάνω στο βασικό υμένα, αλλά δεν εκτείνονται μέχρι την επιφάνεια του αυλού. Αυτά τα κύτταρα θεωρούνται αναγεννητικά αρχέγονα κύτταρα που υφίστανται μιτωτική διαίρεση και στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε άλλους τύπους κυττάρων. Ο τελευταίος τύπος κυττάρου είναι τα νευροενδοκρινικά κύτταρα, τα οποία είναι παρόμοια με τα βασικά κύτταρα εκτός από το ότι περιέχουν πολυάριθμα κοκκία με διάμετρο 100-300 nm και με

ηλεκτρονιοπυκνωτικό κέντρο, ιστοχημικές μελέτες αποκαλύπτουν ότι αυτά τα κύτταρα αποτελούν ένα πληθυσμό κυττάρων του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος. Όλα τα κύτταρα του κροσσωτού ψευδοπολύστιβου κυλινδρικού επιθηλίου είναι σε επαφή με τη βασική μεμβράνη.



## Βρογχικό δένδρο

Η τραχεία διαιρείται σε 2 στελεχιαίους ή κύριους βρόγχους που εισέρχονται μέσα στους πνεύμονες στην περιοχή των πυλών. Σε κάθε πύλη, εισέρχονται επίσης αρτηρίες, ενώ εξέρχονται φλέβες και λεμφικά αγγεία. Οι δομές αυτές περιβάλλονται από πυκνό συνδετικό ιστό και σχηματίζουν μια ανατομική μονάδα που αποκαλείται πνευμονική ρίζα.

Αφού εισέλθουν μέσα στους πνεύμονες, οι κύριοι βρόγχοι διατρέχουν προς τα κάτω και έξω, δίνοντας γένεση σε 3 βρόγχους μέσα στο δεξιό πνεύμονα και 2 βρόγχους μέσα στον αριστερό πνεύμονα, καθένας από τους οποίους εξυπηρετεί έναν πνευμονικό λοβό. Αυτοί οι λοβαίοι βρόγχοι διακλαδίζονται

επανεπιλημμένα, δίνοντας γένεση σε μικρότερους βρόγχους των οποίων οι τελικοί κλάδοι ονομάζονται Βρογχιόλια. Κάθε βρογχιόλιο εισέρχεται μέσο σε ένα πνευμονικό λόβιο, όπου διακλαδίζεται και σχηματίζει 5-7 τελικά βρογχιόλια.

Τα πνευμονικά λόβια έχουν πυραμιδικό σχήμα, με την κορυφή στραμμένη προς την πύλη του πνεύμονα. Κάθε λόβιο αφορίζεται από ένα λεπτό διάφραγμα συνδετικό ιστού, που είναι σαφέστερο στο έμβρυο. Στους ενήλικες, αυτό τα διαφράγματα συχνά δεν είναι πλήρη, με αποτέλεσμα τον ατελή αφορισμό των λοβίων.

Οι κύριοι βρόγχοι έχουν γενικά την ίδια εμφάνιση με την τραχεία. Καθώς κατευθύνονται προς την αναπνευστική μοίρα, η ιστολογική οργάνωση τόσο του επιθηλίου όσο και του υποκείμενου χορίου γίνεται απλούστερη. Πρέπει να τονισθεί ότι αυτή η απλοποίηση είναι βαθμιαία. Δεν είναι δυνατόν να παρατηρηθεί απότομη μετάπτωση μεταξύ των βρόγχων και των βραχιολίων. Για το λόγο αυτό, η διαίρεση του βρογχικού δένδρου σε βρόγχους, βρογχιόλιο κτλ. είναι τεχνητή σε κάποιο βαθμό, αν και αυτή η διαίρεση έχει τόσο διδακτική όσο και πρακτική αξία.

## **Βρόγχοι**

Κάθε κύριος βρόγχος διακλαδίζεται με διχοτόμηση 9-12 φορές, με κάθε κλάδο να γίνεται προοδευτικά μικρότερος μέχρι να φτάσει σε διάμετρο περίπου 5mm. Εκτός από την οργάνωση του χόνδρου και των λείων μυϊκών δεσμίδων, ο βλεννογόμος των βρόγχων είναι δομικά όμοιος με το βλεννογόνο της τραχείας. Οι χόνδροι των βρόγχων έχουν περισσότερο ακανόνιστο σχήμα από τους χόνδρους της τραχείας. Στα ευρύτερα τμήματα των βρόγχων, οι χόνδρινοι δακτύλιοι

περικυκλώνουν τελείως τον αυλό. Καθώς μειώνεται η διάμετρος του βρόγχου. οι χόνδρινοι δακτύλιοι αντικαθίστανται από μεμονωμένες πλάκες ή νησίδια υαλοειδούς χόνδρου. Κάτω από το επιθήλιο, στο χόριο του βρόγχου, υπάρχει μια λεία μυϊκή στιβάδα που αποτελείται από διασταυρούμενες δεσμίδες ελικοειδώς διατεταγμένων λείων μυϊκών ινών. Οι δεσμίδες του λείου μυός γίνονται εμφανέστερες κοντά στην αναπνευστική ζώνη. Η συστολή αυτών των λείων μυϊκών δεσμίδων μετά θάνατον είναι αιτία της πτυχωτής εμφάνισης του βρογχικού βλεννογόνου σε ιστολογικές τομές. Το χόριο είναι πλούσιο σε ελαστικές ίνες και περιέχει άφθονους βλεννώδεις και ορώδεις αδένες των οποίων οι πόροι εκβάλλουν στον αυλό του βρόγχου. Πολυάριθμα λεμφοκύτταρα βρίσκονται τόσο μέσα στο χόριο Όσο και μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων. Στο βρογχικό δένδρο υπάρχουν επίσης λεμφοζίδια τα οποία είναι ιδιαίτερα άφθονα στα σημεία διακλάδωσης του.

## **Βρογχιόλια**

Τα βρογχιόλια είναι ενδολοβιακοί αεραγωγοί με διάμετρο 5 mm η λιγότερο. που δεν έχουν ούτε χόνδρο ούτε αδένες στο βλεννογόνο τους. Υπάρχουν μόνο διάσπαρτα καλυκοειδή κύτταρα μέσα στο επιθήλιο των αρχικών τμημάτων τους. Στο μεγαλύτερα βρογχιόλια. υπάρχει κροσσωτό ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό, το οποίο ελαττώνεται σε ύψος και πολυπλοκότητα για να γίνει μονόστιβο κυλινδρικό ή κυβοειδές στα μικρότερα τελικό βρογχιόλια. Το επιθήλιο των τελικών βρογχιολίων περιέχει επίσης τα κύτταρα Clara. Αυτά τα κύτταρα, τα οποία δεν έχουν κροσσους, διαθέτουν εκκριτικό κοκκία στην κορυφή τους και είναι γνωστό ότι εκκρίνουν πρωτεΐνες που προστατεύουν την επένδυση των βρογχιολίων έναντι οξειδωτικών ρύπων και της φλεγμονής.

Τα βρογχιόλια εμφανίζουν επίσης ειδικευμένες περιοχές που αποκαλούνται νευροεπιθηλιακά σωματίδια. Αυτά συγκροτούνται από ομάδες 60-100 κυττάρων που περιέχουν εκκρτικά κοκκία και δέχονται χολινεργικές νευρικές απολήξεις. Η λειτουργία τους είναι ατελώς κατανοητή, προφανώς όμως είναι χημειούποδοχείς που αντιδρούν σε μεταβολές της σύνθεσης των αέριων μέσα στις αεροφόρους οδούς. Φαίνεται επίσης ότι συμμετέχουν στην επανορθωτική διαδικασία της ανανέωσης των επιθήλιων των αεραγωγών μετά από βλαπτικές επιδράσεις.

Το χόριο των βρογχολίων αποτελείται κατά το μεγαλύτερο μέρος από λείες μυϊκές και ελαστικές ίνες. Οι λείοι μύες τόσο των βρόγχων όσο και των βρογχολίων, βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο του πνευμονογαστρικού νεύρου και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού ελαττώνει τη διάμετρο αυτών των δομών, ενώ η διέγερση του συμπαθητικού παράγει το αντίθετο αποτέλεσμα.

### **Αναπνευστικά βρογχιόλια**

Κάθε τελικό βρογχιόλιο υποδιαιρείται σε 2 ή περισσότερα αναπνευστικά βρογχιόλια που χρησιμεύουν ως περιοχές μετάπτωσης μεταξύ της μεταφορικής μοίρας και της αναπνευστικής μοίρας του αναπνευστικού συστήματος. Ο βλεννογόνος των αναπνευστικών βρογχολίων είναι δομικό παρόμοιος με εκείνον των τελικών βρογχολίων. εκτός από το γεγονός ότι τα τοιχώματά τους διακόπτονται από πολυάριθμες ασκοειδείς κυψελίδες, όπου λαμβάνει χώρα η ανταλλαγή των αερίων. Περιοχές των αναπνευστικών βρογχολίων επενδύονται με κροσσωτά κυβοειδή επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα Clara, αλλά στο χείλος των κυψελιδικών ανοιγμάτων το επιθήλιο των

βρογχιολίων γίνεται συνεχόμενο με το πλακώδη κύτταρα που επενδύουν τις κυψελίδες (τύπος I των κυψελιδικών κυττάρων). Προχωρώντας περιφερικότερα κατά μήκος αυτών των βρογχιολίων, οι κυψελίδες γίνονται πολυπληθέστερες και οι αποστάσεις μεταξύ τους ελαττώνονται σημαντικά. Πάντως οι κροσσοί είναι δυνατόν να απουσιάζουν σε περισσότερο απομακρυσμένες θέσεις. Λείες μυϊκές ίνες και ελαστικός συνδετικός ιστός βρίσκονται κάτω από το επιθήλιο των αναπνευστικών βρογχιολίων.

### **Κυψελιδικοί πόροι**

Προχωρώντας περιφερικότερα κατά μήκος των αναπνευστικών βρογχιολίων, ο αριθμός των κυψελιδικών ανοιγμάτων στο τοίχωμα των βρογχιολίων γίνεται όλο και μεγαλύτερος μέχρι του σημείου που το τοίχωμα να μην περιλαμβάνει τίποτε άλλο. Τότε ο σωλήνας αποκαλείται κυψελιδικός πόρος. Τόσο οι κυψελιδικοί πόροι όσο και οι κυψελίδες επενδύονται με εξαιρετικό επίπεδα πλακώδη κυψελιδικά κύτταρα. Στο χόριο που περιβάλλει την παρυφή του ανοίγματος των κυψελίδων υπάρχει ένα δίκτυο λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτές οι λείες μυϊκές δεσμίδες, υπό μορφή σφιγκτήρα, φαίνονται σαν κομβίο μεταξύ των παρακείμενων κυψελίδων. Οι λείες μυϊκές δεσμίδες εξαφανίζονται στα περιφερικότερα άκρα των κυψελιδικών πόρων. Πολυάριθμες ελαστικές και κολλαγόνες ίνες παρέχουν το μόνο στήριγμα για τον πόρο και τις κυψελίδες του.

Οι κυψελιδικοί πόροι εκβάλλουν σε κολποειδείς χώρους που επικοινωνούν με τους κυψελιδικούς σάκους. Δύο ή περισσότεροι κυψελιδικοί σάκοι δημιουργούνται από κάθε κολποειδή χώρο. Ελαστικές και δικτυωτές ίνες σχηματίζουν ένα σύνθετο δίκτυο που περικυκλώνει τα ανοίγματα των

κολποειδών χώρων, των κυψελιδικών σάκων και των κυψελίδων. Οι ελαστικές ίνες επιτρέπουν στις κυψελίδες να διατείνονται κατά την εισπνοή και να συστέλλονται παθητικά κάτω την εκπνοή. Οι δικτυωτές ίνες χρησιμεύουν ως στήριγμα που εμποδίζει την υπερδιάταση και τη βλάβη στα ευαίσθητα τριχοειδή και τα λεπτά κυψελιδικά διαφράγματα.

## **Κυψελίδες**

Οι κυψελίδες είναι σακοειδείς εκκολπώματα των αναπνευστικών βρογχιολίων, των κυψελιδικών πόρων και των κυψελιδικών σάκων. Στις κυψελίδες οφείλεται η σπογγώδης δομή των πνευμόνων. Δομικά, οι κυψελίδες μοιάζουν με μικρούς θυλάκους που είναι ανοικτοί στη μια πλευρά, όπως η κηρύθρα του μελιού σε μια κυψέλη. Μέσα σε αυτές τις κυπελλοειδείς δομές, γίνεται η ανταλλαγή  $O_2$  και  $CO_2$  μεταξύ του αέρα και του αίματος. Η δομή του κυψελιδικού τοιχώματος είναι εξειδικευμένη ώστε να ενισχύει τη διάχυση μεταξύ του εξωτερικού και του εσωτερικού περιβάλλοντος. Γενικά, κάθε τοίχωμα βρίσκεται μεταξύ 2 γειτονικών κυψελίδων και επομένως αποκαλείται μεσοκυψελιδικό διάφραγμα ή τοίχωμα. Τα τριχοειδή και ο συνδετικός ιστός αποτελούν το διάμεσο χώρο. Μέσο στο διάμεσο χώρο του μεσοκυψελικού διαφράγματος υπάρχει το πλουσιότερο δίκτυο τριχοειδών του σώματος.

Ο αέρας των κυψελίδων χωρίζεται από το τριχοειδικό αίμα με 3 συνιστώσες που αναφέρονται συλλογικά ως φραγμός αίματος-αέρα. Αυτές είναι 1) η επιφανειακή επένδυση και το κυτταρόπλασμα των κυψελιδικών κυττάρων. 2) οι συγχωνευμένοι βασικοί υμένες των κυψελιδικών και ενδοθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται πολύ πλησίον μεταξύ τους και 3) το κυτταρόπλασμα των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το



συνολικό πάχος αυτών των στιβάδων κυμαίνεται από 0.1 μέχρι 1.5  $\mu\text{m}$ . Μέσα στο μεσοκυψελιδικό διάφραγμα, τα αναστομούμενα πνευμονικά τριχοειδή υποστηρίζονται από ένα δίκτυο δικτυωτών και ελαστικών ινών. Αυτές οι ίνες, οι οποίες είναι διατεταγμένες με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτρέπουν τη διάσταση και τη συστολή του μεσοκυψελιδικού διαφράγματος, αποτελούν το κύριο μέσο δομικής στήριξης των κυψελίδων. Η βασική μεμβράνη, τα λευκοκύτταρα, τα μακροφάγα και οι ινοβλάστες μπορούν επίσης να παρατηρηθούν στο διάμεσο χώρο των διαφραγμάτων. Η σύντηξη των δύο βασικών υμένων που παράγονται από τα ενδοθηλιακό και τα επιθηλιακά (κυψελιδικά) κύτταρα του μεσοκυψελιδικού διαφράγματος, σχηματίζουν τη βασική μεμβράνη.

Το οξυγόνο ( $\text{O}_2$ ) από τον κυψελιδικό σέρα πέρνα μέσα στο αίμα του τριχοειδούς, διάμεσου του φραγμού αίματος-αέρα. Το  $\text{O}_2$  διαχέεται κατά την αντίθετη κατεύθυνση. Η απελευθέρωση του  $\text{O}_2$  από το  $\text{H}_2\text{O}_3$  καταλύεται από το ένζυμο καρβονική ανυδράση που υπάρχει στα ερυθροκύτταρα. Τα 300 περίπου εκατομμύρια των κυψελίδων στους πνεύμονες αυξάνουν σημαντικά την εσωτερική επιφάνεια ανταλλαγής αέριων, η οποία έχει υπολογισθεί ότι είναι κατά προσέγγιση.

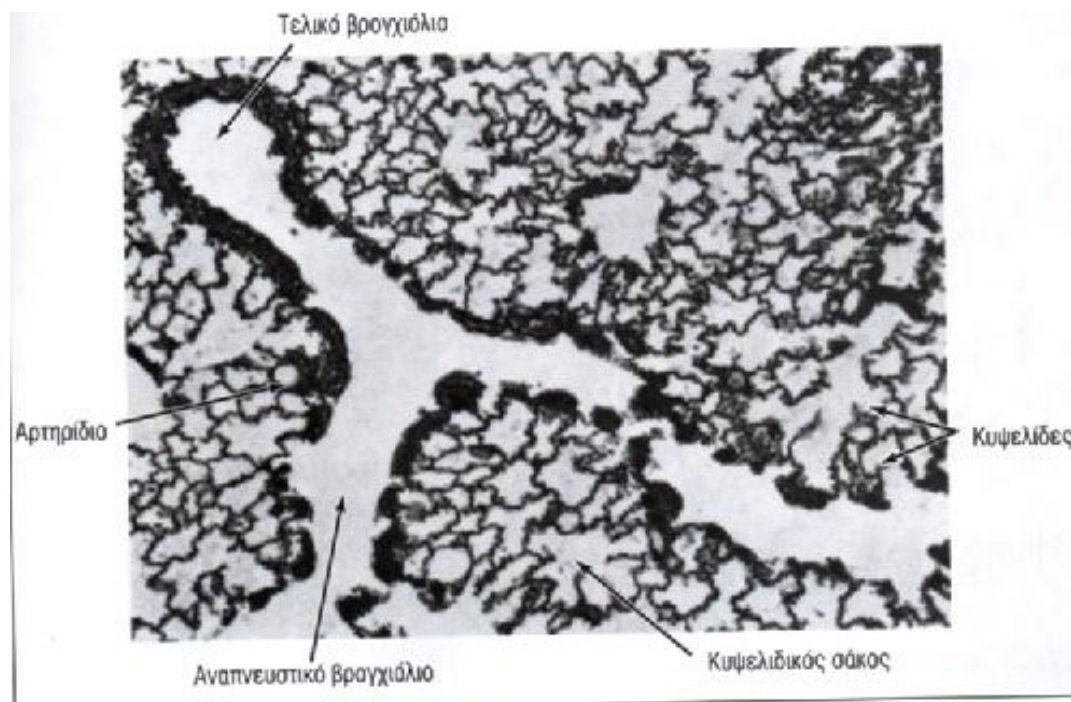
Το ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών είναι εξαιρετικό λεπτά και μπορεί εύκολα να γίνει σύγκυση μεταξύ αυτών και των επιθηλιακών κυττάρων τύπου I των κυψελίδων. Η ενδοθηλιακή επένδυση των τριχοειδών είναι συνεχής και όχι θυριδωτή. Η συσσώρευση των πυρήνων και άλλων οργανιδίων σε ορισμένες θέσεις, «επίτρεπε» στις υπόλοιπες περιοχές να γίνονται πολύ λεπτές, πράγμα που αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ανταλλαγής των αέριων. Το εμφανέστερο χαρακτηριστικό γνώρισμα του κυτταροπλάσματος στο πεπλατυσμένα τμήματα του κυττάρου, είναι η παρουσία άφθονων πινοκυτταρικών κυστιδίων.

Τα κύτταρα τύπου I, ή πλακώδη κυψελιδικά κύτταρα είναι επίπεδα κύτταρο που επενδύουν τις κυψελιδικές επιφάνειες. Τα κύτταρα τύπου I αποτελούν το 97% των κυψελιδικών επιφανειών (το κύτταρα τύπου II αποτελούν το υπόλοιπο 3%).

Το κυτταρόπλασμα στην λεπτή περιοχή περιέχει άφθονο πινοκυτταρικά κυστίδια, που πιθανόν παίζουν κάποιο ρόλο στην ανακύκλωση της πνευμονικής αστικής ουσίας και στην απομάκρυνση μικρών σωματιδιακών ρύπων από την εξωτερική επιφάνεια. Εκτός από το δεσμοσώματα. όλο τα τύπου I επιθηλιακό κύτταρα έχουν αποφρακτικές συνάψεις που εμποδίζουν τη διαφυγή ιστικού υγρού μέσα στους αεροφόρους χώρους των κυψελίδων. Ο κύριος ρόλος αυτών των κυττάρων είναι να εξασφαλίζουν ένα φραγμό ελάχιστου πάχους που είναι εύκολα διαπερατός από τα αέριο.

Το κύτταρο τύπου II είναι διεσπαρμένα μεταξύ των κυψελιδικών κυττάρων τύπου I με τα οποία σχηματίζουν αποφρακτικές συνόψεις καθώς και συνόψεις δεσμοσωμάτων. Τα κύτταρα τύπου II είναι υποστρόγγυλα κύτταρα και συνήθως αποτελούν ομάδες 2 ή 3 κυττάρων κατά μήκος της κυψελιδικής επιφάνειας, όταν σημείο όπου τα κυψελιδικό τοιχώματα ενώνονται και σχηματίζουν γωνίες. Τα κύτταρο αυτά, τα οποία στηρίζονται πάνω στη βασική μεμβράνη, είναι μέρος του επιθηλίου, με την ίδια προέλευση όπως τα κύτταρο τύπου I που επενδύουν τα κυψελιδικα τοιχώματα. Τα κύτταρα τύπου II υφίστανται μιτωτική διαίρεση προκειμένου να αντικαταστήσουν το δικό τους πληθυσμό καθώς και τον πληθυσμό των κυττάρων τύπου I. Σε ιστολογικές τομές τα κύτταρα τύπου II εμφανίζουν κυτταρόπλασμα με χαρακτηριστική κυστική ή αφρώδη όψη. Αυτά τα κυστίδια οφείλονται στην παρουσία πεταλιωδών σωματίων, το οποία διατηρούνται και είναι εμφανή σε ιστούς που έχουν παρασκευαστεί για ηλεκτρονική μικροσκόπηση. Τα πεταλιώδη σωματία έχουν διάμετρο 1-2  $\mu\text{m}$  κατά μέσο όρο και

περιέχουν συγκεντρικό ή παράλληλα πετάλια αφοριζόμενα από μεμβρανώδη μονάδα. Ιστοχημικές μελέτες δείχνουν ότι αυτό τα σωματία, τα οποία περιέχουν φωσφολιπίδια, γλυκοζαμινογλυκάνες και πρωτεΐνες συντίθενται συνεχώς και απελευθερώνονται στις κορυφαίες επιφάνειες των κυττάρων. Τα πεταλιώδη σωματία δίνουν γένεση σε ένα υλικό που απλώνεται πάνω στις κυψελιδικές επιφάνειες, και δημιουργεί ένα εξωκυττάριο κυψελιδικό επικάλυμμα, την πνευμονική επιφανειοδραστική ουσία, η οποία ελαττώνει την επιφανειακή τάση των κυψελίδων.



Η στιβάδα της πνευμονικής επιφανειοδραστικής ουσίας αποτελείται από μια υποεπιφανειακή υδαρή πρωτεϊνούχο φάση που καλύπτεται με ένα μονομοριακό φωσφολιπιδικό λεπτό στρώμα αποτελούμενο κυρίως από διπαλμιτική φωσφατιδυλοχολίνη και φωσφατιδυλογλυκερόλη. Η πνευμονική επιφανειοδραστική ουσία περιέχει επίσης αρκετούς τύπους πρωτεϊνών. Η επιφανειοδραστική ουσία υπηρετεί πολλές μείζονος σπουδαιότητας λειτουργίες στην οικονομία του πνεύμονα, πρωταρχικό όμως συμβάλλει στην ελάττωση της

επιφανειακής τόνσης των κυψελιδικών κυττάρων. Η ελάττωση της επιφανειακής τάσης έχει την έννοια ότι χρειάζεται λιγότερο εισπνευστική δύναμη για την πλήρωση των κυψελίδων, και έτσι με τον τρόπο αυτό μειώνεται το έργο που πρέπει να δαπανηθεί για την αναπνοή. Επιπλέον, χωρίς την επιφανειοδραστική ουσία, οι κυψελίδες θα έτειναν σε σύμπτωση κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, η επιφανειοδραστική ουσία εμφανίζεται τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και συμπίπτει με την εμφάνιση των πεταλιωδών σωματίων στα κύτταρα τύπου II.

Η στιβάδα της επιφανειοδραστικής ουσίας δεν είναι στατικά άλλα βρίσκεται σε συνεχή ανανέωση. Οι λιποπρωτεΐνες απομακρύνονται βαθμιαία από την επιφάνεια από τα πινοκυτταρικό κυστίδιο των πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων, καθώς και με τη όραση μακροφάγων και των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II. Το υγρά που επαλείφουν τις κυψελίδες απομακρύνονται επίσης μέσω των μεταφορικών αναπνευστικών αγωγών, ως αποτέλεσμα της κίνησης των κροσσών. Καθώς οι εκκρίσεις περνούν προς το πάνω διαμέσου των αεροφόρων οδών, αυτές αναμειγνύονται με την βλέννη των βρόγχων σχηματίζοντας το βρογχοκυψελιδικό υγρό, το οποίο βοηθάει στην απομάκρυνση των σωματιδιακών και επιβλαβών στοιχείων του εισπνεόμενου αέρα. Το βρογχοκυψελιδικό υγρό περιέχει αρκετά λυτικά ένζυμα (πχ λυσοζύμη, κολλαγενάση, β-γλυκουρονιδάση) τα οποία προέρχονται μάλλον από τα μικροφάγα των κυψελίδων.

### **Μακροφάγα των πνευμόνων**

Τα μακροφάγα των κυψελίδων αποκαλούνται επίσης κύτταρα κωνιορτού, βρίσκονται στο εσωτερικό του μεσοκυψελιδικού διαφράγματος και συχνά παρατηρούνται πάνω

στην επικράναιο της κυψελίδας. Πολυάριθμα μακροφάγα. "φορτωμένα" με σκόνη και άνθρακα στο συνδετικό ιστό γύρω από μείζονα αγγεία ή στον υπεζωκότα. Αντιπροσωπεύουν προφανώς κύτταρα που δεν έχουν ποτέ περάσει διαμέσου της επιθηλιακής επένδυσης. Τα φαγοκυτταρωμένα υπολείμματα μέσα στα κύτταρα αυτά πιθανότατα πέρασαν από τον κυψελιδικό αυλό στο διάμεσο χώρο μέσω της πινοκυτταρικής δράσης των κυψελιδικών κυττάρων τύπου I. Το μακροφάγα των κυψελίδων, τα οποία καθαρίζουν "όπως τα όρνιο τα πτώματα" την εξωτερική επιφάνεια του επιθήλιου και βρίσκονται μέσο στη στιβάδα της επιφανειοδραστικής ουσίας, μεταφέρονται στο φάρυγγα όπου καταπίνονται.

### **Κυψελιδικοί πόροι**

Το μεσοκυψελιδικό διάφραγμα περιέχει πόρους. 10-15  $\mu\text{m}$  σε διάμετρο, που συνδέουν παρακείμενες κυψελίδες. Αυτοί οι πόροι εξισορροπούν την πίεση μέσα στις κυψελίδες και προάγουν την παράπλευρη κυκλοφορία του αέρα όταν ένα βρογχιόλιο έχει αποφραχθεί.

### **Αναγέννηση της κυψελιδικής επένδυσης**

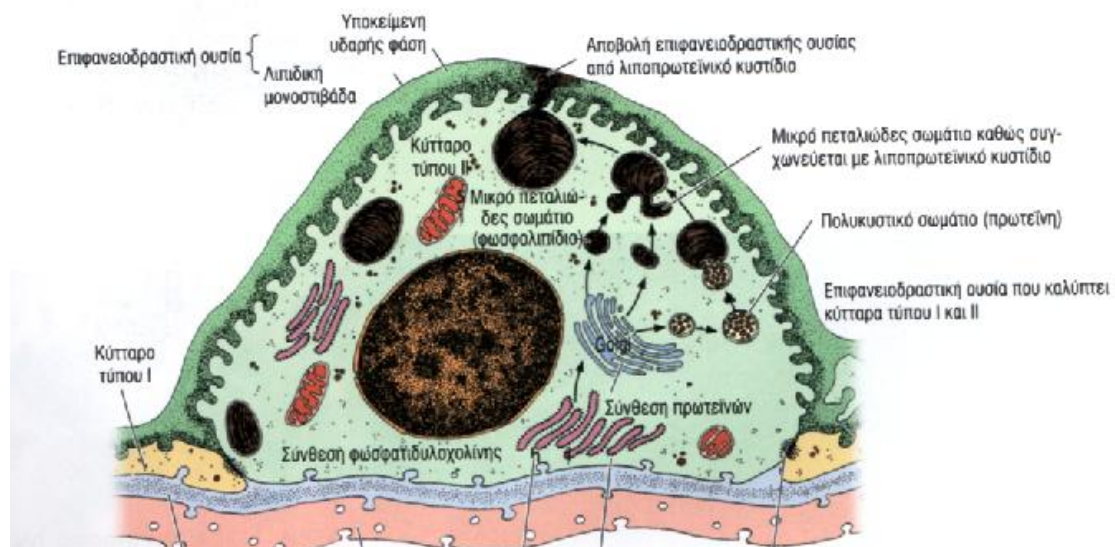
Η εισπνοή του  $\text{NO}_2$  καταστρέφει τα περισσότερα κύτταρα που επενδύουν τις κυψελίδες (κύτταρα τύπου I και II). Η δράση της ένωσης αυτής η άλλων τοξικών ουσιών με το ίδιο αποτέλεσμα ακολουθείται από μια αύξηση της μιτωτικής δραστηριότητας των κυττάρων τύπου II που εναπομένουν. Ο φυσιολογικός ρυθμός πολλαπλασιασμού των κυττάρων τύπου II υπολογίζεται ότι είναι 1% ημερησίως και έχει ως αποτέλεσμα μια συνεχή ανανέωση του πληθυσμού τόσο των κυττάρων τύπου II όσον και των κυττάρων τύπου I.

## **Πνευμονικά αιμοφόρα αγγεία**

Η κυκλοφορία στους πνεύμονες περιλαμβάνει τόσο τα τροχοφόρα (συστηματικά) αγγεία όσο και το λειτουργικά (πνευμονικά) αγγεία. Οι πνευμονικές αρτηρίες και φλέβες αντιπροσωπεύουν τη λειτουργική κυκλοφορία. Οι πνευμονικές αρτηρίες είναι λεπτοτοιχωματικές λόγω των χαμηλών πιέσεων που επικρατούν στην πνευμονική κυκλοφορία. Μέσα στους πνεύμονες, η πνευμονική αρτηρία διακλαδίζεται και συνοδεύει το βρογχικό δένδρο. Οι κλάδοι της περιβάλλονται από τον εξωτερικό χιτώνα των βρόγχων και των βρογχιολίων. Στο επίπεδο του κυψελιδικού πόρου, οι κλάδοι αυτής της αρτηρίας σχηματίζουν ένα τριχοειδικό δίκτυο μέσο στο μεσοκυψελιδικό διάφραγμα και σε στενή επαφή με το επιθήλιο των κυψελίδων, Ο πνεύμονας έχει το καλύτερα αναπτυγμένο δίκτυο τριχοειδών του σώματος, με τριχοειδή μεταξύ όλων των κυψελίδων συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που υπάρχουν στα αναπνευστικά βραχιόλια.

Φλεβίδια που έχουν την αρχή τους στο τριχοειδικό δίκτυο εντοπίζονται μονήρη μέσα στο παρέγχυμα, κάπως απομακρυσμένα από τις αεροφόρες οδούς. Υποστηρίζονται από μια λεπτή επικάλυψη συνδετικού ιστού και εισέρχονται από μεσολόβια διαφράγματα. Αφού οι φλέβες εγκαταλείπουν ένα λόβιο, ακολουθούν το βρογχικό δένδρο προς την πύλη.

Τα τροφοφόρα αγγεία ακολουθούν το βρογχικό δένδρο και διανέμουν αίμα στο μεγαλύτερο μέρος του πνεύμονα μέχρι τα αναπνευστικά βραχιόλια. Στο σημείο αυτό αναστομώνονται με μικρούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας.



## Πνευμονικά λεμφικά αγγεία

Τα λεμφικά αγγεία ακολουθούν τους βρόγχους και τα πνευμονικά αγγεία. Επίσης βρίσκονται μέσα στα μεσολόβια διαφράγματα και παροχετεύουν όλα τη λέμφο σε λεμφαδένες της περιοχής των πυλών. Αυτό το δίκτυο λεμφαγγείων αποκαλείται εν τω βάθει δίκτυο σε αντιδιαστολή προς το επιπολής δίκτυο το οποίο περιλαμβάνει τα λεμφικά αγγεία του σπλαγχνικού πετάλου του υπεζωκότα. Τα λεμφικά αγγεία του επιπολής δικτύου αποχετεύονται προς τις πύλες. Αυτά είτε ακολουθούν όλο το μήκος του υπεζωκότα η διαπερνούν τον πνευμονικά ιστό μέσω των μεσολόβιων διαφραγμάτων.

Λεμφικά αγγεία δεν βρίσκονται στις τελικές μοίρες του βρογχικού δένδρου Λ πέρα από τους κυψελιδικούς πόρους.

## Νεύρα

Τόσο παρασυμπαθητικές όσο και συμπαθητικές απαγωγές νευρικές ίνες νερώνουν τους πνεύμονες. Επίσης υπάρχουν γενικές σπλαγχνικές προσαγωγές ίνες. που μεταφέρουν ασαφώς

εντοπιζόμενες αισθήσεις πόνου. Τα περισσότερα νεύρα βρίσκονται στο συνδετικό ιστό που περιβάλλει τις μεγαλύτερες αεροφόρες οδούς.

## **Υπεζωκότας**

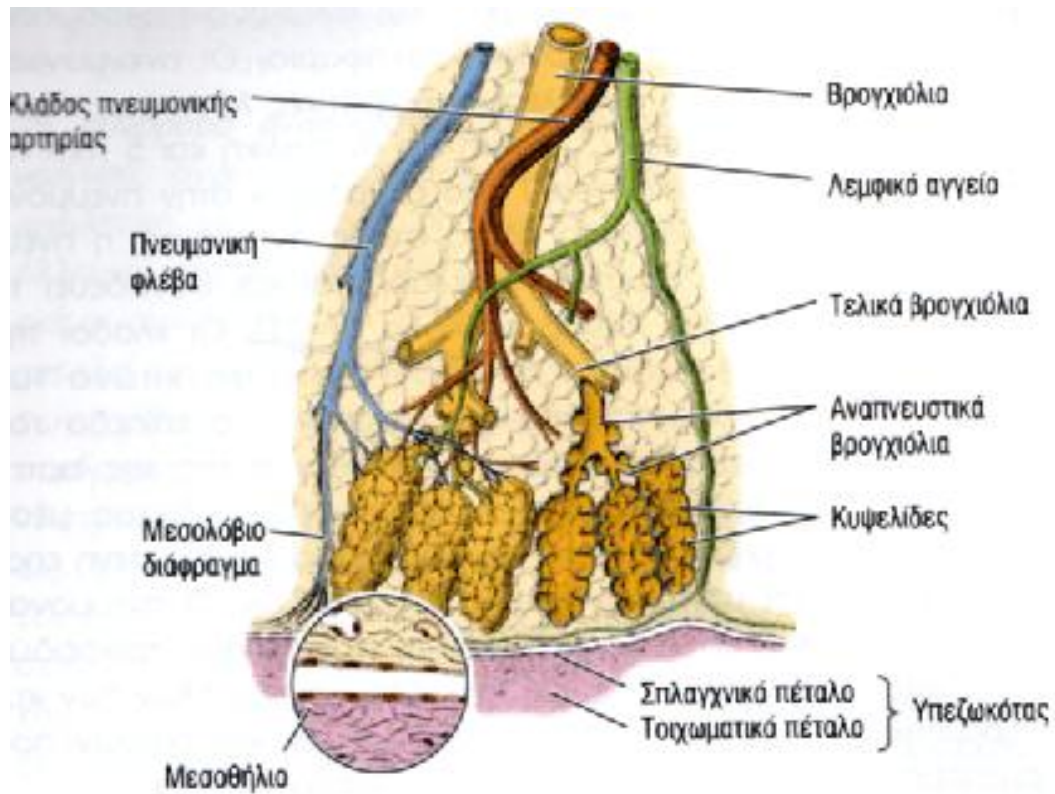
Ο υπεζωκότας είναι ο ορογόνος υμένας που καλύπτει τον πνεύμονα. Συνίσταται από 2 πέταλα, το τοιχωματικό και το σπλαγχνικό, που συνέχονται μεταξύ τους στην περιοχή των πυλών. Και οι δύο υμένες αποτελούνται από μεσοθηλιακά κύτταρα που στηρίζονται πάνω σε μια λεπτή στιβάδα συνδετικού ιστού που περιέχει κολλαγόνες και ελαστικές ίνες. Οι ελαστικές ίνες του σπλαγχνικού πέταλου του υπεζωκότα συνέχονται με εκείνες του πνευμονικού παρεγχύματος.

Το τοιχωματικό και το σπλαγχνικό πέταλο αφορίζουν μια κοιλότητα που επενδύεται τελείως από πλακώδη μεσοθηλιακά κύτταρα. Κάτω από Φυσιολογικές συνθήκες, αυτή η υπεζωκοτική κοιλότητα περιέχει μόνο ένα λεπτό στρώμα υγρού που ενεργεί ως λιπαντικό, και διευκολύνει τη διολίσθηση της μιας επιφάνειας πάνω στην άλλη κατά τις αναπνευστικές κινήσεις.

Σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, η υπεζωκοτική κοιλότητα μετατρέπεται σε μια πραγματική κοιλότητα και περιέχει υγρό ή σέρα. Τα τοιχώματα της υπεζωκοτικής κοιλότητας όπως όλων των ορογόνων κοιλοτήτων (περιτοναϊκή και περικαρδιακή) είναι πολύ διαπερατά στο νερό και σε άλλες ουσίες. Εκεί οφείλεται η μεγάλη συχνότητα συλλογής υγρού (πλευρικό εξίδρωμα) μέσα στην κοιλότητα αυτή σε παθολογικές καταστάσεις. Αυτό το υγρό προέρχεται από το πλάσμα του αίματος μέσω εξίδρωσης. Αντιστρόφως, κάτω από ορισμένες



συνθήκες, υγρά ή αέρια μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα μπορούν να απορροφηθούν ταχέως.



## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

### Πνευμονική Κυκλοφορία. Δομή και λειτουργία

Για την επιτέλεση της βασικής λειτουργίας της αναπνοής, που είναι η ανταλλαγή των αερίων ( $O_2$  και  $CO_2$ ) στους πνεύμονες, απαιτείται και η καλή λειτουργία της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η ανταλλαγή των αερίων στους πνεύμονες επιτυγχάνεται από την έμμεση επαφή του αίματος της πνευμονικής κυκλοφορίας με τον αέρα των κυψελίδων, μέσω της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης.

Η πνευμονική κυκλοφορία αρχίζει από την ομώνυμη βαλβίδα της δεξιάς κοιλίας και καταλήγει στα στόμια των πνευμονικών φλεβών, που ευρίσκονται στο τοίχωμα του αριστερού κόλπου. Αποτελείται από το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας, τις δυο (δεξιά και αριστερά) κύριες πνευμονικές αρτηρίες με τις λοβαίες υποδιαίρέσεις τους, τις ενδοπνευμονικές αρτηρίες, τα τριχοειδή, τα φλεβίδια και τις πνευμονικές φλέβες. Οι κλάδοι της πνευμονικής αρτηρίας διακλαδίζονται όπως το σύστημα των αεραγωγών, τους οποίους συνοδεύουν μέχρι τα τελικά βρογχιόλια. Πέραν των τελικών βρογχιολίων διακλαδίζονται στο σύστημα των τριχοειδών αγγείων, τα οποία περιβάλλουν τις κυψελίδες. Οι κλάδοι της πνευμονικής αρτηρίας μαζί με τις διακλαδώσεις των λεμφαγγείων και του βρογχικού δένδρου ευρίσκονται εντός του αυτού δικτύου εκ συνδετικού ιστού. Οι διακλαδώσεις του δικτύου της πνευμονικής αρτηρίας στο επίπεδο των λοβιδίων είναι τετραπλάσιες από εκείνες του βρογχικού δένδρου, πράγμα που σημαίνει, ότι πολύ μεγάλος αριθμός διακλαδώσεων του αγγειακού δικτύου ευρίσκεται πλησίον των παρακείμενων κυψελίδων.

Το βασικό τμήμα της πνευμονικής κυκλοφορίας, με το οποίο επιτελείται η ανταλλαγή των αερίων στους πνεύμονες, είναι εκείνο των τριχοειδών των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Φυσιολογικά σε κάθε χρονική στιγμή, στα κυψελιδικά τριχοειδή περιέχονται 75-100ml αίματος. Τα αγγεία αυτά εύκολα διατείνονται και μπορεί να διέλθουν από αυτά σε ένα λεπτό μέχρι 30 L αίματος, χωρίς να αυξηθεί πολύ η πίεση σ' αυτά. Τα κυψελιδικά τριχοειδή έχουν μεγάλη επιφάνεια, περίπου 50m<sup>2</sup>, δηλαδή 30 φορές την επιφάνεια του σώματος. Η μεγάλη επιφάνεια των τριχοειδών αγγείων των κυψελίδων διευκολύνει την ανταλλαγή των αερίων.

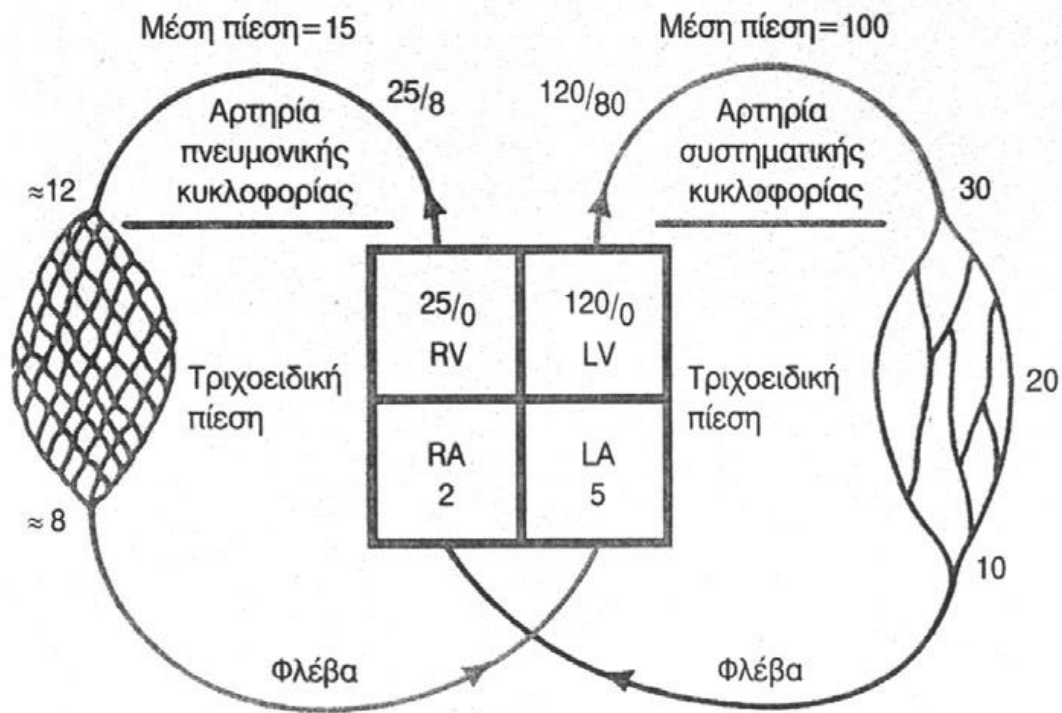
Η πνευμονική κυκλοφορία, εκτός από την ανταλλαγή των αερίων στους πνεύμονες, συμβάλλει και σε άλλες λειτουργίες, όπως: 1) στην αποθήκευση αίματος και στην προσαρμογή της παροχής της δεξιάς κοιλίας προς την παροχή της αριστεράς κοιλίας, 2) στην ανταλλαγή ύδατος και πρωτεϊνών, 3) στην κάθαρση του αίματος από διάφορα σωματίδια, 4) στην απελευθέρωση ή στο βιολογικό μετασχηματισμό χημικών ουσιών, 5) στην ινωδόλυση και σε άλλες λειτουργίες που σχετίζονται με διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος, 6) στους μηχανισμούς άμυνας του πνεύμονος και στην παροχή ουσιών για την παραγωγή της επιφανειοδραστικής ουσίας των κυψελίδων (surfactant) και 7) στην άμεση απορρόφηση του υγρού από τους πνεύμονες αμέσως μετά την γέννηση ή επί πνιγμού ή επί εγχύσεως υγρού εντός των πνευμόνων για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς λόγους. Η παροχή της δεξιάς κοιλίας φυσιολογικά είναι ολίγον μικρότερη από την παροχή της αριστεράς κοιλίας. Αυτό οφείλεται στην παράκαμψη της δεξιάς κοιλίας από τις βρογχικές φλέβες, τις θεβεσιανές φλέβες και τις υπεζωκοτικές φλέβες. Οι λειτουργίες λοιπόν της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι πολλές και σημαντικές, αλλά θα

αναφερθούν περισσότερο λεπτομερώς εκείνες που έχουν σχέση με την ανταλλαγή των αερίων.

### **Οι πιέσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας**

Τέσσερις διαφορετικές πιέσεις, μπορούν να μετρηθούν στην πνευμονική κυκλοφορία και αυτές είναι: 1) Η ενδαγγειακή πίεση (intravascular pressure), η οποία παριστά την πραγματική πίεση του αίματος εντός του αυλού του αγγείου σε κάθε σημείο της πνευμονικής κυκλοφορίας και σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση. 2) Η διατοιχωματική πίεση (transmural pressure), δηλαδή η διαφορά μεταξύ της ενδαγγειακής πίεσεως και της πίεσεως των ιστών γύρω από το συγκεκριμένο αγγείο. Η πίεση αυτή προκαλεί τη διάταση του αγγείου. Η πίεση που ασκείται γύρω από τις πνευμονικές αρτηρίες και φλέβες, είναι περίπου ίση με την ενδοϋπεζωκοτική πίεση. Η πίεση γύρω από τα πνευμονικά τριχοειδή είναι περίπου ίση με την κυψελιδική πίεση. Η πίεση γύρω από τα μικρά αγγεία (αρτηριόλια, φλεβίδια), κυμαίνεται μεταξύ ενδοϋπεζωκοτικής και κυψελιδικής πίεσεως. 3) Η αγωγός ή οδηγός πίεση (driving pressure), η οποία αποτελεί τη διαφορά πίεσεως μεταξύ ενός σημείου εντός ενός αγγείου και ενός άλλου σημείου εντός του αυτού αγγείου και με σειρά προς τη φορά της ροής του αίματος από το πρώτο σημείο προς το δεύτερο. Η πίεση αυτή είναι υπεύθυνη για την υπερνίκηση των αντιστάσεων τριβής και την εξασφάλιση της ροής του αίματος μεταξύ των δυο αυτών σημείων και 4) Η πίεση ενσφηνώσεως (wedge pressure), η οποία μετράται όταν ο ειδικός καθετήρας ενσφηνώνεται σε μικρούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας. Η πίεση αυτή αντανακλά περισσότερο την πίεση στον αριστερό κόλπο και όχι την πίεση των πνευμονικών τριχοειδών.

Οι ενδαγγειακές πιέσεις: Οι ενδαγγειακές πιέσεις κατά μήκος της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι αρκετά χαμηλές σε σύγκριση με τις πιέσεις της συστηματικής κυκλοφορίας. Οι πιέσεις της πνευμονικής αρτηρίας σε φυσιολογικά άτομα είναι: 25mmHg περίπου η συστολική, 8mmHg η διαστολική και 15mmHg η μέση πίεση. Η μέση αρτηριακή πίεση στη συστηματική κυκλοφορία σε φυσιολογικά άτομα είναι περίπου 100mmHg, δηλαδή 6 φορές μεγαλύτερη από τη μέση πίεση της πνευμονικής κυκλοφορίας. Αντίθετα, οι πιέσεις στο δεξιό και στον αριστερό κόλπο δεν διαφέρουν πολύ και είναι 2 και 5mmHg αντίστοιχα. Οι διαφορές λοιπόν των πιέσεων από την αρχή μέχρι το τέλος της πνευμονικής και της συστηματικής κυκλοφορίας θα είναι περίπου  $(15-5) = 10\text{mmHg}$  και  $(100-2) = 98\text{mmHg}$  αντίστοιχα. Η μεγάλη διαφορά των πιέσεων μεταξύ πνευμονικής και συστηματικής κυκλοφορίας έχει ως συνέπεια τη μεγάλη διαφορά στη δομή του τοιχώματος των αγγείων και των δυο κυκλοφορικών συστημάτων. Το τοίχωμα της πνευμονικής αρτηρίας και των διακλαδώσεών της είναι λεπτό και περιέχει σχετικά λίγο ελαστικό ιστό και λίγες λείες μυϊκές ίνες, ενώ αντίθετα τα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας έχουν παχύ τοίχωμα, τα δε αρτηριόλια έχουν άφθονες λείες μυϊκές ίνες.



Πράγματι, το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας ομοιάζει, ως προς το τοίχωμα, περισσότερο με τις φλέβες της συστηματικής κυκλοφορίας. Επίσης είναι δύσκολη η διάκριση, μικροσκοπικά, μεταξύ μικρών κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας και των πνευμονικών φλεβών καθότι και τα δυο είδη αγγείων έχουν λεπτό τοίχωμα, επειδή υφίστανται την επίδραση χαμηλών πιέσεων. Σε φυσιολογικούς πνεύμονες υπάρχουν δυο εξαιρέσεις ως προς το πάχος των αγγείων της πνευμονικής και της συστηματικής κυκλοφορίας. Η μια εξαίρεση αφορά στα έμβρυα, στα οποία η πνευμονική αρτηρία συνδέεται με την αορτή, μέσω του ανοικτού αρτηριακού ή βοταλλείου πόρου και έτσι η πνευμονική αρτηρία υφίσταται την επίδραση των υψηλών πιέσεων της συστηματικής κυκλοφορίας. Άλλη εξαίρεση είναι εκείνη που αναφέρεται σε άτομα που ζουν παρατεταμένα σε μεγάλο υψόμετρο. Στα άτομα αυτά, η πίεση στην πνευμονική αρτηρία αυξάνει δια της αγγειοσυσπάσεως που προκαλεί η παρατεταμένη κυψελιδική υποξία. Η συνέπεια της αυξημένης

πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία είναι η αύξηση των λείων μυϊκών ινών και του πάχους του τοιχώματος του αγγείου. Επίσης, αύξηση της μυϊκής στοιβάδος της πνευμονικής αρτηρίας και των κλάδων της μπορεί να συμβεί σε πνευμονικά και καρδιακά νοσήματα, τα οποία συνοδεύονται από πνευμονική υπέρταση. Τέτοια νοσήματα είναι τα σοβαρά χρόνια αποφρακτικά νοσήματα των πνευμόνων με κυψελιδική υποξία και οι συγγενείς καρδιοπάθειες, κατά τις οποίες συμβαίνει παθολογική επικοινωνία μεταξύ της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Οι διαφορετικές πιέσεις και οι διαφορές στο πάχος και στη δομή του τοιχώματος των αγγείων της πνευμονικής και της συστηματικής κυκλοφορίας, οφείλονται στις διαφορετικές λειτουργίες των δυο αυτών αγγειακών δικτύων. Η συστηματική κυκλοφορία πρέπει να ρυθμίζει και να παρέχει επαρκή αιμάτωση στα διάφορα όργανα του σώματος, κείμενα αρκετά υψηλότερα από το επίπεδο της καρδιάς (όπως η κεφαλή και τα χέρια σε ανάταση), αλλά και σε καταστάσεις ασκήσεως. Στη συστηματική κυκλοφορία η μεγαλύτερη πτώση της πίεσεως γίνεται στα αρτηριόλια. Με αυτό τον τρόπο γίνεται η ρύθμιση και η κατανομή του αίματος στα όργανα που χρειάζονται περισσότερη αιμάτωση τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

Αντίθετα, ο πνεύμονας δια της πνευμονικής κυκλοφορίας δέχεται το σύνολο της καρδιακής παροχής καθ' έκαστο καρδιακό κύκλο και σπάνια εκτρέπει αίμα από μια περιοχή σε άλλη, με εξαίρεση την εντοπισμένη κυψελιδική υποξία. Η πίεση στην πνευμονική αρτηρία είναι χαμηλή και τόση, ώστε να επαρκεί για τη λειτουργική αιμάτωση και των κορυφών των πνευμόνων σε όρθια θέση.

Ο πνεύμονας ενός ενήλικα σε όρθια θέση έχει ύψος 30 cm και η διαφορά της υδροστατικής πίεσεως μεταξύ κορυφής και

βάσεως του πνεύμονος θα είναι 30cm στήλης ύδατος. Αυτές οι διαφορές πιέσεων θα είναι αρκετά μεγάλες για τους μικρούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας και των τριχοειδών μεταξύ κορυφής και βάσεως του πνεύμονος.

Η πίεση εντός των πνευμονικών τριχοειδών δεν μπορεί να μετρηθεί αναίμακτα, αλλά από μετρήσεις που έγιναν από παρακέντηση των αγγείων προέκυψε ότι, η τιμή της ευρίσκεται μεταξύ της πίεσεως της πνευμονικής αρτηρίας και εκείνης των πνευμονικών φλεβών. Πάντως, η μεγαλύτερη πτώση της πίεσεως αναφέρεται ότι συμβαίνει στα πνευμονικά τριχοειδή, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η πτώση συμβαίνει στα προτριχοειδή, δηλαδή στα αρτηριόλια. Επίσης η κατανομή του αίματος στους πνεύμονες είναι περισσότερο συμμετρική, σε σχέση με εκείνη της συστηματικής κυκλοφορίας. Οι πιέσεις γύρω από τα αγγεία της πνευμονικής. Για την καλύτερη κατανόηση των ασκουμένων πιέσεων γύρω από τα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας, αυτά διαχωρίζονται σε κυψελιδικά και εξωκυψελιδικά αγγεία. Ο διαχωρισμός αυτός σχετίζεται με την επίδραση ή μη της κυψελιδικής πίεσεως αντίστοιχα, στα αναφερόμενα αγγεία.

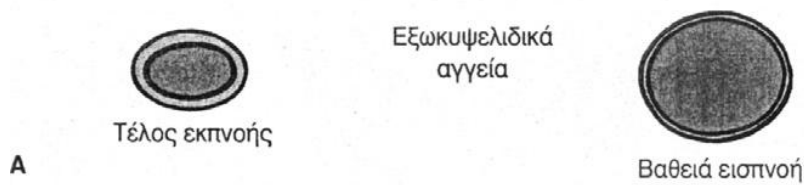
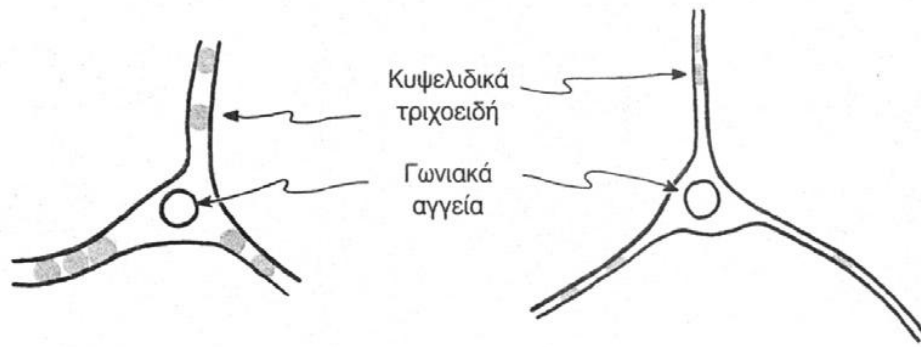
Τα κυψελιδικά αγγεία αναφέρονται στα τριχοειδή αγγεία, τα οποία περιέχονται στα τοιχώματα που διαχωρίζουν τις γειτονικές κυψελίδες. Επειδή οι κυψελίδες καλύπτονται από μια λεπτή στοιβάδα επιθηλιακών κυττάρων, τα τριχοειδή αγγεία έχουν ελάχιστη στήριξη του τοιχώματος τους στο κυψελιδικό τοίχωμα, με αποτέλεσμα το εύρος του αυλού τους να εξαρτάται κυρίως από τη διαφορά πίεσεως μεταξύ του αυλού τους και γύρω από το τοίχωμά τους. Η πίεση γύρω από το τοίχωμα των κυψελιδικών τριχοειδών εξαρτάται από την κυψελιδική πίεση. Η πίεση στις κυψελίδες συνήθως είναι ίση με την ατμοσφαιρική πίεση. Πράγματι, κατά τη διάρκεια της άπνοιας σε οποιοδήποτε επίπεδο, με ανοικτή τη γλωττίδα, η κυψελιδική πίεση είναι ίση



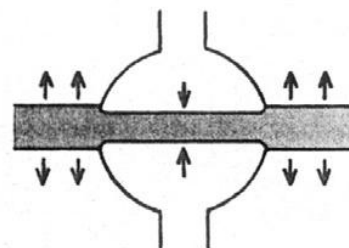
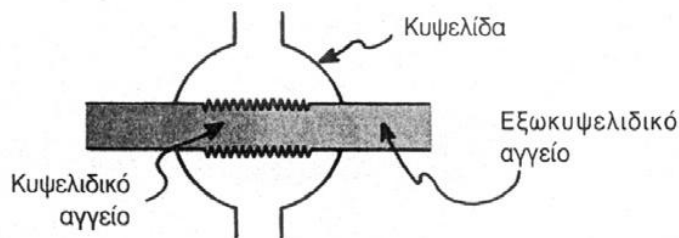
με την ατμοσφαιρική. Πάντως, παρά την αναφερόμενη υπεραπλούστευση για την κατανόηση των βασικών αρχών, πρέπει να αναφερθεί ότι, όταν ο πνεύμονας εκπύσσεται από πολύ μικρό πνευμονικό όγκο, η ασκούμενη πίεση γύρω από τα κυψελιδικά τριχοειδή μειώνεται αρκετά  $\text{cmH}_2\text{O}$  κάτω από την κυψελιδική πίεση, λόγω των επιδράσεων της επιφανειακής τάσεως στα τοιχώματα των κυψελίδων, δηλαδή η κυψελιδική περιτριχοειδική πίεση είναι μικρότερη από την κυψελιδική πίεση. Αντίθετα, κατά τη σύμπτυξη (εκπνοή) των πνευμόνων από υψηλούς πνευμονικούς όγκους, η ασκούμενη πίεση γύρω από τα κυψελιδικά τριχοειδή είναι ίση με την κυψελιδική.<sup>7</sup> Πάντως, θεωρείται ότι η τελική (total) περιτριχοειδική διάμεση πίεση είναι μικρότερη από την κυψελιδική πίεση κατά ένα ποσό το οποίο καθορίζεται από τις δυνάμεις επιφανειακής τάσεως που ασκούνται στις σύστοιχες κυψελίδες. Οι δυνάμεις επιφανειακής τάσεως που ασκούνται στα τοιχώματα των κυψελίδων και κατ' επέκταση γύρω από τα τριχοειδή, εξαρτώνται από την επιφανειοδραστική ουσία (surfactant) που επαλείφει εσωτερικά τις κυψελίδες και από την ακτίνα της καμπυλότητας της επιφάνειας της κυψελίδας. Όταν το μεσοκυψελιδικό διάφραγμα είναι επίπεδο, η επίδραση αυτή στα υποκείμενα τριχοειδή είναι αμελητέα. Αν η επιφανειακή τάση αυξηθεί, γίνεται μεγαλύτερη έλξη προς τα έσω της κυψελίδας και η περιτριχοειδική πίεση γίνεται περισσότερο αρνητική. Από υπολογισμούς των πιέσεων που προκύπτουν από τη γεωμετρική κατασκευή και τις δυνάμεις επιφανειακής τάσεως των κυψελίδων καθώς και από πειραματικά δεδομένα, η περιτριχοειδική συνολική διάμεση πίεση κυμαίνεται από 0 έως -3 ή -5  $\text{cmH}_2\text{O}$ .

Στα κυψελιδικά αγγεία αναφέρονται και τα μικρά αγγεία τα οποία ευρίσκονται στο σημείο που συνενούνται τα τοιχώματα τριών κυψελίδων και ουσιαστικά στη γωνία της

κυψελίδας (corner vessels). Λεπτομερείς μορφομετρικές μελέτες σε πνεύμονες πειραματοζώων έδειξαν πτυχές στα κυψελιδικά διαφράγματα πλησίον των «γωνιακών» αγγείων, οι οποίες σχηματίζοντας από την αναδίπλωση του κυψελιδικού τοιχώματος. Οι πτυχώσεις αυτές του κυψελιδικού τοιχώματος είναι περισσότερες σε αριθμό σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους και φαίνεται να εξαλείφονται σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους. Τα αγγεία αυτά, ενώ ευρίσκονται στα κυψελιδικά τοιχώματα, έχουν μεγαλύτερο εύρος από τα κυψελιδικά τριχοειδή και υφίστανται λιγότερο την επίδραση των μεταβολών της κυψελιδικής πίεσεως. Πράγματι τα «γωνιακά» αυτά αγγεία παραμένουν ανοικτά όταν τα κυψελιδικά τριχοειδή είναι κλειστά αυτό παρατηρείται κυρίως στις κορυφές των πνευμόνων επί όρθιας θέσεως του ατόμου (ζώνη I).



A



B

Στα γωνιακά αγγεία η ροή του αίματος συνεχίζεται, ακόμη και όταν η κυψελιδική πίεση υπερβαίνει την πίεση της πνευμονικής αρτηρίας κατά 10 cmH<sub>2</sub>O. Βέβαια τα γωνιακά αυτά αγγεία δεν συμπεριφέρονται, ως προς την έκπτυξη των πνευμόνων, όπως τα εξωκυψελιδικά αγγεία. Τα εξωκυψελιδικά αγγεία περιλαμβάνουν όλες τις μικρές αρτηρίες και φλέβες, οι οποίες ευρίσκονται εκτός του κυψελιδικού τοιχώματος και εντός του πνευμονικού παρεγχύματος και δεν επηρεάζονται από τις μεταβολές της κυψελιδικής πίεσεως, αλλά διευρύνονται

κατά τη διάταση του πνεύμονος. Βέβαια ο ορισμός αναφέρεται περισσότερο στη συμπεριφορά των αγγείων αυτών ως προς τη φυσιολογία τους και όχι στην ανατομική, καθότι περιλαμβάνονται μικρά αγγεία, δηλαδή φλέβες, φλεβίδια, αρτηρίες και προτριχοειδή αρτηριόλια. Τα αγγεία αυτά περιβάλλονται από άφθονο συνδετικό ιστό και κατά την έκπτυξη του πνεύμονος ασκείται ακτινοειδώς έλξη επί του τοιχώματος των αγγείων αυτών, τα οποία διευρύνονται. Με το μηχανισμό αυτό, ο αυλός των εξωκυψελιδικών αγγείων επηρεάζεται σημαντικά από τον όγκο του πνεύμονος. Κατά τη διάρκεια της συμπτώξεως του πνεύμονος σε επίπεδο κάτω από τη λειτουργική υπολειπομένη χωρητικότητα (FRC), οι μικρές αρτηρίες και φλέβες τείνουν σε σύγκλιση, πιθανώς λόγω του αγγειακού τόνου, ο οποίος αυξάνεται από την κυψελιδική υποξία των μη εκπτυσσομένων περιοχών του πνεύμονος. Επίσης, ο διάμεσος περιαγγειακός χώρος, ο οποίος περιβάλλει τα εξωκυψελιδικά αγγεία, παίζει σημαντικό ρόλο στη διακίνηση του εξωαγγειακού υγρού στους πνεύμονες. Αλλά και τα λεμφαγγεία διατρέχουν σ' αυτό το διάμεσο περιαγγειακό χώρο, αν και η λέμφος δύναται να μετακινείται και εκτός των λεμφαγγείων. Ο διάμεσος χώρος λοιπόν που περιβάλλει τα εξωκυψελιδικά αγγεία, έχει μεγάλη σημασία για το διάμεσο πνευμονικό οίδημα. Η υδροστατική πίεση του υγρού του διαμέσου περιαγγειακού αυτού χώρου, από την οποία εξαρτάται και η διακίνηση των υγρών του χώρου αυτού, είναι αρκετά χαμηλότερη σε σχέση με την υδροστατική πίεση του διαμέσου χώρου των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Αυτή η διαφορά υδροστατικής πίεσεως έχει ως συνέπεια, το υγρό το οποίο θα διέλθει από τα τριχοειδή κυψελιδικά αγγεία εντός του διαμέσου χώρου των κυψελιδικών τοιχωμάτων, τελικά να αθροιστεί στον περιαγγειακό (εξωκυψελιδικά) διάμεσο χώρο, που η υδροστατική πίεση είναι χαμηλότερη.

Τελικά, καθώς ο πνεύμονας εκπτύσσεται αρκετά, με την επίδραση της επιφανειοδραστικής ουσίας (surfactant) που επαλείφει τις κυψελίδες, η περιτριχοειδική πίεση είναι μικρότερη από την κυψελιδική, αλλά μεγαλύτερη από την πίεση γύρω από τα εξωκυψελιδικά αγγεία. Αυτή η διαφορά μεταξύ των πιέσεων των διαμέσων χώρων που περιβάλλουν τα κυψελιδικά και εξωκυψελιδικά αγγεία αυξάνεται με την αύξηση της διατάσεως των πνευμόνων. Βέβαια η πίεση η οποία είναι υπεύθυνη για τη διεύρυνση των εξωκυψελιδικών αγγείων μπορεί να μην είναι χαμηλή, καθότι αυτή προκύπτει ως συνισταμένη πίεση στα σημεία επαφής μεταξύ των δυο πλευρών του «δυναμικού» περιαγγειακού χώρου, δηλαδή κάτι ανάλογο που συμβαίνει με τη λειτουργία της υπεζωκοτικής κοιλότητας, που επιτυγχάνει τη διακίνηση του υγρού στην κοιλότητα και την έκπτυξη των πνευμόνων.

Τα πολύ μεγάλα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας, τα οποία πορεύονται πλησίον των πυλών των πνευμόνων, ευρίσκονται εκτός του πνευμονικού παρεγχύματος και είναι υπό την επίδραση της υπεζωκοτικής πίεσεως.

Μετρήσεις που έγιναν μετά από την εισαγωγή μικροπιπέττας εντός του περιαγγειακού διαμέσου χώρου πλησίον των πυλών του πνεύμονος, έδειξαν ότι οι πιέσεις ήσαν ελαφρώς περισσότερο αρνητικές από την υποζωκοτική πίεση και έγιναν περισσότερο αρνητικές με τη διάταση των πνευμόνων. Η πίεση ενσφηνώσεως (wedge pressure). Η γνώση των πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία είναι αρκετά χρήσιμη για μελέτη και κλινική εφαρμογή, αλλά τεχνικώς είναι αρκετά δύσκολο να μετρηθούν οι πιέσεις εντός του αριστερού κόλπου. Η πίεση ενσφηνώσεως λαμβάνεται δια της εισαγωγής ενός καρδιακού καθετήρα εντός ενός λεπτού κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας και διακοπής της ροής του αίματος εντός του αγγείου, είτε δια της ενσφηνώσεως του καθετήρα, είτε δια

της διατάσεως του αεροθαλάμου (μπαλονιού) που είναι προσαρμοσμένος στο άκρο του καθετήρα. Η πίεση που λαμβάνεται από το άκρον του καθετήρα, εφ' όσον δεν υπάρχει ροή αίματος μετά την απόφραξη του αγγείου από τον καθετήρα, αντανακλά την πίεση προς τα κάτω εντός του αγγειακού δικτύου, δηλαδή στα τριχοειδή ή στις μικρές πνευμονικές φλέβες. Επειδή από τις μετρήσεις ευρέθη ότι η πίεση ενσφηνώσεως στην πνευμονική αρτηρία είναι περίπου η αυτή με την πίεση του αριστερού κόλπου, αυτό σημαίνει ότι η πτώση της πίεσεως κατά μήκος των πνευμονικών φλεβών είναι ασήμαντη. Επίσης είναι γνωστόν, ότι η τελοδιαστολική πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία σε φυσιολογικά άτομα ή σε ασθενείς, αλλά χωρίς πνευμονική νόσο, παρέχει τιμές οι οποίες είναι περίπου ίδιες με την πίεση ενσφηνώσεως. Αυτή η σχέση όμως δεν διατηρείται όταν υπάρχει πνευμονική νόσος και γι' αυτό δεν χρησιμοποιείται στις παθολογικές αυτές καταστάσεις.

Σήμερα η πίεση ενσφηνώσεως μπορεί να μετρηθεί εύκολα με την εισαγωγή ειδικού ευκάμπτου καθετήρος μέσω περιφερικής φλέβας στο δεξιό κόλπο, στη δεξιά κοιλία και ενσφηνώσεώς του σε μικρό περιφερικό κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας. Η πίεση ενσφηνώσεως έχει μεγάλη κλινική σημασία, καθότι ισούται τόσο με την πίεση στον αριστερό κόλπο όσο και με την τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας, από την οποία καθορίζεται ο τελοδιαστολικός όγκος (προφορτίο) της αριστεράς κοιλίας και η δύναμη της καρδιακής συστολής. Ο λόγος που η πίεση ενσφηνώσεως ισούται με την τελοδιαστολική πίεση στην αριστερά κοιλία είναι, ότι όλο αυτό το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ένα υδραυλικό σύστημα και τη στιγμή που διακόπτεται η ροή του υγρού, οι πιέσεις εξισώνονται. Όταν λοιπόν ο καθετήρας ενσφηνώνεται σε μικρά πνευμονικά αγγεία και διακόπτει την περαιτέρω ροή του αίματος, κατά τη διάρκεια της τελοδιαστολικής φάσεως της

καρδιακής λειτουργίας, η πίεση ενσφηνώσεως, η πίεση στις πνευμονικές φλέβες, η πίεση στον αριστερό κόλπο και η τελοδιαστολική πίεση στην αριστερή κοιλία γίνονται ίσες. Ο κανόνας αυτός ισχύει στις περισσότερες περιπτώσεις, αν και υπάρχουν περιπτώσεις που δεν συμβαίνουν αυτά, είτε για λόγους παθολογικούς, είτε τεχνικούς.

Όπως αναφέρθηκε, η πίεση ενσφηνώσεως αντανακλά την πίεση του αριστερού κόλπου και όχι την πίεση των πνευμονικών τριχοειδών. Βέβαια η πίεση ενσφηνώσεως είναι περίπου ίση με την πίεση στις πνευμονικές φλέβες, εάν δεν υπάρχει προφλεβιακή αγγειακή απόφραξη. Είναι προφανές ότι, αφού το αίμα ρέει από τα πνευμονικά αρτηριόλια στα πνευμονικά φλεβίδια δια των πνευμονικών τριχοειδών, η πίεση στα πνευμονικά τριχοειδή πρέπει να είναι μικρότερη από την πίεση στα αρτηριόλια και λίγο μεγαλύτερη από την πίεση στα πνευμονικά φλεβίδια. Η φυσιολογική μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία είναι 15mmHg (25/ 8mmHg), η πίεση στον αριστερό κόλπο 5mmHg, η αγωγός πίεση  $15-5=10\text{mmHg}$ , η πίεση ενσφηνώσεως 4-5mmHg και η διατοιχωματική τριχοειδική πίεση περίπου 6mmHg. Η τριχοειδική πίεση σε μερικές περιπτώσεις υπολογίζεται από τις μετρήσεις της πίεσεως στον αριστερό κόλπο, χωρίς αυτό να αποτελεί τον κανόνα, διότι μπορεί να διαφέρουν σε παθολογικές καταστάσεις.

Επειδή η αγωγός πίεση για την πνευμονική κυκλοφορία είναι η διαφορά μεταξύ της ενδαγγειακής πίεσεως στην αρχή της πνευμονικής κυκλοφορίας, δηλαδή στην πνευμονική αρτηρία και της πίεσεως στο τέλος της πνευμονικής κυκλοφορίας δηλαδή στον αριστερό κόλπο, μπορεί να προκόψουν σοβαρά λάθη αν μετρηθεί μόνον η πίεση στην πνευμονική αρτηρία και θεωρηθεί φυσιολογική η πίεση στον αριστερό κόλπο.

Εάν η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία είναι 15mmHg και η μέση πίεση στον αριστερό κόλπο είναι 5mmHg, η αγωγός πίεση θα είναι  $15-5=10\text{mmHg}$ . Εάν η μέση πίεση στον αριστερό κόλπο αυξηθεί στα 20mmHg ως αποτέλεσμα στενώσεως της μιτροειδούς βαλβίδος ή κάμψεως της αριστεράς κοιλίας και η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία αυξηθεί στα 30mmHg, ο υπολογισμός της αγωγού πίεσεως μόνον από τη μέτρηση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία, θεωρώντας την πίεση στον αριστερό κόλπο φυσιολογική, θα είναι αρκετά λανθασμένος. Η πραγματική αγωγός πίεση θα είναι  $30-20=10\text{mmHg}$ , ενώ η υπολογισθείσα με φυσιολογική την πίεση στον αριστερό κόλπο θα είναι  $30-5=25\text{mmHg}$ . Επίσης από το παράδειγμα αυτό προκύπτει ότι: αν και η αγωγός πίεση είναι η αυτή, δηλαδή 10mmHg, τόσο σε φυσιολογική κατάσταση όσο και σε παθολογικές περιπτώσεις, όπως στις παθολογικές περιπτώσεις στενώσεως της μιτροειδούς ή ανεπάρκειας της αριστεράς κοιλίας, η πίεση στην πνευμονική αρτηρία και συνεπώς το έργο της δεξιάς κοιλίας αυξάνουν ανάλογα, δηλαδή διπλασιάζονται.

Άλλο παράδειγμα αποτελεί η μεγάλη αύξηση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία, αλλά με φυσιολογική πίεση στα πνευμονικά τριχοειδή και στον αριστερό κόλπο. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να είναι αρκετά αυξημένες οι αντιστάσεις στη ροή του αίματος δια μέσου της πνευμονικής αρτηρίας ή των αρτηριολίων της πνευμονικής. Είναι προφανές ότι η μέτρηση και η γνώση μόνον της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία δεν παρέχει πληροφορίες για την πίεση στα πνευμονικά τριχοειδή και στον αριστερό κόλπο. Η αύξηση αυτή στην πίεση της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια και κάμψη της δεξιάς κοιλίας, χωρίς όμως να προκαλέσει οξύ πνευμονικό οίδημα. Αντίθετα, η αύξηση της πίεσεως στα πνευμονικά τριχοειδή στα 20-25mmHg μπορεί να προκαλέσει



οξύ πνευμονικό οίδημα και θάνατο, αν και η ίδια αύξηση της πίεσεως συνήθως δεν προκαλεί κάμψη της δεξιάς κοιλίας, εάν η αύξηση της πίεσεως οφείλεται στο προτριχοειδικό τμήμα της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Η πίεση στην πνευμονική αρτηρία μπορεί να αυξηθεί από 1) την αύξηση της πίεσεως πέραν της πνευμονικής κυκλοφορίας (π.χ. στένωση της μιτροειδούς), 2) την αύξηση της αντιστάσεως στη ροή του αίματος σε κάποιο τμήμα της πνευμονικής κυκλοφορίας (με τη ροή του αίματος σταθερή), 3) την αύξηση της ροής του αίματος (η πίεση στον αριστερό κόλπο και οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία παραμένουν αμετάβλητες) και 4) το συνδυασμό δύο ή περισσότερων από τα ανωτέρω.

Στις περιπτώσεις που η πίεση αυξάνεται πέραν της πνευμονικής κυκλοφορίας (όπως αύξηση της πίεσεως στον αριστερό κόλπο λόγω στενώσεως της μιτροειδούς), για να διατηρηθεί η ροή του αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα, πρέπει η αγωγός πίεση της πνευμονικής κυκλοφορίας να επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές για να γίνει αυτό, πρέπει να αυξηθεί ανάλογα η πίεση στην πνευμονική αρτηρία και το έργο της δεξιάς κοιλίας. Η αύξηση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία οφείλεται στην αύξηση του έργου της δεξιάς κοιλίας σύμφωνα με το νόμο του Starling. Σύμφωνα με το μηχανισμό αυτόν, αρχικά η δεξιά κοιλία συναντά κατά τη συστολή της αυξημένη πίεση στην πνευμονική και έτσι δεν αδειάζει φυσιολογικά κατά τη φάση της διαστολής. Αυτό έχει ως συνέπεια να αυξηθεί το μέγεθος της κοιλότητας της κοιλίας κατά τη διαστολή, το οποίο συνεπάγεται την αύξηση της μυϊκής συστολής της δεξιάς κοιλίας και επομένως και της παρεχομένης πίεσεως κατά την επόμενη συστολή. Σε αυτό τον τόπο της πνευμονικής υπερτάσεως, η ενδοτριχοειδική και η διατοιχωματική τριχοειδική πίεση πρέπει επίσης να αυξάνουν λόγω αυξήσεως

της ενδαγγειακής πίεσεως, εκτός εάν υπάρχει αύξηση της περιτριχοειδικής πίεσεως.

Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι άλλες αιτίες της πνευμονικής υπερτάσεως, δηλαδή οι αντιστάσεις στη ροή του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία και η ροή.

### **Η αντίσταση στην πνευμονική κυκλοφορία**

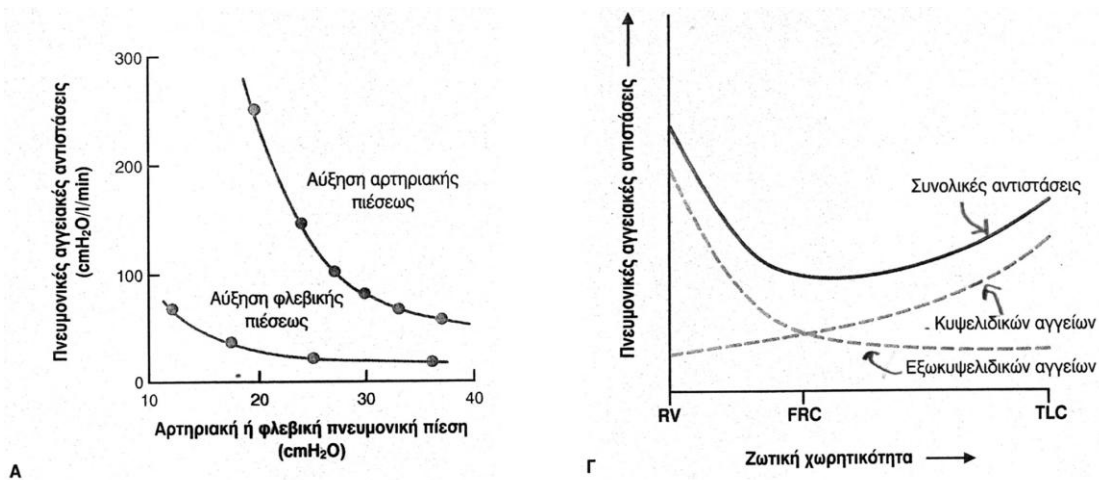
Η συνολική πτώση της πίεσεως, από την αρχή της πνευμονικής αρτηρίας μέχρι τον αριστερό κόλπο, κατά τη ροή του αίματος της καρδιακής παροχής είναι μόνον 10mmHg έναντι 98-100mmHg για τη συστηματική κυκλοφορία. Αυτή η διαφορά πιέσεων αποτελεί την αγωγό πίεση στις δυο κυκλοφορίες και εφ' όσον η ροή του αίματος είναι η αυτή και στις δυο κυκλοφορίες, εκτός αν υπάρχει ενδο- καρδιακή ή άλλη παράκαμψη (shunt), οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία είναι περίπου το 1/10 των αντιστάσεων της συστηματικής κυκλοφορίας.

Η ροή του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία και σε ηρεμία είναι περίπου 5-6 L/min, οπότε η αντίσταση θα είναι  $(15-5)/6$  ή  $10/6=1,7\text{mmHg/L/min}$  περίπου. Οι υψηλές τιμές αντιστάσεως στη συστηματική κυκλοφορία οφείλονται κυρίως στα αρτηριόλια, μέσω των οποίων ρυθμίζεται η κατανομή του αίματος στα διάφορα όργανα του σώματος, ανάλογα με τις ανάγκες τους, οι οποίες εξαρτώνται από τη λειτουργία τους.

Η πνευμονική κυκλοφορία, όπως έχει αναφερθεί, δεν έχει την ίδια κατασκευή αγγείων, έχει χαμηλές αντιστάσεις στη ροή του αίματος με επαρκή ανταπόκριση στη λειτουργία της, που είναι η κατανομή του αίματος στα κυψελιδικά τριχοειδή, για την ανταλλαγή των αερίων. Η κατασκευή αυτή των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας δίδει εξηγήσεις για τη συμπεριφορά

της πνευμονικής κυκλοφορίας, ως προς τη σχέση αγωγού πίεσεως, ροής αίματος και αντιστάσεων. Μια αύξηση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία ή στις πνευμονικές φλέβες έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αντιστάσεως στην πνευμονική κυκλοφορία, επειδή με την αύξηση της πίεσεως στα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας αυτά εύκολα διατείνονται. Επίσης αν η ροή του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία αυξηθεί, η αντίσταση στην πνευμονική κυκλοφορία συνήθως ελαττώνεται. Αυτή η μεταβλητότητα των σχέσεων πίεσεως-ροής στην πνευμονική κυκλοφορία, οπωσδήποτε μειώνει την αξία των τιμών της αντιστάσεως στην πνευμονική κυκλοφορία, που προκύπτουν από τη σχέση πίεσεως-ροής όταν οι ευρεθείσες τιμές απέχουν σημαντικά από τις φυσιολογικές τιμές, αποτελούν δείκτη μεγάλης αυξήσεως των αγγειακών αντιστάσεων στην πνευμονική κυκλοφορία.

Οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία σε φυσιολογικά άτομα είναι αρκετά χαμηλές, αλλά εύκολα γίνονται μικρότερες όταν η πίεση εντός αυτής αυξηθεί. Μια αύξηση λοιπόν της πίεσεως, είτε στην πνευμονική αρτηρία είτε στις πνευμονικές φλέβες, προκαλεί μείωση της αντιστάσεως στην πνευμονική κυκλοφορία. Όταν αυξηθεί η πίεση στην πνευμονική αρτηρία, ενώ η φλεβική πίεση διατηρείται σταθερή, η αντίσταση στη ροή μειώνεται και η ροή του αίματος αυξάνεται. Επίσης, όταν η φλεβική πίεση αυξηθεί ενώ η πίεση στην πνευμονική αρτηρία διατηρείται σταθερή, η αντίσταση στη ροή του αίματος μειώνεται και η ροή του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία μειώνεται.



Η μείωση της αντιστάσεως στην πνευμονική κυκλοφορία διευκολύνει τη μείωση του έργου της δεξιάς κοιλίας σε καταστάσεις που απαιτείται αυξημένη ροή αίματος, όπως επί ασκήσεως, όπου η πίεση στην πνευμονική αρτηρία και στις πνευμονικές φλέβες αυξάνεται.

Για την πτώση της αντιστάσεως στην πνευμονική κυκλοφορία επί αυξήσεως της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία < στις πνευμονικές φλέβες, δύο μηχανισμοί θεωρούνται υπεύθυνοι: Κατά τον ένα μηχανισμό «επιστρατεύονται» (recruitment) και ανοίγουν αγγεία τα οποία ήταν κλειστά και κατά τον άλλο μηχανισμό τα αγγεία διατείνονται (distention), δηλαδή αυξάνει ο αυλός τους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μερικά τριχοειδή αγγεία είναι είτε κλειστά είτε ανοικτά, αλλά χωρίς ροή αίματος απ' αυτά. Καθώς η πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία αυξάνει, τα αγγεία αυτά συμμετέχουν στη ροή του αίματος και μ' αυτό τον τρόπο επέρχεται η μείωση των αντιστάσεων στη ροή του αίματος. Αυτός φαίνεται ότι είναι ο βασικός μηχανισμός μείωσης της αντιστάσεως στην πνευμονική κυκλοφορία επί αυξήσεως της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία από χαμηλές τιμές πίεσεως (επιστράτευση). Οι λόγοι που μερικά αγγεία παραμένουν κλειστά < δεν έχουν

ροή αίματος, δεν είναι ακριβώς γνωστοί. Ένας πιθανός μηχανισμός αναφέρεται στην παρουσία τμημάτων ενδοεπικοινωνίας των τριχοειδών αγγείων. Εάν κάθε τμήμα του τριχοειδούς απαιτεί να εφαρμοσθεί μια μικρή «κριτική» πίεση πριν αρχίσει η ροή αίματος δι' αυτού, και στο δίκτυο κατανέμεται η κριτική αυτή πίεση, για να επέλθει ροή αίματος πρέπει η πίεση να αυξηθεί περισσότερο. Βέβαια η διάνοιξη των τριχοειδών με την αύξηση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία έχει κάποιο όριο πίεσεως πέραν του οποίου δεν παρατηρείται περαιτέρω διάνοιξη τριχοειδών.

Η πτώση της αντιστάσεως στην πνευμονική κυκλοφορία από την αύξηση της πίεσεως με το μηχανισμό της διατάσεως (distension) των πνευμονικών τριχοειδών είναι απλή στην εξήγηση και στην κατανόηση, καθότι τα τριχοειδή διατείνονται εύκολα προς τις κυψελίδες, επειδή μια πολύ λεπτή μεμβράνη τα διαχωρίζει από τις κυψελίδες (διάταση).

Οι επιδράσεις του πνευμονικού όγκου στις αγγειακές αντιστάσεις. Ο πνευμονικός όγκος έχει σπουδαία επίδραση επί των αντιστάσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Όπως αναφέρθη, ο όγκος του πνεύμονος συμβάλλει σημαντικά στις μεταβολές των πιέσεων και του εύρους του αυλού των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας και μάλιστα διαφορετικά επί των κυψελιδικών έναντι των εξωκυψελιδικών αγγείων. Καθώς ο όγκος του πνεύμονος αυξάνεται από πολύ χαμηλές τιμές (RV), οι αγγειακές πνευμονικές αντιστάσεις μειώνονται όταν ο όγκος του πνεύμονος ευρίσκεται πλησίον της FRC και ακολούθως πάλι αυξάνουν με την αύξηση του όγκου του πνεύμονος. Όπως φαίνεται, ο πνεύμονας λειτουργεί φυσιολογικά με τις μικρότερες συνολικά αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία.

Οι αυξημένες αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία σε πολύ μικρούς όγκους του πνεύμονος προφανώς οφείλονται

στη μείωση του αυλού των εξωκυψελιδικών αγγείων. Επειδή φυσιολογικά τα αγγεία αυτά διατηρούνται ανοικτά από την ακτινοειδή έλξη προς τα έξω του τοιχώματος τους από τον ελαστικό ιστό του πνευμονικού παρεγχύματος που τα περιβάλλει, η αύξηση του πνευμονικού όγκου συνοδεύεται από την αύξηση του αυλού τους και τη μείωση των αγγειακών αντιστάσεων. Επίσης τα τοιχώματά τους περιέχουν λείες μυϊκές ίνες και ελαστικό ιστό, που αντιτίθεται στη διάταση των αγγείων αυτών και τείνουν να ελαττώσουν τον αυλό τους, αυξάνοντας μ' αυτό τον τρόπο τις αντιστάσεις. Στους πολύ μικρούς πνευμονικούς όγκους η ακτινοειδής έλξη επί του τοιχώματος των εξωκυψελιδικών αγγείων μειώνεται σημαντικά, ενώ συνεχίζεται η αντίθετη στη διάταση επίδραση του μυϊκού τόνου των αγγείων. Όταν ο πνεύμονας συμπέσει πλήρως, ο τόνος των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των αγγείων αυτών είναι τόσο αποτελεσματικός, που η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας πρέπει να αυξηθεί πάνω από την πίεση ροής κατά 7cmH<sub>2</sub>O περίπου, για να επιτευχθεί μια οποιαδήποτε ροή αίματος. Η επιπλέον αυτή πίεση ονομάζεται κριτική πίεση διανοίξεως (critical opening pressure). Με τον τρόπο αυτό, δηλαδή της πλήρους συμπτώσεως του πνεύμονος, καταργείται η ακτινοειδής έλξη επί του τοιχώματος των αγγείων από τον ελαστικό ιστό του πνευμονικού παρεγχύματος και παραμένουν οι αντιστάσεις ροής και οι οφειλόμενες στον τόνο των αγγείων. Επίσης, σε μικρούς πνευμονικούς όγκους οι αγγειακές αντιστάσεις αυξάνονται σημαντικά μετά από τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως είναι η σεροτονίνη, οι οποίες προκαλούν σύσπασση των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των εξωκυψελιδικών αγγείων. Με αυτόν τον τρόπο αποδεικνύεται ο ρόλος των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των εξωκυψελιδικών αγγείων στον καθορισμό του εύρους του αυλού τους και άρα επί των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, όταν ο πνευμονικός όγκος είναι μικρός και οι

ασκούμενες δυνάμεις εκ του πνευμονικού παρεγχύματος ελάχιστες.

Έχει αναφερθεί, ότι στις αυξημένες αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας σε μικρούς πνευμονικούς όγκους, συμβάλλουν και τα πνευμονικά τριχοειδή αγγεία δια της πτυχώσεως και στρεβλώσεως του τοιχώματος τους, χωρίς όμως αυτό να έχει επιβεβαιωθεί.

Σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους, η αύξηση των αντιστάσεων στην πνευμονική κυκλοφορία οφείλεται στη στένωση των πνευμονικών τριχοειδών. Καθώς οι πνεύμονες διατείνονται πέραν της FRC, η διάμεση πίεση η οποία ασκείται εκ του πνευμονικού παρεγχύματος επί του τοιχώματος των εξωκυψελιδικών αγγείων γίνεται περισσότερο αρνητική σε σχέση με την υπεζωκοτική πίεση, προκαλεί επιμήκυνση και κυρίως διάταση των αγγείων αυτών και μείωση των αντιστάσεων. Αντίθετα, τα κυψελιδικά αγγεία (τα τριχοειδή) υφίστανται την επίδραση της αυξημένης πίεσεως επί του τοιχώματος τους εκ των δια- τεταμένων κυψελίδων κατά την εισπνοή, με αποτέλεσμα την επιμήκυνση και στένωσή τους (επιπέδωσή τους) και την αύξηση των αντιστάσεων. Πράγματι, οι αντιστάσεις οι οφειλόμενες στα κυψελιδικά και εξωκυψελιδικά αγγεία μεταβάλλονται προς αντίθετες κατευθύνσεις κατά τη διάρκεια της δια- τάσεως του πνεύμονος από τον RV έως την TLC. Τα ανωτέρω αναφερόμενα στις μεταβολές των αντιστάσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας, σε σχέση με τον πνευμονικό όγκο από τον RV έως την TLC, προέρχονται από πνεύμονες πειραματοζώων, οι οποίοι διατείνονται με την εφαρμογή αρνητικής πίεσεως, δηλαδή όπως συμβαίνει στη φυσιολογική εισπνοή, η οποία επιτελείται με την αρνητική υπεζωκοτική πίεση. Εάν εφαρμοζόταν θετική πίεση για τη διάταση του πνεύμονος, το οποίοον σημαίνει ότι η κυψελιδική πίεση θα ήταν θετική, η αντίσταση στην πνευμονική

κυκλοφορία θα αυξάνετε περισσότερο με την αύξηση του όγκου του πνεύμονος. Αυτό συμβαίνει επειδή η διάταση του πνεύμονος συνοδεύεται με ανάλογη μείωση της διατοιχωματικής πίεσεως στα τριχοειδή αγγεία, τα οποία τελικά συμπιέζονται (συνθλίβονται) σημαντικά από την αυξημένη κυψελιδική πίεση, ιδίως όταν η διάταση φθάσει στην TLC. Σε φυσιολογικά άτομα, η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσεως κατά το μηχανικό αερισμό (Continuous Positive Pressure Ventilation), δηλαδή αυτό που συνήθως αποκαλείται από τους κλινικούς ιατρούς θετική τελοεκπνευστική πίεση (positive end-expiratory pressure-PEEP), ακόμη και 5cmH<sub>2</sub>O, έχει σοβαρές αιμοδυναμικές μεταβολές, όπως: μείωση του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής και του κεντρικού όγκου του αίματος εφόσον δεν μεταβληθεί η καρδιακή συχνότητα. Η πνευμονική αρτηριακή πίεση αυξάνεται, ενώ η αύξηση λόγω της PEEP της κυψελιδικής πίεσεως προκαλεί την αύξηση της πνευμονικής πίεσεως ενσφηνώσεως, η οποία μάλιστα είναι μεγαλύτερη από την πίεση στον αριστερό κόλπο. Η μεγαλύτερη αύξηση της PEEP προκαλεί μεγαλύτερες αιμοδυναμικές διαταραχές.

Από τα αναφερθέντα για τις αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία, συμπερασματικά προκύπτουν τα ακόλουθα:

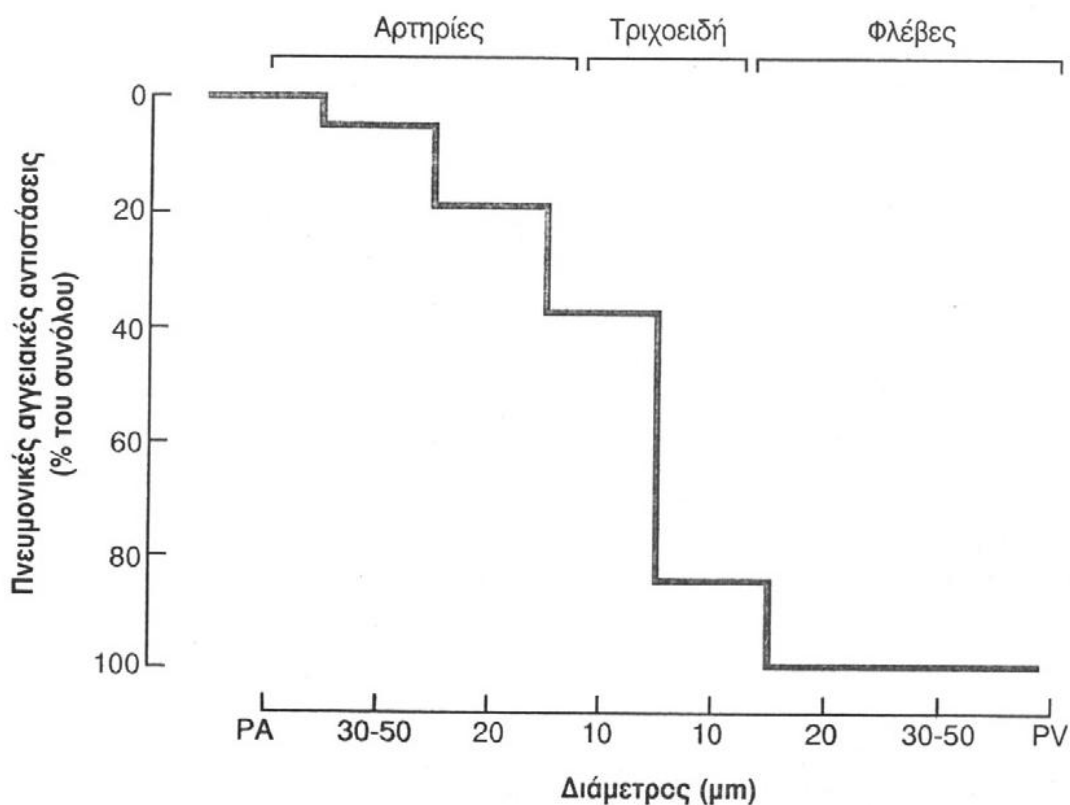
1. Μια αύξηση της αρτηριακής ή της φλεβικής πίεσεως στην πνευμονική κυκλοφορία, αυτομάτως προκαλεί πτώση της αντιστάσεως, είτε δια της διανοίξεως τριχοειδών που ήσαν πριν κλειστά (επιστράτευση), είτε δια της διατάσεως ανοικτών τριχοειδών.
2. Ο όγκος του πνεύμονος επηρεάζει την αγγειακή αντίσταση. Οι αγγειακές πνευμονικές αντιστάσεις είναι μικρότερες στο τέλος της ήρεμης εκπνοής και αυξάνουν όταν ο όγκος του πνεύμονος μειωθεί κάτω από την FRC ή αυξηθεί πάνω από την FRC.



3. Σε όρθια η καθιστή θέση, η αντίσταση στη ροή του αίματος μειώνεται από την κορυφή προς τη βάση του πνεύμονος, λόγω της επιδράσεως της βαρύτητας. Από την κορυφή προς τη βάση του πνεύμονος η αρτηριακή πνευμονική πίεση αυξάνει με αποτέλεσμα να ανοίγουν κλειστά αγγεία και να διατείνονται τα ανοικτά αγγεία.

4. Αν η κυψελιδική πίεση σε κάποιο τμήμα του πνευμονος υπερβαίνει την πίεση στον αριστερό κόλπο, καθότι η κυψελιδική πίεση σε σχέση με την πίεση στην πνευμονική αρτηρία καθορίζει τη ροή του αίματος και όχι η πίεση στον αριστερό κόλπο.

Άλλοι παράγοντες που επιδρούν στις αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας. Οι κλάδοι της πνευμονικής αρτηρίας και σε μικρότερη έκταση οι πνευμονικές φλέβες φέρουν νευρικές ίνες, οι οποίες προέρχονται από το στέλεχος του συμπαθητικού και από τα πνευμονογαστρικά νεύρα. Ο ερεθισμός του αστεροειδούς γαγγλίου (συμπαθητικό) έδειξε αύξηση του τόνου του τοιχώματος των κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας και των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, αν και η τελευταία επίδραση ήταν μικρή. Επίσης ανευρέθησαν α και β αδρενεργικοί υποδοχείς. Η αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού ευρέθη ότι έχει μια μικρή αγγειοδιασταλτική επίδραση, χωρίς κλινική σημασία. Όπως έχει αναφερθεί, κάθε μεταβολή του τόνου των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος είναι περισσότερο εμφανής, εφόσον ο όγκος του πνεύμονος είναι μικρός και τα εξωκυψελιδικά αγγεία είναι εστενωμένα.



Διάφορες χημικές ουσίες ή ορμόνες και φάρμακα, ευρέθη ότι έχουν κάποια επίδραση στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις. Οι επιδράσεις αυτές εξαρτώνται τόσο από το πειραματόζωο που θα χορηγηθούν, όσο και από τη δόση. Πάντως, η χορήγηση και η εφαρμογή τους επί του ανθρώπου σε παθολογικές καταστάσεις, είναι περιορισμένη. Γενικά, οι κατεχολαμίνες (η νορεπινεφρίνη, η επινεφρίνη, α-Αδρενεργικοί διεγέρτες και η φενυλεφρίνη), η αγγειοτενσίνη II, η ισταμίνη, η προσταγλανδίνη F2α και E2, τα ινοπεπτίδια και η μεταραμινόλη, προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων και αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων. Η σεροτονίνη προκαλεί σαφή αγγειοσύσπαση στα πειραματόζωα, όχι όμως στους ανθρώπους. Αυτές οι ουσίες δρουν αγγειοσυσταλτικά, όταν ο όγκος του πνεύμονος είναι μικρός και η επίδραση επί του αγγειακού τοιχώματος των εξωκυψελιδικών αγγείων, λόγω της έλξεως που ασκείται εκ του

πνευμονικού παρεγχύματος, είναι αρκετά μειωμένη. Ειδικότερα η ισταμίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αρτηριών στον άνθρωπο και μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και μόνο στο προτριχοειδές αρτηρίδιο προκαλεί αγγειοσυσπαση.

Οι ουσίες οι οποίες έχουν αγγειοδιασταλτική δράση δια της χαλάσεως των λείων μυϊκών ινών των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι: η ακετυλοχολίνη, η β-αδρενεργικοί διεργέτες, PGE<sub>1</sub>, η προστακυκλίνη, η ντοπαμίνη, η υδραλαζίνη, η τολαζολίνη, η φεντολαμίνη, η βραδυκινίνη, η αμινοφυλλίνη και το οξειδίου του αζώτου (NO). Πάντως, για να δράσουν οι ουσίες αυτές αγγειοδιασταλτικά, πρέπει να υπάρχει σύσπαση των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας και επειδή φυσιολογικά τα πνευμονικά αγγεία έχουν σε ηρεμία ελάχιστο μυϊκό τόνο, ο βαθμός χαλάσεως των πνευμονικών αγγείων από τη χορήγηση των ουσιών αυτών είναι μικρός.

Τα τελευταία χρόνια, οι ουσίες αυτές έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς με διαταραχές από την πνευμονική κυκλοφορία (πνευμονική υπέρταση), χωρίς όμως τα αναμενόμενα αποτελέσματα, καθότι επιδρούν επί των αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας και μάλιστα για να έχουν επίδραση επί της πνευμονικής κυκλοφορίας πρέπει να χορηγηθούν σε μεγάλες δόσεις, που μπορεί να αποβούν επικίνδυνες. Σε μερικούς ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, η χορήγηση ακετυλοχολίνης εντός της πνευμονικής αρτηρίας (ενδοφλεβίως) προκαλεί μείωση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία. Η ακετυλοχολίνη καταστρέφεται από τη χολινεστεράση του αίματος πριν να φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, όπου θα προκαλούσε βραδυκαρδία, αγγειοδιαστολή και υπόταση.<sup>4</sup> Πάντως στον άνθρωπο, τα ανωτέρω δεν έχουν ακόμη πλήρως ελεγχθεί, αλλά είναι γνωστό ότι τα α-συμπαθητικομιμητικά

φάρμακα (όπως η νοραδρεναλίνη) προκαλούν αγγειοσύσπαση, ενώ οι β-αδρενεργικοί διεγέρτες προκαλούν αγγειοδιαστολή.

Παθολογικές καταστάσεις με αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις. Οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία μπορεί να αυξηθούν σε πολλές παθολογικές καταστάσεις. Η αύξηση των αντιστάσεων μπορεί να εντοπίζεται στις αρτηρίες, στα αρτηριόλια, στα τριχοειδή, στα φλεβίδια ή στις φλέβες. Μεταξύ των αιτίων που προκαλούν αύξηση των αντιστάσεων στην πνευμονική κυκλοφορία είναι: 1) η ενδαυλική απόφραξη των αγγείων από θρόμβους και άλλα έμβολα, 2) νοσήματα του αγγειακού τοιχώματος, όπως επί ενδαρτηρίτιδος, πολυαρτηρίτιδος και σκληροδέρματος, 3) αποφρακτικά ή καταστροφικά νοσήματα των αγγείων, όπως συμβαίνει στο βαρύ εμφύσημα και στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα, 4) σπασμός των αρτηριολίων και των φλεβών, 5) σύγκλιση (κριτική) των μικρών αγγείων κατά τη διάρκεια και μετά ένα διάστημα από σοβαρή πτώση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία, 6) πίεση των αγγείων από μάζες, πνευμοθώρακα, υπεζωκοτική συλλογή υγρού ή διηθητικές αλλοιώσεις, 7) η απελευθέρωση χημικών ουσιών, όπως είναι η ισταμίνη, η σεροτονίνη και η προσταγλανδίνη F<sub>2α</sub>, 8) η συμπίεση των τριχοειδών αγγείων από αυξημένη κυψελιδική πίεση, 9) η κυψελιδική υποξική αγγειοσύσπαση, 10) το πνευμονικό οίδημα, 11) η γλοιότητα του αίματος και 12) εκτεταμένη πνευμονική εκτομή. Η πνευμονική κυκλοφορία δύναται να διπλασιασθεί χωρίς να προκαλέσει αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσεως, εφόσον δεν αυξηθεί η αντίσταση στη ροή του αίματος δια της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η αντίσταση στην πνευμονική κυκλοφορία μπορεί να αυξηθεί όταν μειωθεί αρκετά ο αριθμός και η διάμετρος των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας, όπως αναφέρεται ανωτέρω στις δώδεκα περιπτώσεις.

Στο πνευμονικό οίδημα οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία είναι αυξημένες, αλλά ο μηχανισμός που αυξάνονται δεν είναι αρκετά σαφής. Επίσης ο μηχανισμός εξαρτάται από τον τύπο και το στάδιο του οιδήματος. Το διάμεσο πνευμονικό οίδημα προκαλεί κατάληψη του περιαγγειακού χώρου των εξωκυψελιδικών αγγείων. Το περιαγγειακό αυτό οίδημα καθιστά τα αγγεία δύσκαμπτα και στερεά, με αποτέλεσμα να μη διατείνονται από την ακτινοειδή έλξη εκ του πνευμονικού παρεγχύματος και να αυξάνουν τις αντιστάσεις τους. Επιπρόσθετα το οίδημα που αναπτύσσεται στο διάμεσο χώρο περί τις κυψελίδες, επεκτείνεται και περί τα κυψελιδικά τριχοειδή, αυξάνοντας έτσι και τις αντιστάσεις των τριχοειδών αυτών. Η γλοιότητα του αίματος εξαρτάται από τον αιματοκρίτη, από τα χαρακτηριστικά των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ιδίως τη μεταβλητότητα του σχήματός τους, και από τη σύνθεση του πλάσματος. Αν και οι μετρήσεις της γλοιότητας του αίματος με όλα τα στοιχεία του αίματος και ο συσχετισμός με τις πνευμονικές αντιστάσεις είναι δύσκολο να γίνει, όμως από πειραματικά δεδομένα προέκυψε ότι: η αύξηση της γλοιότητας του αίματος από την αύξηση του αιματοκρίτη συνοδεύεται από αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων.

Οι επιδράσεις των αυξημένων αντιστάσεων στην πνευμονική κυκλοφορία εξαρτώνται από το μέγεθος των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Εάν οι αντιστάσεις εντοπίζονται στα φλεβίδια ή στις πνευμονικές φλέβες, η ενδαγγειακή και η διατοιχωματική πίεση στα πνευμονικά τριχοειδή θα αυξηθεί, με αποτέλεσμα το πνευμονικό οίδημα. Εάν οι αντιστάσεις εντοπίζονται στις αρτηρίες και στα αρτηριόλια, η πίεση στα πνευμονικά τριχοειδή δεν θα αυξηθεί και δεν θα προκληθεί πνευμονικό οίδημα.

Πάντως, κάθε αύξηση των αγγειακών πνευμονικών αντιστάσεων, ανεξάρτητα από την εντόπισή τους, συνοδεύεται από αύξηση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία και υπερδιάταση της δεξιάς κοιλίας, εάν η ροή του αίματος στην πνευμονική αρτηρία δε μειωθεί.

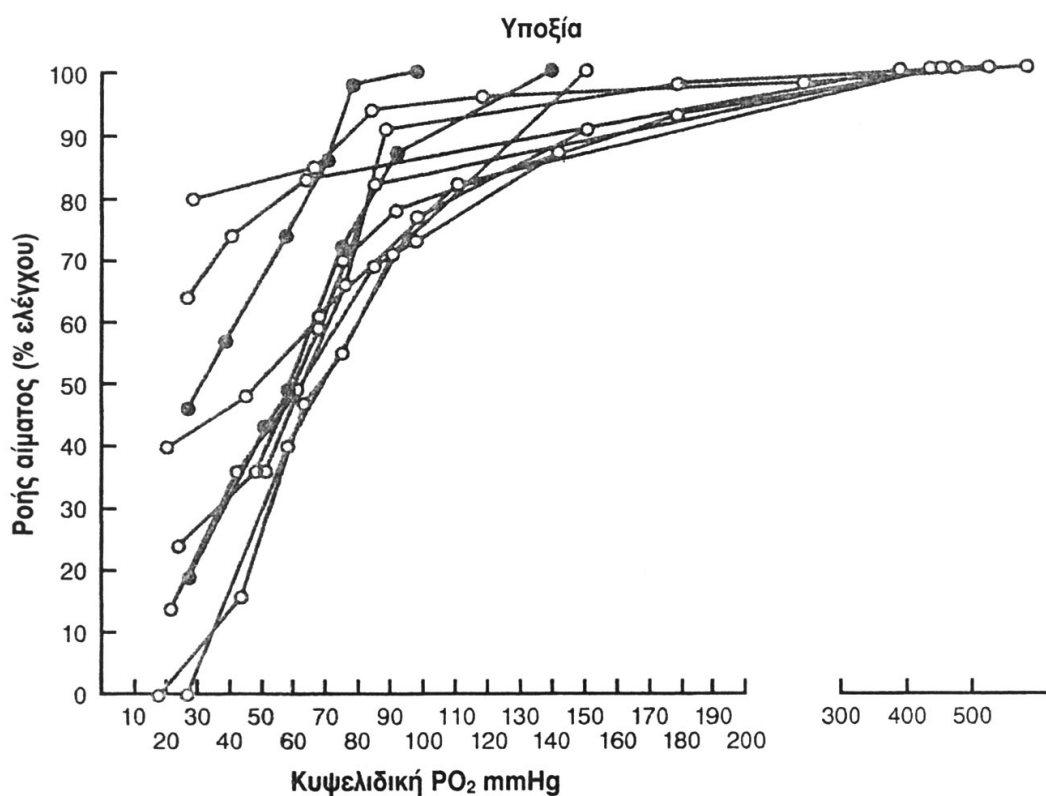
## **Η ρύθμιση της πνευμονικής κυκλοφορίας**

Μέχρι τώρα αναφέρθηκαν οι διάφοροι παράγοντες, οι οποίοι παθητικά επιδρούν στις αντιστάσεις και στην κατανομή της ροής του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία. Επίσης δεν υπάρχει κάποιος γνωστός και αποτελεσματικός νευρικός έλεγχος της πνευμονικής κυκλοφορίας. Πάντως έχει διαπιστωθεί πειραματικά και κλινικά, ότι τα πνευμονικά αγγεία δεν αντιδρούν μόνον παθητικά στις μεταβολές της διατοιχωματικής πίεσεως, αλλά και ενεργητικά δια των αναπνευστικών αερίων ( $O_2$ ,  $CO_2$ ) και του  $pH$ .

Υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση. Η διαφορά της υδροστατικής πίεσεως και οι μηχανισμοί της επιστρατεύσεως και διατάσεως των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας παίζουν σημαντικό ρόλο για την κατανομή της ροής του αίματος στους πνεύμονες σε φυσιολογικές καταστάσεις. Επί ενηλίκων, τα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας έχουν ελάχιστους λείους μυς στο τοίχωμά τους και έτσι η ενεργητική επίδραση στον τόνο του τοιχώματος των αγγείων είναι αρκετά μικρή. Αντίθετα, σε καταστάσεις όπου υπάρχει αύξηση των λείων μυών στο τοίχωμα των αγγείων της πνευμονικής, ο μυϊκός τόνος του τοιχώματος των αγγείων αυτών παίζει σημαντικό ρόλο στην κατανομή του αίματος. Αυτά συμβαίνουν στα βρέφη, στους κατοικούντες σε μεγάλο υψόμετρο για μακρύ χρονικό διάστημα και σ' αυτούς που έχουν γι' αρκετό χρόνο πνευμονική υπέρταση. Εξάιρεση αποτελεί η υποξική

πνευμονική αγγειοσύσπαση, κατά την οποία συμβαίνει σύσπαση των λείων μυών του τοιχώματος των μικρών αγγείων μιας περιοχής του πνεύμονος με κυψελιδική υποξία, δηλαδή χαμηλή πίεση οξυγόνου στις κυψελίδες. Η υποξική αυτή αγγειοσύσπαση παρατηρείται και σε απομονωθέντα πνεύμονα, αλλά και σε τμήματα πνευμονικής αρτηρίας, αφού τοποθετηθούν σε περιβάλλον με χαμηλή πίεση οξυγόνου. Αυτό σημαίνει, ότι η υποξία επιδρά τοπικά στο τοίχωμα της πνευμονικής αρτηρίας. Επίσης έχει παρατηρηθεί, ότι η τοπική αυτή επίδραση της υποξίας επί του τοιχώματος της πνευμονικής αρτηρίας δεν συμβαίνει εφόσον αφαιρεθεί ο περιαγγειακός ιστός. Ενδιαφέρουσα είναι η γνώση, ότι η υποξική αγγειοσύσπαση εξαρτάται μόνον από την κυψελιδική υποξία (χαμηλή κυψελιδική P02) και όχι από την P02 του αίματος της πνευμονικής αρτηρίας. Αυτό αποδεικνύεται δια της αιματώσεως του πνεύμονος με υψηλή P02, ενώ η κυψελιδική P02 διατηρείται χαμηλή. Υπ' αυτές τις συνθήκες, ο πνεύμων παρουσιάζει αγγειοσυσπασση. Το τοίχωμα των αγγείων που εμφανίζουν υποξική αγγειοσύσπαση, υφίσταται την υποξική επίδραση δια διαχύσεως του οξυγόνου από το τοίχωμα των γύρω κυψελίδων καθότι η απόσταση είναι αρκετά μικρή. Από το σχεδιασμό ερεθίσματος (κυψελιδική P02)-ανταποκρίσεως σε πειραματόζωα, προκύπτει μια συνισταμένη, που είναι μη γραμμική. Όταν η κυψελιδική P02 σε μια περιοχή μεταβάλλεται σε τιμές πάνω από 100mmHg, παρατηρείται μικρή μεταβολή της αγγειακής αντιστάσεως, η οποία εκφράζεται με το αντίστροφο της ροής του αίματος. Αντίθετα, όταν η κυψελιδική P02 μειώνεται κάτω από τα 70mmHg, παρατηρείται αξιοσημείωτη αγγειοσύσπαση, και σε πολύ χαμηλή κυψελιδική P02 που πλησιάζει την P02 του μεικτού φλεβικού αίματος, η ροή αίματος στην υποξική περιοχή σχεδόν καταργείται.

Τα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας στα οποία επιδρά η κυψελιδική υποξία δεν είναι ακριβώς γνωστά, αλλά υπάρχουν ενδείξεις από τις οποίες προκύπτει ότι αυτά είναι μικρά αγγεία της πνευμονικής αρτηρίας, δηλαδή τα αρτηριόλια, αν και μπορεί να έχουν μικρή συμμετοχή και τα κυψελιδικά αγγεία. Πάντως, επειδή η πίεση στην πνευμονική αρτηρία μπορεί να αυξηθεί στα 50mmHg ή και περισσότερο σε άτομα που κατοικούν σε μεγάλο υψόμετρο χωρίς εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος, αυτό σημαίνει ότι η αγγειοσύσπαση συμβαίνει πριν τα κυψελιδικά τριχοειδή αγγεία, από τα οποία γίνεται η διαπήδηση υγρού στις κυψελίδες. Βέβαια πνευμονικό οίδημα μπορεί να συμβεί σε μεγάλο υψόμετρο και αυτό αποδίδεται στο ότι η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση είναι ανομοιόμορφη, με αποτέλεσμα τα τριχοειδή που δεν προστατεύονται με προτριχοειδική υποξική αγγειοσύσπαση από την αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία, να εμφανίζουν τη διαρροή υγρού στις κυψελίδες.





Η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση έχει ως αποτέλεσμα, τον περιορισμό της ροής του αίματος από τις περιοχές που η κυψελιδική P02 είναι χαμηλή, και την αύξηση της ροής δια παρεκκλίσεως της προς περιοχές που η κυψελιδική P02 και άρα ο αερισμός, είναι φυσιολογική < αυξημένη. Με αυτό το μηχανισμό μειώνεται η διαταραχή αερισμού-αιματώσεως στην πάσχουσα περιοχή του πνεύμονος και περιορίζεται η πτώση της PaO2. Αντίθετα, η λύση της υποξικής πνευμονικής αγγειοσυσπάσεως χωρίς τη διόρθωση της κυψελιδικής υποξίας, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της PaO2. Αυτό μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με παρόξυνση βρογχικού άσθματος, οι οποίοι θεραπεύονται με βρογχοδιασταλτικά, τα οποία έχουν συγχρόνως και αγγειοδιασταλτική δράση. Με την αγγειοδιασταλτική δράση λύεται η υποξική αγγειοσύσπαση και αυξάνεται η αιμάτωση, χωρίς να βελτιώνεται στις αντίστοιχες περιοχές και ο αερισμός, με αποτέλεσμα επίταση της διαταραχής v/3 στην περιοχή αυτή και την πτώση της PaO2. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού χρόνια αποφρακτική νόσο των πνευμόνων, συνήθως παρατηρείται αύξηση της πίεσεως της πνευμονικής αρτηρίας, η οποία πίεση επιτείνεται κατά την παρόξυνση της νόσου, λόγω λοιμώξεων. Η παρατεταμένη θεραπεία στους ασθενείς αυτούς με συνεχή χορήγηση οξυγόνου, προκαλεί μείωση της πνευμονικής υπερτάσεως. Ο πιθανός μηχανισμός είναι μέσω της βελτιώσεως της κυψελιδικής P02 και της λύσεως της υποξικής πνευμονικής αγγειοσυσπάσεως.

Η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση είναι περισσότερο εμφανής κατά την προγεννητική περίοδο. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία είναι αρκετά υψηλές και κατά ένα μεγάλο μέρος οφείλονται στην υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση. Κατά την περίοδο αυτή, μόνον το 15% της καρδιακής παροχής διέρχεται από τους

πνεύμονες, ενώ το υπόλοιπο παρακάμπτοντας τους πνεύμονες, διέρχεται δια του αρτηριακού πόρου στην μεγάλη αρτηριακή κυκλοφορία. Η αγγειοσύσπαση στην πνευμονική είναι μεγάλη, λόγω της παρουσίας άφθονου λείου μυϊκού ιστού στα τοιχώματα της πνευμονικής αρτηρίας.

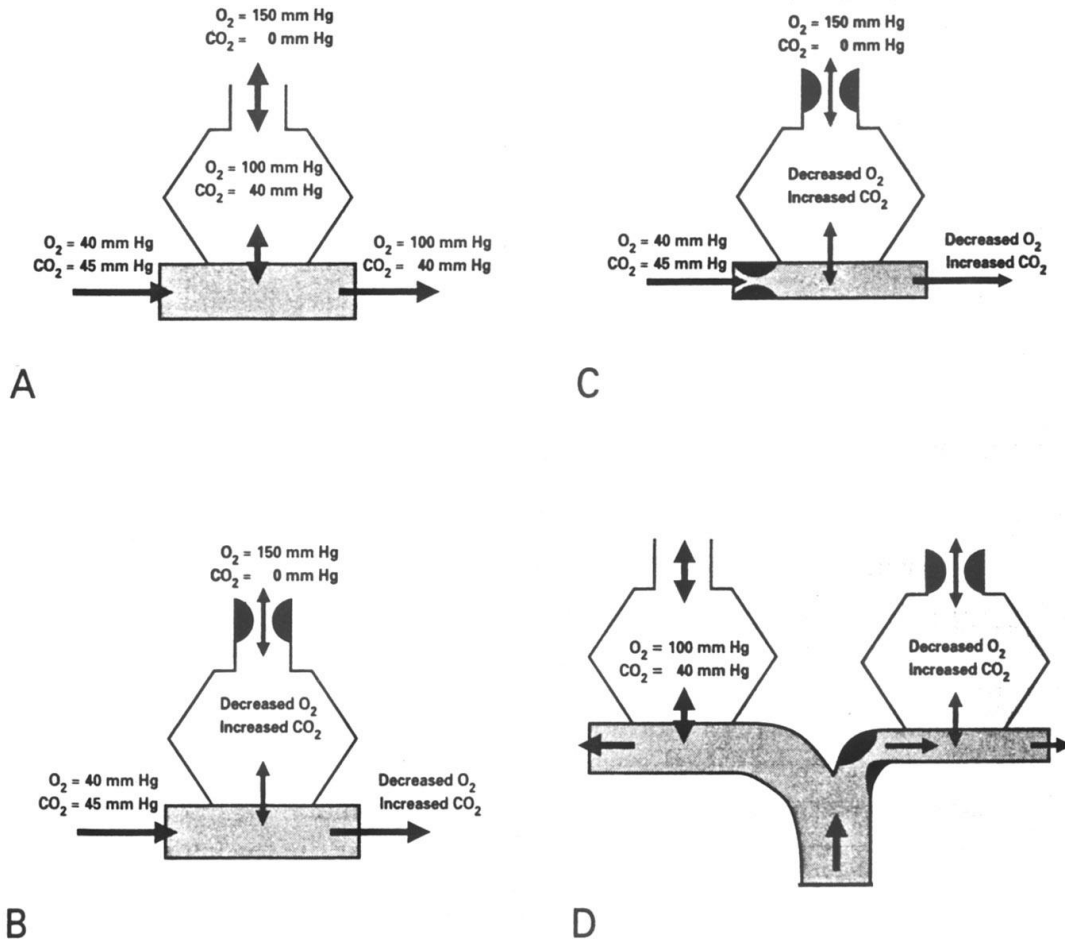
Μετά τις πρώτες αναπνοές από τον τοκετό, η P02 στις κυψελίδες ανέρχεται και οι αντιστάσεις στην πνευμονική αρτηρία πέφτουν απότομα και σημαντικά, λόγω της χαλάσεως των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος, με αποτέλεσμα τη μεγάλη αύξηση της ροής του αίματος δια της πνευμονικής αρτηρίας στους πνεύμονες. Σε αυτή τη φάση της ζωής, η λύση της υποξικής πνευμονικής αγγειοσυσπάσεως είναι σημαντική για τη μετάβαση από την εμβρυϊκή ζωή (με τον πλακούντα) στην ατμόσφαιρα (με τους πνεύμονες).

Σε μεγάλο υψόμετρο, λόγω της μειώσεως της πίεσεως του οξυγόνου, παρατηρείται γενικευμένη υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, η οποία οδηγεί σε μεγάλη αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσεως και ανάλογη αύξηση του έργου της δεξιάς κοιλίας (περισσότερα θα αναφερθούν περαιτέρω).

Οξεία υποξία. Στους ανθρώπους η οξεία κυψελιδική υποξία προκαλεί αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσεως, δεν επηρεάζει την πίεση στον αριστερό κόλπο και συνήθως προκαλεί μικρή αύξηση της καρδιακής παροχής. Η ανταπόκριση στην κυψελιδική υποξία με αγγειοσύσπαση αρχίζει εντός δευτερολέπτων, φθάνει στην μεγαλύτερη τιμή σε χρονικό διάστημα 3 λεπτών και ακολούθως εξασθενεί προοδευτικά καθώς η υποξία συνεχίζεται. Η σοβαρή οξέωση επιτείνει την υποξική αγγειοσύσπαση. Η πνευμονική αγγειοσύσπαση, ως ανταπόκριση στην οξεία κυψελιδική υποξία,

συμβαίνει κυρίως στα προτριχοειδικά αγγεία και ειδικότερα στις μικρές μυϊκές αρτηρίες της πνευμονικής και στα αρτηρίδια.

Η οξεία υποξική αγγειοσύσπαση μπορεί να μειωθεί από διάφορους βρογχοδιασταλτικούς και αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, όπως είναι μερικά αναισθητικά αέρια. Επίσης αγγειοδιασταλτικές ουσίες παραγόμενες από το αγγειακό ενδοθήλιο, φαίνεται να επιδρούν στην αγγειοσύσπαση αυτή. Η προστακυκλίνη, για παράδειγμα, χορηγούμενη ενδοφλεβίως μπορεί να μειώσει ή και να εξαλείψει την υποξική αγγειοσύσπαση. Ομοίως, η εισπνοή οξειδίου του αζώτου αναστέλλει την υποξική αγγειοσύσπαση, ενώ οι αναστολείς της συνθέσεως του οξειδίου του αζώτου την επιτείνουν, παρεμποδίζοντας την ενδογενή σύνθεση του οξειδίου του αζώτου. Το οξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένας παράγων χαλάσεως αιμοφόρων αγγείων και παράγεται από το ενδοθήλιο. Το NO σχηματίζεται από την L-αργινίνη και αποτελεί το τελικό προϊόν των διαφόρων βιολογικών λειτουργιών. Το NO ενεργοποιεί την ευδιάλυτη γουανυλική κυκλάση, η οποία προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών δια της συνθέσεως της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης. Οι αναστολείς της συνθέσεως του NO επιτείνουν την υποξική αγγειοσύσπαση στους πνεύμονες στα πειραματόζωα, ενώ η εισπνοή NO στους ανθρώπους μειώνει την υποξική πνευμονική αγγειορύθμιση. Η απαιτούμενη συγκέντρωση του εισπνεόμενου NO είναι πολύ χαμηλή (περίπου 2/100,00), καθότι το αέριο αυτό (NO) είναι αρκετά τοξικό σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.



Ο μηχανισμός με τον οποίον η τοπική κυψελιδική υποξία αντιδρά με τοπική αγγειοσύσπαση, απασχολεί από πολλών ετών τους ερευνητές, οι οποίοι είχαν δυο βασικές κατευθύνσεις: κατά την πρώτη, εθεωρείτο ότι η υποξία επιδρά άμεσα επί των κυττάρων των λείων μυών του τοιχώματος των αγγείων και κατά τη δεύτερη, ότι απελευθερώνεται ένας χημικός μεσολαβητής εντός των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της οξείας υποξίας (όπως η ενδοθηλίνη I από το ενδοθήλιο των πνευμονικών αγγείων). Αν και συζητούνται, τόσο η άμεση επίδραση, όσο και η έμμεση, όμως τα πειραματικά δεδομένα συνηγορούν για την άμεση επίδραση της υποξίας επί των κυττάρων των λείων μυών του αγγειακού τοιχώματος.

Επιπλέον οι διάφορες ουσίες οι οποίες θεωρούνται ότι δρουν έμμεσα, έχουν μάλλον ρυθμιστικό ρόλο και όχι μεσολαβητικό.

Ο μηχανισμός της άμεσου επιδράσεως περιλαμβάνει την αίσθηση ή λήψη του ερεθίσματος της υποξίας, τη μεταφορά και τη δραστηριότητα. Από αυτά τα τρία στοιχεία του μηχανισμού, εκείνο που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι η δραστηριότητα για την εμφάνιση της υποξικής αγγειοσυσπάσεως και η οποία σχετίζεται με την αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Κατόπιν εκθέσεως σε υποξία και ως συνέπεια αυτής τον ερεθισμό των κυττάρων I του καρωτιδικού σωματίου, τα οποία μοιάζουν με τα μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος των πνευμονικών αγγείων, παρατηρήθηκε και στα δυο είδη κυττάρων αναστολή της μεταφοράς του καλίου εκτός των κυττάρων, προκαλώντας εκπόλωση της μεμβράνης του κυττάρου και είσοδο του ασβεστίου εντός των κυττάρων. Επίσης, με τη μεταβολή στα κύτταρα αυτά της καταστάσεως ευαισθησίας των διαύλων καλίου ως προς το οξυγόνο, μπορεί να ρυθμιστεί η ροή του αίματος. Με αυτό τον τρόπο οι διάλυτοι καλίου είναι ανοικτοί επί οξυγονώσεως και κλειστοί επί υποξίας. Τελευταία έχει εκφραστεί η άποψη, ότι, η αίσθηση ή λήψη του υποξικού ερεθίσματος γίνεται από μια αιμοπρωτεΐνη που εντοπίζεται στη μεμβράνη των λείων μυϊκών κυττάρων και η οποία τελικά δραστηριοποιείται για ανταπόκριση των διαύλων καλίου.

Χρόνια υποξία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα των επιδράσεων στην πνευμονική κυκλοφορία της χρόνιας κυψελιδικής υποξίας, αποτελούν τα συμβαίνοντα στους κατοικούντες σε μεγάλο υψόμετρο. Η αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσεως είναι αρκετά σημαντική, κυρίως επί ασκήσεως. Όλοι οι ανερχόμενοι ή κατοικούντες σε μεγάλο υψόμετρο, δεν εμφανίζουν την ίδια ανταπόκριση στην υποξία ως προς την αύξηση της πνευμονικής πίεσεως. Οι διαφορές

στην απάντηση επί της αυτής χρονιάς υποξίας, πιθανώς οφείλονται σε γενετικές διαφορές. Εάν δοθεί οξυγόνο 100% σε φυσιολογικά άτομα, τα οποία έχουν πριν εκτεθεί σε υποξία για χρονικό διάστημα τουλάχιστον δυο εβδομάδων, η πίεση στην πνευμονική αρτηρία δεν θα επανέλθει άμεσα στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό είναι ενδεικτικό, ότι κάποιες ανατομικές μεταβολές έχουν συντελεσθεί, κατά το διάστημα της κυψελιδικής υποξίας, στα αγγεία της πνευμονικής αρτηρίας. Πράγματι, η χρόνια κυψελιδική υποξία προκαλεί ανατομικές μεταβολές στους μικρούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας και στα αρτηριόλια (remodeling). Αυτές οι ανατομικές μεταβολές χαρακτηρίζονται από πολλαπλασιασμό των λείων μυών του τοιχώματος των αγγείων αυτών, με αποτέλεσμα την πάχυνση του τοιχώματος των μέσου και μικρού μεγέθους μυϊκών πνευμονικών αρτηριών και των αρτηριολίων. Επίσης ελαστικός και κολλαγόνος ιστός εναποτίθεται εξωκυτταρίως στο τοίχωμα των αγγείων αυτών. Το τελικό αποτέλεσμα των ανατομικών αυτών μεταβολών είναι η αύξηση των αντιστάσεων στη ροή του αίματος και η μείωση της διατασιμότητας των αγγείων αυτών. Ερέθισμα για τις ίδιες μεταβολές των ανωτέρω αγγείων αποτελούν και μηχανικοί παράγοντες, όπως είναι η αύξηση της ροής του αίματος, η οποία μέσω του αγγειακού ενδοθηλίου δραστηριοποιεί τα αιμοπετάλια για την αύξηση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Οι ουσίες οι οποίες αναστέλλουν την υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, αναστέλλουν επίσης την ανάπτυξη των ανωτέρω ανατομικών αγγειακών μεταβολών καθώς και την υποξική πνευμονική υπέρταση. Πάντως, τόσο για την οξεία, όσο και την χρόνια υποξία, δεν είναι γνωστό γιατί στα αγγεία της πνευμονικής προκαλεί αγγειοσύσπαση, ενώ στα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας αγγειοδιαστολή. Οι ίδιες ανατομικές μεταβολές στα αγγεία της πνευμονικής αρτηρίας παρατηρούνται και σε άλλα νοσήματα, τα οποία προκαλούν

χρόνια κυψελιδική υποξία, όπως είναι, η σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και μάλιστα κατά την παρόξυνση λόγω λοιμώξεως. Βέβαια οι ανατομικές μεταβολές που συμβαίνουν στα πνευμονικά αγγεία επί χρόνιας υποξίας είναι αναστρέψιμες μετά την αποκατάσταση της υποξίας, είτε δια χορηγήσεως οξυγόνου ή δια της παραμονής στο επίπεδο της θαλάσσης, για τους παραμείναντες επί μακρόν σε μεγάλο υψόμετρο.

**Οξεία υπερκαπνία.** Η αύξηση του CO<sub>2</sub> δια εισπνοής μίγματος περιέχοντος CO<sub>2</sub> (5-7%) έχει μικρή επίδραση επί της πνευμονικής κυκλοφορίας, προφανώς, επειδή με την αύξηση του αερισμού που την ακολουθεί, η μεταβολή του pH είναι ελάχιστη. Εάν η ανταπόκριση στην αύξηση του CO<sub>2</sub> με αύξηση του αερισμού περιορίζεται, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, τότε παρατηρείται μια εμφανής ανταπόκριση της πνευμονικής κυκλοφορίας με αγγειοσύσπαση, η οποία σχετίζεται με την οξέωση του αρτηριακού αίματος, η οποία οφείλεται στην κατακράτηση CO<sub>2</sub>. Επίσης ο συνδυασμός μετρίου έως σοβαρού βαθμού οξέωσης, ανεξάρτητα αιτιολογίας, και οξείας υποξίας, προκαλεί μεγαλύτερου βαθμού αγγειοσύσπαση από εκείνη που θα προκαλεί το από το κάθε ένα χωριστά. Ο συνδυασμός τέλος της οξείας υποξίας και οξείας υπερκαπνίας είναι συνεργικός ως προς την πνευμονική αγγειοσύσπαση.

Πρέπει να αναφερθεί, ότι η πτώση της κυψελιδικής PCO<sub>2</sub> σε μια περιοχή του πνεύμονος μετά από απόφραξη κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας που αντιστοιχεί στην περιοχή αυτή, προκαλεί μείωση κατά 25% περίπου του αερισμού της περιοχής αυτής δια βρογχοσυσπάσεως. Αυτό υποδηλώνει ότι η κυψελιδική υποξία και η κυψελιδική υπερκαπνία αποτελούν ομοιοστατικούς μηχανισμούς για τη ρύθμιση της κατανομής αερισμού αιματώσεως σε μια περιοχή του πνεύμονος.

Το pH του αίματος. Όπως αναφέρθηκε, η σοβαρή οξέωση, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, προκαλεί πνευμονική αγγειοσύσπαση, ενώ η σοβαρή αλκάλωση προκαλεί αγγειοδιαστολή. Η συνεργική επίδραση υποξίας και οξέωσης θεωρείται αρκετά ενδιαφέρουσα για υποαεριζόμενες περιοχές του πνεύμονος, καθότι προκαλούν αγγειοσύσπαση στην περιοχή αυτή και προάγουν την παρέκλιση του αίματος προς άλλες πνευμονικές περιοχές, που έχουν επαρκή αερισμό.

### **Το ισοζύγιο των υγρών στους πνεύμονες**

Η πνευμονική κυκλοφορία φέρει σε έμμεση επαφή το φλεβικό αίμα με τον αέρα των κυψελίδων, όπου γίνεται η ανταλλαγή των αναπνευστικών αερίων. Για να επιτευχθεί η μεταφορά των αναπνευστικών αερίων, η κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη πρέπει να είναι αρκετά λεπτή. Πράγματι, η κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη είναι λεπτή και οι πιέσεις εντός της πνευμονικής κυκλοφορίας αρκετά χαμηλές. Αφού ιστός πάχους περίπου 0,5μ διαχωρίζει το αίμα των πνευμονικών τριχοειδών από τα αέρια των κυψελίδων, το βασικό πρόβλημα είναι να διατηρούνται οι κυψελίδες ελεύθερες από υγρό. Αυτό εξαρτάται από το μέγεθος των πιέσεων που ασκούνται στο τοίχωμα των τριχοειδών και στις μεταξύ τους σχέσεις.

Η διακίνηση υγρού δια του τοιχώματος των πνευμονικών τριχοειδών θεωρείται ότι υπόκειται στο νόμο του Starling. Σύμφωνα με το νόμο αυτό, η δύναμη η οποία προωθεί την έξοδο του υγρού από το τριχοειδές είναι η υδροστατική πίεση του υγρού εντός του τριχοειδούς μείον την υδροστατική πίεση του υγρού του περιτριχοειδικού διαμέσου χώρου, ή  $P_c - P_h$ . Η δύναμη η οποία έχει την τάση να συγκρατεί το υγρό εντός του τριχοειδούς είναι η κολλοειδωσμοτική πίεση των πρωτεϊνών του αίματος μείον την κολλοειδωσμοτική πίεση των πρωτεϊνών



του διάμεσου υγρού. Αυτή η διαφορά των κολλοειδωσμοτικών πιέσεων εξαρτάται και από το συντελεστή αντιδράσεως (reflection coefficient), ο οποίος εκφράζει την αποτελεσματικότητα του τριχοειδικού τοιχώματος στην παρεμπόδιση της διόδου των πρωτεϊνών δια μέσου αυτού.

Η εξίσωση αυτή έχει περιορισμένη πρακτική αξία, επειδή δεν είναι δυνατόν να μετρηθούν όλες οι αναφερόμενες τιμές. Η κολλοειδωσμοτική πίεση εντός των τριχοειδών είναι εκείνη του αίματος, δηλαδή είναι περίπου 28mmHg. Η τιμή της υδροστατικής πίεσεως στο τριχοειδές ευρίσκεται περίπου μεταξύ της αρτηριακής και φλεβικής πίεσεως της πνευμονικής κυκλοφορίας και είναι αρκετά μεγαλύτερη στη βάση του πνεύμονος σε σχέση με εκείνη της κορυφής. Η κολλοειδωσμοτική πίεση του υγρού του διαμέσου χώρου δεν είναι γνωστή, ενώ η κολλοειδωσμοτική πίεση της λέμφου του πνεύμονος είναι περίπου 20mmHg. Πάντως, η τιμή αυτή της λέμφου θεωρείται ότι πρέπει να είναι μεγαλύτερη από την τιμή της κολλοειδωσμοτικής πίεσεως του διαμέσου υγρού γύρω από τα τριχοειδή αγγεία. Η υδροστατική πίεση του διάμεσου χώρου δεν είναι γνωστή, αλλά θεωρείται ότι ευρίσκεται κάτω από την ατμοσφαιρική πίεση. Είναι πιθανόν, ότι η τελική πίεση που προκύπτει από την εξίσωση του Starling αντιστοιχεί σε δύναμη που έχει φορά προς τα εκτός του τριχοειδούς, με αποτέλεσμα τη ροή μικρής ποσότητας λέμφου, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες ίσως φθάνει στα 20ml/ώρα. Η μικρή αυτή ποσότητα υγρού, η οποία εξέρχεται από τα τριχοειδή προς το διάμεσο χώρο του κυψελιδικού τοιχώματος, διαφεύγει δια του διαμέσου χώρου στον περιαγγειακό και περιβρογχικό χώρο των πνευμόνων. Εφ' όσον το υγρό έχει διέλθει δια διηθήσεως μέσω του ενδοθηλίου των τριχοειδών εντός του περιτριχοειδικού χώρου, δεν εισέρχεται στις κυψελίδες, αλλά ρέει εντός του περιβρογχαγγειακού χώρου, από τον οποίον τελικά απάγεται δια

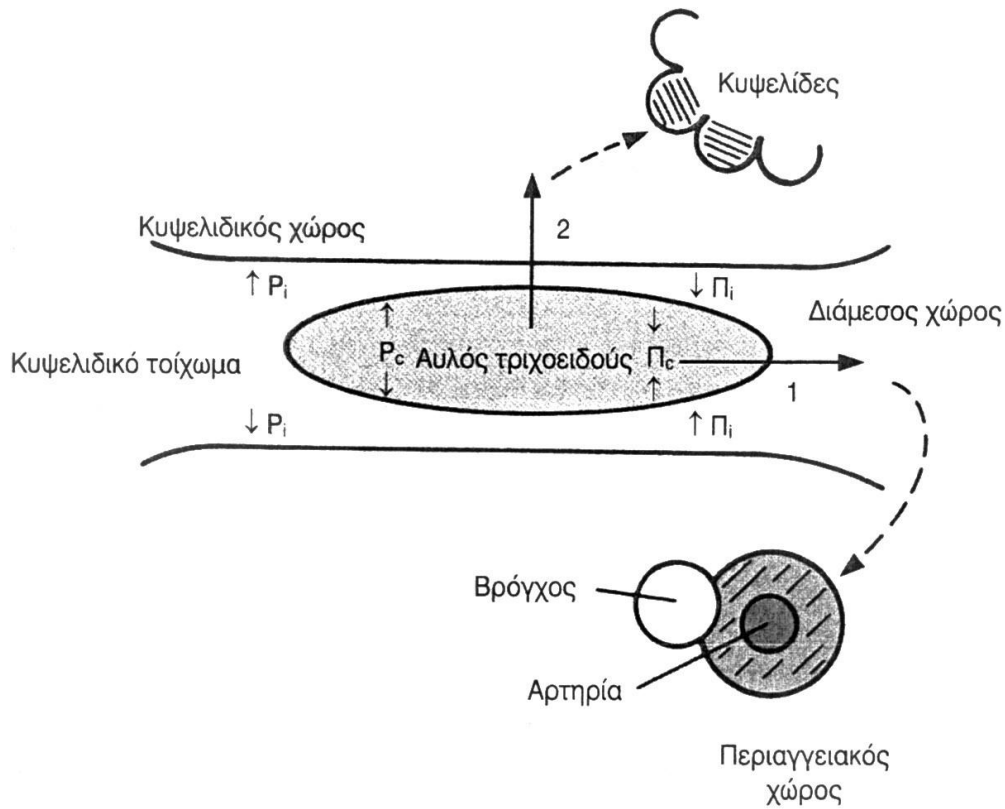
των λεμφαγγείων. Η συνέχεια μεταξύ των δύο διαμέσων χώρων παρέχει την απαραίτητη δίοδο για τη μετακίνηση του υγρού από το χώρο παραγωγής του προς το χώρο που απάγεται από τους πνεύμονες, δια των λεμφαγγείων.

Η αγωγός πίεση για τη μεταφορά αυτή του υγρού στους διαμέσους χώρους, δημιουργείται από την διαφορά της υδροστατικής πίεσεως μεταξύ των δύο διαμέσων χώρων. Η πίεση στον περιβρογχαγγειακό διάμεσο χώρο είναι πάντα περισσότερο αρνητική (-5mmHg) από την πίεση στον περιτριχοειδικό διάμεσο χώρο (-2mmHg).

Στον περιαγγειακό και στον περιβρογχικό χώρο φέρονται τα λεμφαγγεία, τα οποία συμβάλλουν στη μεταφορά της λέμφου στα λεμφαγγεία της πύλης του πνεύμονος. Η πίεση σ' αυτούς τους περιαγγειακούς χώρους είναι χαμηλή, σχηματιζόμενης έτσι μιας φυσικής "δεξαμενής" για τη διοχέτευση του υγρού προς τα λεμφαγγεία και μέσω αυτών στην πύλη του πνεύμονος.

Η αύξηση του υγρού στον περιαγγειακό και περιβρογχικό χώρο προκαλεί διάταση του χώρου αυτού και αποτελεί την πρόιμη μορφή του πνευμονικού οιδήματος, το οποίον αποκαλείται διάμεσο πνευμονικό οίδημα. Σε πιο προχωρημένο στάδιο πνευμονικού οιδήματος, το υγρό από το διάμεσο χώρο διέρχεται το κυψελιδικό επιθήλιο και εισέρχεται στις κυψελίδες. Όταν συμβεί αυτό, οι κυψελίδες πληρούνται με υγρό, η μια μετά την άλλη και προκαλούν το κυψελιδικό οίδημα. Το κυψελιδικό οίδημα είναι πιο σοβαρό από το διάμεσο πνευμονικό οίδημα, καθότι στο πρώτο παρεμποδίζεται η ανταλλαγή των αερίων στις κυψελίδες. Όταν οι κυψελίδες πληρούνται με υγρό δεν έχουν αερισμό και έτσι το αίμα που διέρχεται από τα αντίστοιχα κυψελιδικά τριχοειδή δεν οξυγονώνεται. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου τελικά, υγρό διέρχεται το φραγμό του κυψελιδικού επιθηλίου και εισέρχεται στις κυψελίδες, αποδίδεται στην

υπέρβαση της μέγιστης τιμής παροχетеύσεως υγρού από το διάμεσο χώρο προς τα λεμφαγγεία και στη μεγάλη αύξηση της πίεσεως στο χώρο αυτόν. Η φυσιολογική ροή της λέμφου από τους πνεύμονες, όπως αναφέρθηκε, είναι αρκετά μικρή, αλλά μπορεί να αυξηθεί σημαντικά, εάν η πίεση στα κυψελιδικά τριχοειδή αυξηθεί για μακρύ χρονικό διάστημα.



## ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

### **Μύες του θώρακα**

Οι μύες του θώρακα διακρίνονται σε αυτόχθονες και ετερόχθονες. Οι αυτόχθονες μύες νευρώνονται από τους πρόσθιους κλάδους των θωρακικών νεύρων (μεσοπλεύρια νεύρα). Οι ετερόχθονες μύες νευρώνονται από πρόσθιους κλάδους των αυχενικών νεύρων, ήτοι από κλάδους του αυχενικού και του βραχιόνιου πλέγματος.

Στους αυτόχθονες μύες του θώρακα ανήκουν οι μεσοπλεύριοι μύες και ο εγκάρσιος θωρακικός μυς.

### **Έξω μεσοπλεύριοι μύες**

**Έκφυση:** κάθε ένας από τους ένδεκα έξω μεσοπλεύριους μύες εκφύεται από το έξω χείλος της αύλακας την υπερκείμενης πλευράς (κάτω χείλος), εκτεινόμενος από το φύμα της πλευράς μέχρι το πρόσθιο άκρο της.

**Κατάφυση:** οι μυϊκές ίνες φέρονται λοξά προς τα κάτω και πρόσω και καταφύονται στο άνω χείλος της υποκείμενης πλευράς. Αντίστοιχα προς τους πλευρικούς χόνδρους (μεσοχόνδρια διαστήματα), όπου δεν εκτείνονται οι έξω μεσοπλεύριοι μύες, αναπληρώνονται από τους έξω μεσοπλεύριους συνδέσμους.

### **Έσω μεσοπλεύριοι μύες**

**Έκφυση:** κάθε ένας από τους ένδεκα έσω μεσοπλεύριους μυς, καλύπτεται από το σύστοιχο έξω μεσοπλεύριο μυ.

Εκφύεται από το άνω χείλος της υποκείμενης πλευράς, εκτεινόμενος από την γωνία της πλευράς μέχρι το στέρνο.

**Κατάφυση:** οι μυϊκές ίνες φέρονται προς τα άνω και πρόσω, χιάζονται με τις ίνες του έξω μεσοπλεύριου και καταφύονται στο έσω χείλος της αύλακας της υπερκείμενης πλευράς. Αντίστοιχα προς το οπίσθιο πέρας των πλευρών, όπου δεν επεκτείνονται οι έσω μεσοπλεύριοι μυς, αναπληρώνονται από τους έσω μεσοπλεύριους συνδέσμους.

### **Υποπλεύριοι μύες**

Οι υποπλεύριοι μύες είναι ατελώς ανεπτυγμένες μυϊκές δεσμίδες οι οποίες βρίσκονται στα οπίσθια πέρατα των έσω μεσοπλεύριων μυών και εμφανίζουν την φορά των έξω μεσοπλεύριων μυών.

**Νεύρωση των μεσοπλεύριων μυών.** Κάθε μεσοπλεύριος μυς νευρώνεται από το σύστοιχο μεσοπλεύριο νεύρο, το οποίο μαζί με τα μεσοπλεύρια αγγεία πορεύεται κατά μήκος του κάτω χείλους της υπερκείμενης πλευράς.

**Ενέργεια των μεσοπλεύριων μυών.** Οι μεσοπλεύριοι μύες αποτελούν τους κύριους μυς της θωρακικής αναπνοής. Με τη σύσπασή τους προκαλούν συμπλησίαση των πλευρών. Ειδικότερα, οι έξω μεσοπλεύριοι μύες φέρνουν την 2<sup>η</sup> μέχρι την 11<sup>η</sup> πλευρά προς τα άνω, κατά την εισπνοή, οι έσω μεσοπλεύριοι μύες φέρουν τις πλευρές προς τα κάτω, κατά εκπνοή. Έτσι προκαλείται αυξομείωση της εγκάρσια και της οβελιαίας διαμέτρου του θώρακα κατά τις αναπνευστικές κινήσεις.

## **Εγκάρσιος θωρακικός μυς**

Ο εγκάρσιος θωρακικός μυς εκφύεται από το χείλος και την οπίσθια επιφάνεια του σώματος του στέρνου και φέρεται, με τη μορφή δεσμίδων που εκτείνονται ρυτιδοειδώς, στην έσω επιφάνεια των πλευρικών χόνδρων της 2<sup>ης</sup> μέχρι της 6<sup>ης</sup> πλευράς. Οι ανώτερες δεσμίδες φέρονται ανιόντος, και οι κατώτερες οριζόντια, συνεχόμενες με τις εκφυτικές δεσμίδες του εγκάρσιου κοιλιακού μυός.

**Νεύρωση.** Νευρώνεται από τα σύστοιχα μεσοπλεύρια νεύρα.

## **Ετερόχθονες μύες του θώρακα**

Στους ετερόχθονες μυς του θώρακα ανήκουν το διάφραγμα και οι ωμοθωρακικοί μύες.

## **Το διάφραγμα**

Το κάτω στόμιο της οστέινης θωρακικής κοιλότητας αφορίζεται μπροστά από την στερνοξυφοειδή συγχόνδρωση, στα πλάγια από τα πλευρικά τόξα και πίσω από το σώμα του 12<sup>ου</sup> θωρακικού σπονδύλου. Το στόμιο αυτό φράσσεται με ένα αποπλατυσμένο θολωτό μυοτενοντώδες πέταλο, το διάφραγμα. Με το διάφραγμα χωρίζεται το κύτος του θώρακα από το κύτος της κοιλιάς. Το διάφραγμα εμφανίζει τρήματα και σχισμές, διαμέσου των οποίων διέρχονται ανατομικά μέρη από το θώρακα στην κοιλιά και αντίθετα. Η κύρια όμως ενέργεια του διαφράγματος είναι η μέγιστη συμβολή του στη διαφραγματική αναπνοή.

Το διάφραγμα, αντίθετα με τους άλλους μυς, αποτελείται περιφερικά από μυϊκές ίνες, με τις οποίες εκφύεται κυκλικά από το κάτω στόμιο του θώρακα, ενώ κατά το μέσο εμφανίζει τενόντια μοίρα, το τενόντιο κέντρο του διαφράγματος.

Η άνω επιφάνεια του διαφράγματος συνδέεται κατά μέσο με το περικάρδιο και εκατέρωθεν καλύπτεται κατά σειρά από τη διαφραγματική περιτονία και το διαφραγματικό υπεζωκότα.

Η κάτω επιφάνεια του διαφράγματος, αποτελεί την οροφή του κύτους της κοιλιάς και καλύπτεται κατά σειρά από τη διαφραγματική περιτονία και από το διαφραγματικό περιτόναιο.

Το τενόντιο κέντρο του διαφράγματος εμφανίζει σχήμα τριανταφυλλιού, του οποίου το κεντρικό φύλλο φέρεται προς τα πρόσω και τα άλλα δύο προς τα πλάγια.

### **Έκφυση του διαφράγματος**

Η έκφυση του διαφράγματος γίνεται κυκλικά από το κάτω στόμιο του θώρακα και διακρίνεται ανάλογα σε τρεις μοίρες: την στερνική, την πλευρική και την οσφυϊκή.

- i. Η στερνική μοίρα εκφύεται από την οπίσθια επιφάνεια της ξιφοειδούς απόφυσης του στέρνου και της θήκης του ορθού κοιλιακού μυός. Καταφύεται στο πρόσθιο φύλλο του τενόντιου κέντρου του διαφράγματος
- ii. Η πλευρική μοίρα ακόμα αποτελείται από μυϊκές δεσμίδες που εκφύονται από την έσω επιφάνεια των 6 κατωτέρων πλευρών, με οδοντώματα τα οποία παρεμβάλλονται στα οδοντώματα του εγκάρσιου κοιλιακού μυός. Καταφύεται στο σύστοιχο πλάγιο φύλλο του τενόντιου κέντρου του διαφράγματος.

iii. Η οσφυϊκή μοίρα εκφύεται, εκατέρωθεν α) με ένα σκέλος από τους οσφυϊκούς σπονδύλους και β) προς τα έξω εκφύεται από τον έσω και τον έξω τοξοειδή σύνδεσμο, οι οποίοι αποτελούν αντίστοιχα το παχύ άνω χείλος της περιτονίας του ψοίτη και της περιτονίας του τετράγωνου οσφυϊκού μυός. Οι εκφυόμενες από τις ανωτέρω θέσεις μυϊκές ίνες καταφύονται στα πίσω χείλη των πλαγίων φύλλων του τενοντίου κέντρου του διαφράγματος.

Ειδικότερα το δεξιό σκέλος του διαφράγματος εκφύεται από την πλάγια επιφάνεια των σωμάτων των τριών πρώτων οσφυϊκών σπονδύλων, ενώ το αριστερό σκέλος εκφύεται από την πλάγια επιφάνεια των σωμάτων των δύο πρώτων οσφυϊκών σπονδύλων. Τα έσω χείλη των δύο σκελών συνενώνονται μπροστά από την αορτή και αποτελούν το μέσο τοξοειδή σύνδεσμο.

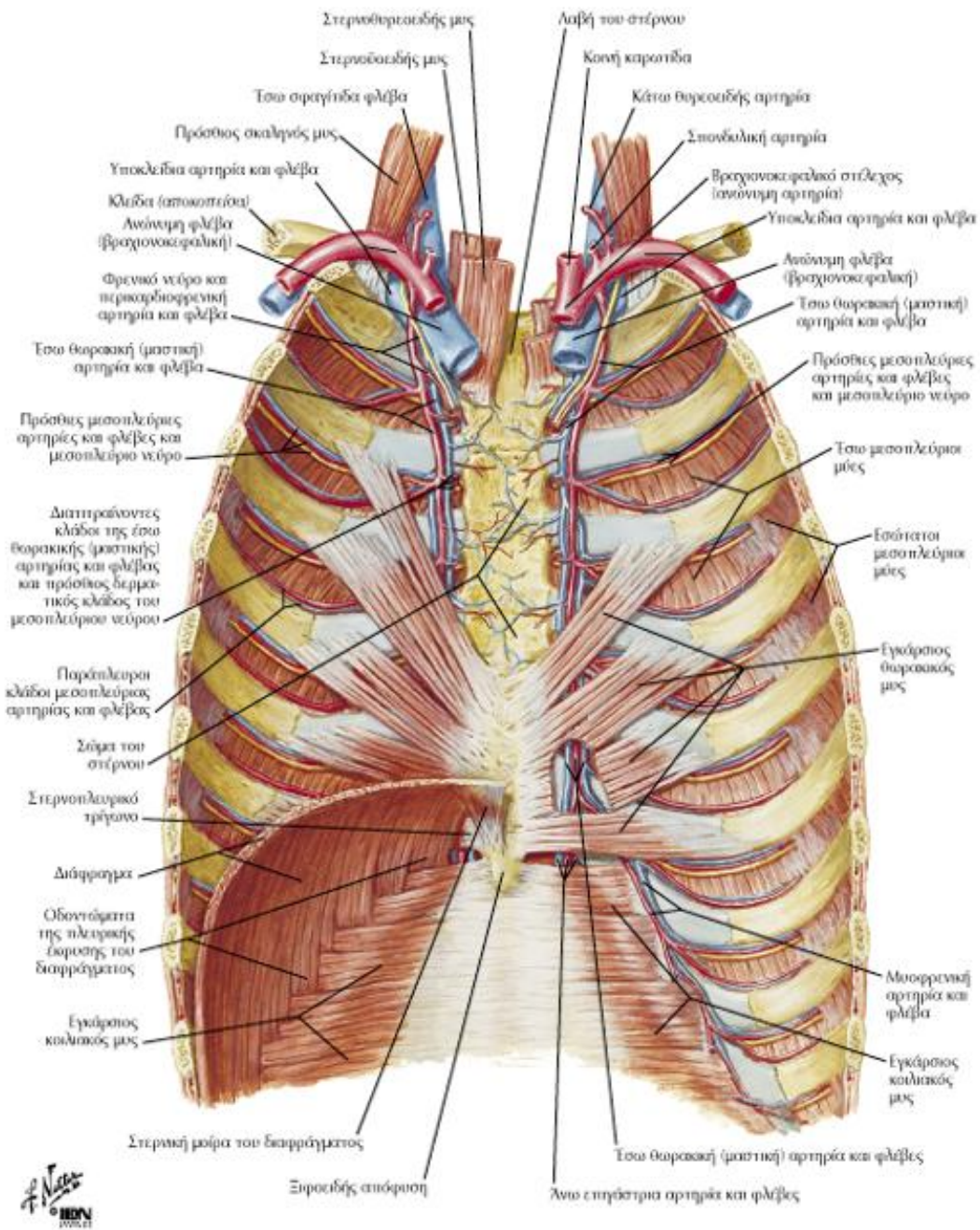
Ο έσω τοξοειδής σύνδεσμος εκτείνεται από το σώμα του δεύτερου οσφυϊκού σπονδύλου στην εγκάρσια απόφυση του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου.

Ο έξω τοξοειδής σύνδεσμος εκτείνεται από την εγκάρσια απόφυση του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου προς την 12<sup>η</sup> πλευρά.

### **Σχήμα του διαφράγματος**

Σε κατά μέτωπο διατομή εμφανίζει εκατέρωθεν από τη μέση γραμμή δύο κυρτώματα προς τα άνω, τα οποία αποτελούν το δεξιό και τον αριστερό θόλο του διαφράγματος. Το υψηλότερο σημείο των θόλων αντιστοιχεί στο ύψος της σύστοιχης 5<sup>ης</sup> πλευράς, ενώ το τενόντιο κέντρο αντιστοιχεί στο ύψος της στερνοξιφοειδούς συγχονδρώσεως.





## Τρήματα και σχισμές του διαφράγματος

Το διάφραγμα εμφανίζει τρία κύρια τρήματα: το αορτικό, το οισοφαγικό και το τρήμα της κάτω κοίλης φλέβας.

Το αορτικό τρήμα βρίσκεται μπροστά στο σώμα του 12<sup>ου</sup> θωρακικού σπονδύλου και αφορίζεται μεταξύ αυτού του σπονδύλου και του μέσου τοξοειδούς συνδέσμου. Από το τρήμα

αυτό διέρχονται η κατιούσα αορτή, ο μεγάλος θωρακικός πόρος και η ανιούσα οσφυϊκή φλέβα.

Το οισοφαγικό τρήμα είναι μυώδες και αντιστοιχεί στο ύψος του 10<sup>ου</sup> θωρακικού σπονδύλου, μπροστά και υψηλότερα από το αορτικό τρήμα. Σχηματίζεται από την απόσχιση, σαν αγκύλη, των μυϊκών δεσμίδων του δεξιού, κυρίως σκέλους του διαφράγματος. Από το τρήμα αυτό διέρχονται ο οισοφάγος με τα δύο πνευμονογαστρικά νεύρα, τα οποία στη θέση αυτά πορεύονται το αριστερό μπροστά και το δεξιό πίσω από τον οισοφάγο. Επίσης διέρχονται οισοφαγικοί κλάδοι των αριστερών γαστρικών αγγείων και λεμφαγγεία.

Το τρήμα της κάτω κοίλης φλέβας είναι τενόντιο γιατί βρίσκεται στο τενόντιο κέντρο του διαφράγματος, στη θέση όπου ενώνεται το πρόσθιο με το δεξιό φύλλο του τενόντιου κέντρου. Αντιστοιχεί στο ύψος του 8<sup>ου</sup> θωρακικού σπονδύλου. Από το τρήμα αυτό διέρχονται η κάτω κοίλη φλέβα και τελικοί κλάδοι του δεξιού φρενικού νεύρου.

Εκτός από τα παραπάνω κύρια τρήματα, μεταξύ των διαφόρων εκφυτικών δεσμίδων του διαφράγματος σχηματίζονται σχισμές αμφοτερόπλευρα, από τις οποίες διέρχονται αγγεία και νεύρα. Οι κυριότερες σχισμές είναι:

- ✚ Μεταξύ του σκέλους του διαφράγματος και του έσω τοξοειδούς συνδέσμου. Διέρχεται το σύστοιχο στέλεχος του συμπαθητικού.
- ✚ Σχισμή του διαμέσου του διαφράγματος από την οποία διέρχονται τα σύστοιχα μεγάλο, μικρό και ελάχιστο σπλαγγνικό νεύρο.
- ✚ Η στερνοπλευρική σχισμή του Larrey από την οποία διέρχεται η άνω επιγαστρία αρτηρία και φλέβα.
- ✚ Η οσφυϊκή σχισμή ή τρίγωνο του Bochdaleck, η οποία σχηματίζεται πίσω, μεταξύ της πλευρικής και της

οσφυϊκής εκ φύσεως του διαφράγματος. Η θέση αυτή, η οποία δεν έχει μυϊκό υπόστρωμα, αντιστοιχεί στο άνω τριτημόριο του σύστοιχου νεφρού, αποτελεί σπάνια θέση διαφραγματοκήλης.

### **Νεύρωση του διαφράγματος**

Η κινητική νεύρωση του διαφράγματος γίνεται από το φρενικό νεύρο, κλάδο του αυχενικού πλέγματος.

Η αισθητική νεύρωση του διαφράγματος, του διαφραγματικού υπεζωκότα και διαφραγματικού περιτοναίου, γίνεται από αισθητικούς κλάδους του φρενικού νεύρου. Η περιφέρεια όμως του διαφράγματος νευρώνεται από αισθητικούς κλάδους των παρακείμενων μεσοπλευρίων νεύρων.

### **Αγγεία του διαφράγματος**

Οι αρτηρίες του διαφράγματος προέρχονται από την καρδιοφρενική και τη μυοφρενική και από την άνω και κάτω φρενική αρτηρία.

Οι φλέβες του διαφράγματος αντιστοιχούν στις ομώνυμες αρτηρίες.

Τα λεμφαγγεία εκβάλλουν στα φρενικά και στα αν'λωτερα οσφυϊκά λεφογάγγλια.

### **Ενέργεια του διαφράγματος**

Το διάφραγμα ενεργεί ως εισπνευστικός μυς, ως μυς αυξήσεως της ενδοκοιλιακής πίεσεως και ως στηρικτικός μυς για την άρση βάρους.

Η κύρια ενέργεια του διαφράγματος είναι κατά την εισπνοή οπότε με τη σύσπασή του τείνει να επιπεδωθεί ήτοι οι θόλοι του φέρονται προς τα κάτω. Έτσι αυξάνεται η κάθετη διάμετρος του θώρακα, κατά δύο μεσοπλεύρια διαστήματα στη βαθιά εισπνοή και κατά ένα μεσοπλεύριο διάστημα στην κανονική εισπνοή.

Με τη σύσπαση του διαφράγματος και με τη συνεργασία των κοιλιακών μυών αυξάνεται η ενδοκοιλιακή πίεση, και προκαλείται εξώθηση του περιεχομένου των οργάνων την μικρής πυέλου. Ο μηχανισμός αυτός υποβοηθείται περισσότερο με μία εισπνοή και σύγκλειση της σχισμής της γλωττίδας. Έτσι το διάφραγμα πιέζεται ισχυρά από πάνω και γίνεται ανένδοτο.

Ο παραπάνω μηχανισμός καθήλωσης του διαφράγματος βοηθάει στην αποφυγή κάμψης της σπονδυλικής στήλης και υποβοηθούνται οι εκτεινόντες της σπονδυλικής στήλης μύες στην ανύψωση μεγάλου βάρους.

### **Ωμοθωρακικοί μύες**

Οι ωμοθωρακικοί μύες συμπληρώνουν και ενισχύουν το σπώρθιο και πλάγιο θωρακικό τοίχωμα και συγχρόνως σχηματίζουν το πρόσθιο και το έσω τοίχωμα της μασχαλιαίας κοιλότητας. Οι ωμοραχιαίοι και οι μύες της ωμικής ζώνης συνδέουν τα οστά της ωμικής ζώνης με το κορμό και το βραχιόνιο με τον κορμό και την ωμική ζώνη. Έτσι συντελούν στη συγκράτηση και στην κινητικότητα του βραχίονα.

Οι ωμοθωρακικοί μύες νευρώνονται από πρόσθιους κλάδους αυχενικών νευρών ήτοι από βραχείς κλάδους του βραχιόνιου πλέγματος.

Οι ωμοθωρακικοί μύες είναι τέσσερεις: ο μεγάλος θωρακικός, ο μικρός θωρακικός, ο πρόσθιος οδοντωτός και ο υποκλείδιος.

**Ο μεγάλος θωρακικός μυς** είναι πλατύς, παχύς και τριγωνικού σχήματος. Η βάση του τριγώνου αντιστοιχεί στην κλείδα, στο στέρνο και στην υπομαστική χώρα και η κορυφή στο βραχιόνιο οστό. Συμβάλλει στο σχηματισμό του πρόσθιου τοιχώματος της μασχαλιαίας κοιλότητας.

**Έκφυση:** ο μυς παρουσιάζει τρεις εκφυτικές μοίρες, την κλειδική, τη στερνοπλευρική και την κοιλιακή.

Η κλειδική μοίρα εκφύεται από τα δύο έσω τριτημόρια της κλείδας.

Η στερνοπλευρική μοίρα εκφύεται από την πρόσθια επιφάνεια του στέρνου και από τους 6 πρώτους πλευρικούς χόνδρους.

Η κοιλιακή μοίρα εκφύεται από το άνω μέρος του πρόσθιου τοιχώματος της θήκης του ορθού κοιλιακού μυός.

**Κατάφυση:** οι μυϊκές δεσμίδες από τις τρεις εκφύσεις του μυός συγκλείνουν και σχηματίζουν διπέταλο τένοντα, που καταφύεται στην ακρολοφία του μεγάλου βραχιόνιου ογκώματος, δηλαδή στο έξω χείλος της αύλακας του δικέφαλου βραχιόνιου μυός.

Ο μεγάλος θωρακικός υπερκαλύπτει τον μικρό θωρακικό μυ με τον οποίο σχηματίζει το πρόσθιο τοίχωμα της μασχαλιαίας κοιλότητας.

Μεταξύ της κλειδικής μοίρας του μυός και του δελτοειδούς μυός σχηματίζεται η θωρακοδελτοειδής σχισμή η οποία κάτω από την κλείδα ανευρύνεται και σχηματίζει τον υποκλείδο βόθρο του Mohrenheim. Στη θωρακοδελτοειδή

σχισμή πορεύονται ο έξω κλάδος της ακρομυοθωρακικής αρτηρίας και η κεφαλική φλέβα η οποία στο βάθος εκβάλλει στη μασχαλιαία φλέβα. Η σχετικά εύκολη, σε αυτή τη θέση, προσπέλαση της κεφαλικής φλέβας χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια για τις εγχειρήσεις τοποθέτησεως βηματοδότη στους καρδιοπαθείς. Από την κεφαλική φλέβα τοποθετείται κεντρικά, μέχρι την δεξιά κοιλία της καρδιάς, ο στυλεός του οργάνου, του οποίου το περιφερικό άκρο συναρμολογείται με βηματοδότη. Ο βηματοδότης τοποθετείται υποδόρια στην παρακείμενη περιοχή του πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος.

## **Νεύρωση**

Η νεύρωση του μυ γίνεται από το μεγάλο και το μικρό πρόσθιο θωρακικό νεύρο, τα οποία είναι βραχείς κλάδοι του βραχιόνιου πλέγματος.

## **Ενέργεια**

Η κλειδική μοίρα του μυός, μαζί με την πρόσθια μοίρα του δελτοειδή, φέρνουν το βραχίονα προς τα πρόσω. Η στερνοπλευρική μοίρα, μαζί με τον πλατύ ραχιαίο μυ και τον μείζονα στρογγύλο, έλκουν το βραχίονα προς τον κορμό ή αντίθετα, έλκουν τον κορμό προς το βραχίονα, όπως κατά την αναρρίχηση.

**Ο μικρός θωρακικός μυς** εκφύεται με οδοντόμωτα από την έξω επιφάνεια της 3<sup>ης</sup>, 4<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> πλευράς και από τα ενδιάμεσα μεσοπλεύρια διαστήματα.

**Κατάφυση:** οι μυϊκές δεσμίδες συγκλείνουν σε πλατύ τένοντα που καταφύεται στην κορακοειδή απόφυση, κοντά στις

εκφύσεις του κορακοβραχιόνιου και της βραχείας κεφαλής του δικέφαλου βραχιονίου μυός.

**Νεύρωση:** από τα πρόσθια θωρακικά νεύρα.

**Ενέργεια:** φέρνει την ωμοπλάτη προς τα πρόσω και κάτω. Σε συνεργασία με τον ανελκτήρα της ωμοπλάτης και τον ρομβοειδή μυ καθλώνουν την ωμοπλάτη και, όταν είναι ακίνητη η ωμοπλάτη ανέλκονται οι πλευρές, όπως στην βαθιλα εισπνοή.

**Ο πρόσθιος οδοντωτός μυς** είναι πλατύς μυς, που καλύπτει το προσθιοπλάγιο θωρακικό τοίχωμα. Τμήμα του μυ, μπροστά καλύπτεται από το μείζωνα θωρακικό μυ και πίσω από τον πλατύ ραχιαίο. Επί του πρόσθιου οδοντωτού πορεύονται η πλάγια θωρακική αρτηρία και το μακρό θωρακικό νεύρου του Bell.

**Έκφυση:** εκφύεται από την έξω επιφάνεια των 8 μέχρι 9 πρώτων πλευρών με οδοντώματα από τα οποία τα κατώτερα 6 αντεμβαίνουν στα εκφυτικά οδοντώματα του έξω λοξού κοιλιακού μυός.

**Κατάφυση:** οι μυϊκές δεσμίδες του μυός συγκλίνουν προς τα πίσω, διέρχονται μεταξύ του θωρακικού τοιχώματος και της ωμοπλάτης και καταφύονται στο νωτιαίο χείλος και στην κάτω γωνία της ωμοπλάτης.

**Νεύρωση:** από το μακροθωρακικό νεύρο του Bell, κλάδο του βραχιόνιου πλέγματος.

**Ενέργεια:** ελκεί την ωμοπλάτη προς τα πρόσω, έξω και άνω, όπως κατά την ανύψωση του βραχίονα πιο πάνω από την οριζόντια θέση. Επίσης καθλώνει την ωμοπλάτη στο θωρακικό τοίχωμα, ενέργεια που είναι απαραίτητη για τη λειτουργία των μυών του βραχίονα.

**Ο υποκλείδιος μυς** βρίσκεται κάτω από την κλείδα και περιβάλλεται από την περιτονία του μικρού θωρακικού μυός. Μεταξύ του υποκλείδιου και του ελάσσονος θωρακικού μυός αφορίζεται το κλειδοθωρακικό διάστημα. Κάτω από τον υποκλείδο μυ διέρχονται τα υποκλείδια αγγεία, φερόμενα στη μασχαλιαία χώρα.

**Έκφυση:** από τον χόνδρο της πρώτης πλευράς.

**Κατάφυση:** στην αύλακα του υποκλείδιου μυός της κάτω επιφάνεια της κλείδας.

**Νεύρωση:** από το υποκλείδο νεύρο, του βραχιόνιου πλέγματος.

**Ενέργεια:** φέρνει την κλείδα προς την πρώτη πλευρά και την σταθεροποιεί στις διάφορες κινήσεις της ωμικής ζώνης.

## **Περιτονίες του θώρακα**

Στην έξω επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος εκτείνονται περιτονίες, η επιπολής θωρακική ή περιτονία του μεγάλου θωρακικού μυός και η περιτονία του μικρού θωρακικού μυός.

Στην έσω επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος εκτείνεται η στο βάθος θωρακική ή ενδοθωρακική περιτονία.

Η επιπολής θωρακική περιτονία είναι λεπτή και αποσχίζεται σε δύο πέταλα τα οποία περιβάλλουν το μεγάλο θωρακικό μυ.

Η περιτονία του μικρού θωρακικού αποτελείται από δύο πέταλα τα οποία περιβάλλουν το μικρό θωρακικό και τον υποκλείδο μυ. Το άνω χείλος της περιτονίας είναι παχύτερο και καλείται κορακοκλειδική ταινία, ενώ το μεταξύ των δύο μυών



τμήμα της καλείται κλειδοθωρακικό πέταλο και καλύπτει τα μασχαλιαία αγγεία στο υποκλείδιο τρίγωνο. Από την κλειδοθωρακική περιτονία διέρχονται η κεφαλική φλέβα, η ακρομυοθωρακική αρτηρία, τα πρόσθια θωρακικά νεύρα και λεμφαγγεία.

Η ενδοθωράκια ή στο βάθος θωρακική περιτονία καλύπτει εκ των έσω τα τοιχώματα του θώρακος παρεμβαλλόμενη μεταξύ του τοιχωματικού υπεζωκότα και του θωρακικού τοιχώματος.

## **Πνεύμονες**

**Γενικά.** Καθένας από τους δυο πνεύμονες βρίσκεται στη σύστοιχη κοιλότητα του υπεζωκότα (βλέπε πιο κάτω) και έχει σχήμα κώνου, του οποίου η έσω μοίρα έχει κοπεί κατά μήκος. Ο δεξιός πνεύμονας είναι πιο ογκώδης και πιο βαρύς από τον αριστερό και γενικά οι πνεύμονες είναι πιο βαρείς στους άνδρες ή στις γυναίκες. Έτσι στον άνδρα το βάρος του δεξιού πνεύμονα ανέρχεται περίπου στα 650 γραμ και του αριστερού στα 550 γραμ. Στις γυναίκες το βάρος του δεξιού πνεύμονα ανέρχεται σε 525 γραμ. και του αριστερού σε 450 γραμ.

**Μορφολογία.** Κατά την περιγραφή του πνεύμονα διακρίνουμε βάση ή διαφραγματική επιφάνεια, κορυφή, δυο επιφάνειες, την έξω ή πλευρική και την έσω ή μεσοπνευμόνια και τρία χείλη (πρόσθιο, οπίσθιο και κάτω).

Η βάση ή κάτω επιφάνεια (διαφραγματική) κάθε πνεύμονα είναι υπόκοιλη και βρίσκεται επάνω στο σύστοιχο θόλο του διαφράγματος. Έμμεσα, με το διάφραγμα, έρχεται σε σχέση με τα σπλάγχνα που υπόκεινται του διαφράγματος, δηλαδή: δεξιά με το δεξιό λοβό του ήπατος και το νεφρό και αριστερά με το θόλο του στομάχου, τον σπλήνα και τον αριστερό νεφρό.

Η κορυφή του πνεύμονα είναι υποστρόγγυλη και στρέφεται προς τα άνω, στο θόλο του υπεζωκότα. Η κορυφή προέχει δεξιά και αριστερά πάνω από το στόμιο του θώρακα. Σαν όριο της κορυφής από τον υπόλοιπο πνεύμονα χρησιμεύει το εντύπωμα, το οποίο παράγεται από την πρώτη πλευρά. Πάνω από το θόλο του υπεζωκότα πορεύονται το βραχιόνιο πλέγμα και τα υποκλείδια αγγεία. Από τα αγγεία αυτά η υποκλείδια αρτηρία παράγει εντύπωμα στην έσω και πρόσθια επιφάνεια της πνευμονικής κορυφής. Πίσω από το θόλο του υπεζωκότα και από την κορυφή του πνεύμονα και μάλιστα στον αυχένα της πρώτης πλευράς, βρίσκεται το αστεροειδές γάγγλιο του συμπαθητικού.

**Επιφάνειες:** α) Η έξω (πλευρική) επιφάνεια είναι υπόκυρτη και χωρίζεται από τη βάση με το κάτω χείλος και από την έσω επιφάνεια με το πρόσθιο χείλος. Αυτή η επκράνεια έρχεται σε σχέση με το πλευρικό τοίχωμα (πλευρές, μεσοπλεύριοι μύες, ενδοθωράκια περιτονία και υπεζωκότα).

β) Η έσω (μεσοπνευμόνια) επιφάνεια είναι υπόκοιλη και εμφανίζει την πύλη του πνεύμονα και πιο κάτω απ' αυτή τον πνευμονικό σύνδεσμο. Ο σύνδεσμος αυτός μαζί με τη ρίζα του πνεύμονα διαιρεί την έσω επιφάνεια του πνεύμονα σε δυο άνισες μοίρες την πρόσθια πιο μεγάλη και την οπίσθια πιο μικρή.

Η πύλη του δεξιού πνεύμονα έχει σχήμα ανώμαλο, τετράπλευρο και του αριστερού σαν κόμμα. Η πύλη βρίσκεται πάνω από τη μεσότητα και μάλλον προς τα πίσω της έσω επιφάνειας κάθε πνεύμονα. Από την πύλη εισέρχεται στον πνεύμονα ο σύστοιχος βρόγχος, ο σύστοιχος κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας, οι βρογχικές αρτηρίες και τα νεύρα και εξέρχονται οι πνευμονικές και βρογχικές φλέβες, όπως και τα λεμφαγγεία. Από αυτά τα μέρη ο βρόγχος στη δεξιά πύλη

βρίσκεται προς τα πίσω και άνω και η πνευμονική αρτηρία μπροστά από αυτόν. Στην αριστερή πύλη η πνευμονική αρτηρία πορεύεται πάνω από το βρόγχο. Πιο κάτω από την πνευμονική αρτηρία εξέρχονται και στους δυο πνεύμονες οι πνευμονικές φλέβες και μάλιστα η μια μπροστά και η άλλη κάτω από τον βρόγχο, ενώ οι βρογχικές αρτηρίες και τα νεύρα εισέρχονται πιο πάνω από τις πύλες. Όλα τα εισερχόμενα και εξερχόμενα μόρια από τις πύλες περιβάλλονται από συνδετικό ιστό και τον υπεζωκότα. Αυτά τα μόρια αποτελούν τη ρίζα του πνεύμονα, η οποία συνεχίζει προς τα κάτω με τον πνευμονικό σύνδεσμο και συνδέει τον πνεύμονα με το μεσοπνευμόνιο πέταλο του υπεζωκότα. Στο δεξιό πνεύμονα, πάνω από την πύλη, πορεύονται η άζυγη φλέβα και η άνω κοίλη φλέβα, ενώ στον αριστερό πνεύμονα πάνω από την πύλη φέρεται το αορτικό τόξο.

Ο πνευμονικός σύνδεσμος παράγεται από την ανάκαμψη του τοιχικού προς τον περισπλάγγνιο υπεζωκότα και αποτελεί πτυχή του υπεζωκότα, η οποία εκτείνεται από την πύλη μέχρι τη βάση του πνεύμονα.

Η πρόσθια μοίρα της έσω επιφάνειας των πνευμόνων έρχεται σε σχέση με τα όργανα του πρόσθιου μεσοπνευμόνιου χώρου, δηλαδή προς τα άνω, δεξιά με την άνω κοίλη φλέβα και αριστερά με την αρχή του αορτικού τόξου, ενώ προς τα κάτω, (μπροστά και κάτω από τις πύλες) με την καρδιά, από την οποία παράγεται ο καρδιακός βόθρος, που είναι πιο βαθύς στον αριστερό πνεύμονα.

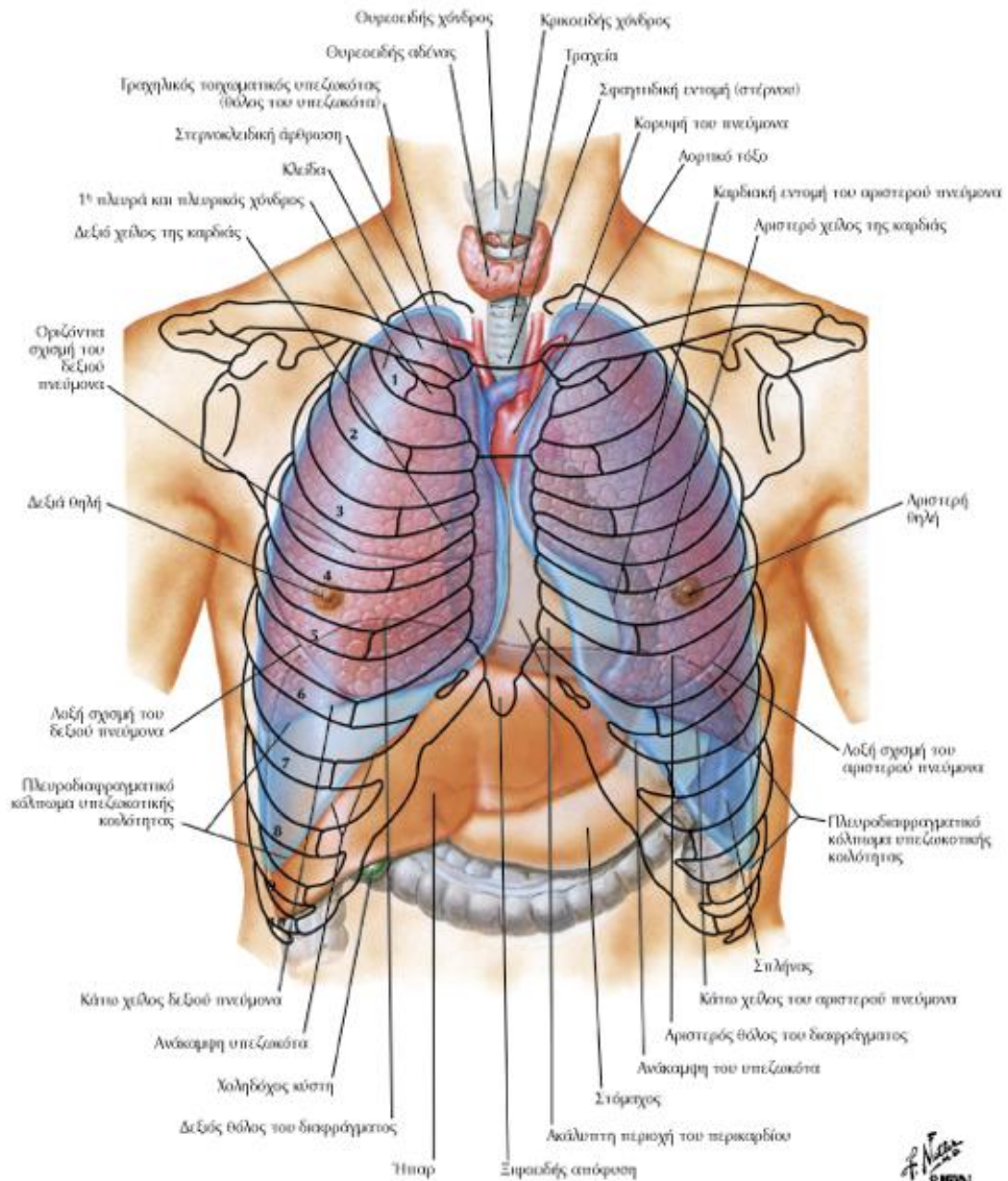
Η οπίσθια μοίρα της έσω επιφάνειας των πνευμόνων είναι πιο στενή και έρχεται σε σχέση με τα πλάγια της σπονδυλικής στήλης. Εμφανίζει αριστερά αυλακοειδές εντύπωμα που υποδέχεται την άζυγη φλέβα. Πίσω από τα εντυπώματα αυτά σηκώνεται ο πνεύμονας σε ακρολοφία (πνευμονική ακρολοφία).

Αυτή η ακρολοφία περιγράφεται σαν οπίσθιο χείλος του πνεύμονα

**Χείλη.** Αυτά είναι τρία και διακρίνονται στο πρόσθιο, το οπίσθιο και το κάτω χείλος.

Το **πρόσθιο χείλος** του πνεύμονα είναι λεπτό και καλύπτει από μπροστά το περικάρδιο. Στον αριστερό πνεύμονα, αντίστοιχα προς το 4ο και 5ο μεσοχόνδριο διάστημα εμφανίζει την καρδιακή εντομή.

Το **οπίσθιο χείλος** αντιστοιχεί στην πιο πάνω περιγραφείσα πνευμονική ακρολοφία και το κάτω χείλος (βασικό) χωρίζει την βάση του πνεύμονα από τις δυο επιφάνειες του (έξω- έσω). Εμφανίζει δυο μοίρες την έξω πιο οξεία, που εισέχει στον πλευροδιαφραγματικό χώρο και την έσω μοίρα, που είναι υπόκοιλη και αμβλεία.



## Λοβοί των πνευμόνων

Οι πνεύμονες διαιρούνται με βαθειά σχισμή τη μεσολόβια, σε λοβούς. Ο δεξιός πνεύμονας διαιρείται σε τρεις λοβούς, τον άνω, το μέσο και τον κάτω και ο αριστερός πνεύμονας σε δυο τον άνω και τον κάτω.

Η μεσολόβια σχισμή αρχίζει από την έσω επιφάνεια κάθε πνεύμονα και μάλιστα από το άνω πίσω μέρος της πύλης του.

Πορεύεται προς τα άνω και πίσω, τέμνουσα το πίσω χείλος 6 εκ. πιο κάτω από την κορυφή. Έπειτα ανακάμπτει στην πλευρική επιφάνεια, την οποία τέμνει λοξά από τα άνω και πίσω προς τα κάτω και πρόσω μέχρι κοντά στο πρόσθιο άκρο του κάτω χείλους. Στη θέση αυτή ανακάμπτει στην έσω (μεσοπνευμόνια) επιφάνεια και φέρεται προς τα άνω και πίσω και τελειώνει στο κάτω και πρόσθιο μέρος της πύλης. Με την μεσολόβια σχισμή ο αριστερός πνεύμονας υποδιαιρείται σε δυο λοβούς, τον άνω και τον κάτω λοβό.

Η μεσολόβια σχισμή διαφέρει στο δεξιό πνεύμονα διότι αντίστοιχα προς τη μέση μασχαλιαία γραμμή δίνει παράπλευρο κλάδο. Ο κλάδος αυτός φέρεται οριζόντια και τέμνει το πρόσθιο χείλος του δεξιού πνεύμονα στο αυτό ύψος με τον 4ο πλευρικό χόνδρο. Απ' αυτή τη θέση πορεύεται στην έσω επιφάνεια και φθάνει στο πρόσθιο μέρος της πύλης. Με τον οριζόντιο αυτό κλάδο της μεσολόβιας σχισμής, ο άνω λοβός υποδιαιρείται σε δυο λοβούς τον άνω και μέσο. Έτσι στο δεξιό πνεύμονα διακρίνουμε τρεις λοβούς, τον άνω, το μέσο και τον κάτω.

Ο μέσος λοβός έχει σχήμα σφήνας της οποίας η κορυφή φέρεται προς την μασχαλιαία χώρα και η βάση προς το μεσοπνευμόνιο χώρο.

Από τους λοβούς του αριστερού πνεύμονα ο άνω λοβός περιλαμβάνει την κορυφή, το πρόσθιο χείλος και το μεγαλύτερο μέρος της πλευρικής και της έσω επιφάνειας του πνεύμονα. Ο λοβός αυτός, πιο κάτω από την καρδιακή εντομή και αντίστοιχα προς την κορυφή της καρδιάς, σχηματίζει μικρή προσεκβολή την ονομαζομένη γλωσσίδα. Ο κάτω λοβός είναι πιο μεγάλος και περιλαμβάνει περίπου ολόκληρη τη βάση, μεγάλο μέρος από την πλευρική επιφάνεια και το πιο μεγάλο μέρος από το οπίσθιο χείλος του πνεύμονα

Από τους λοβούς του δεξιού πνεύμονα να ο μέσος λοβός αποτελεί τμήμα του άνω λοβού. Περιλαμβάνει ένα μέρος από την πλευρική επιφάνεια, το πιο κάτω μέρος από το πρόσθιο χείλος και την πρόσθια μοίρα της βάσης του δεξιού πνεύμονα.

Οι μεσολόβιες σχισμές, οι οποίες χωρίζουν τους λοβούς των πνευμόνων τον ένα από τον άλλο, και κατά τα τοιχώματά τους επενδύονται από το περισπλάγγνιο πέταλο του υπεζωκότα. εμφανίζουν μεγάλες ποικιλίες, δηλαδή: 1) Οι μεσολόβιες σχισμές εισέρχονται συνήθως μέσα στο πνευμονικό παρέγχυμα μέχρι τις πύλες, κάποτε όμως αυτές τελειώνουν σε διάφορο βάθος μέσα στο πνεύμονα, σε διαφορετική από τις πύλες τους απόσταση, οπότε οι λοβοί του πνεύμονα συνέχονται στο βάθος (παρά τις πύλες) ο ένας με τον άλλο. 2) Η μεσολόβια σχισμή είναι δυνατό να μην είναι τέλεια, δηλαδή ελλείπει στην εξωτερική επιφάνεια του πνεύμονα σε έκταση κάθε φορά διαφορετική οπότε κατά την έκταση αυτή οι λοβοί του πνεύμονα δεν χωρίζονται από σχισμή και συνεπώς ο ένας με τον άλλο συνέχονται. 3) Στα νεογνά και στους ενήλικες είναι δυνατό να παρατηρηθούν εντομές ή υπεράριθμες σχισμές

Προβολή του πνεύμονα στο θωρακικό τοίχωμα. (Όρια των πνευμόνων). Αξιόλογη από πρακτική πλευρά (ιατρική πράξη) είναι η γνώση των ορίων της κορυφής, των χειλέων και της μεσολόβιας σχισμής των πνευμόνων. Αυτά είναι δυνατό να καθορισθούν στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα του εξεταζόμενου ατόμου με την επίκρουση, την ακρόαση και με ακτινογραφίες.

Η κορυφή του πνεύμονα εκτείνεται μπροστά 2,5 εκμ. πιο πάνω από το έσω τριτημόριο της κλείδας και πίσω αντιστοιχεί στην κεφαλή της 1ης πλευράς και στον 1ο θωρακικό σπόνδυλο, η τοπογραφική αυτή θέση της κορυφής του πνεύμονα μεταβάλλεται ανάλογα με τις κινήσεις του ώμου.

Το πρόσθιο χείλος και των δυο πνευμόνων, κατά την ήρεμη αναπνοή, αρχίζει από τη σύστοιχη στερνοκλειδική διάρθρωση και φέρεται προς τα κάτω και έσω πίσω από τη λαβή του στέρνου μέχρι τη στερνική γωνία. Έτσι πλησιάζει σιγά .σιγά το πρόσθιο χείλος του άλλου πνεύμονα. Κατόπιν το πρόσθιο χείλος του δεξιού πνεύμονα φέρεται ευθέως και συνεχίζεται προς τα κάτω, πίσω από το στέρνο μέχρι το στερνικό άκρο του βου πλευρικού χόνδρου, όπου συνάπτεται με το κάτω (βασικό) χείλος. Το πρόσθιο χείλος του αριστερού πνεύμονα ανακάμπτει προς τα αριστερά και σχηματίζει την καρδιακή εντομή. Η εντομή αυτή αντιστοιχεί σε υπόκοιλη γραμμή και αρχίζει από το 4ο μεσοχόνδριο διάστημα μέχρι τον 6ο πλευρικό χόνδρο και σε απόσταση 1.5 εκ. από το στέρνο, όπου συναντά το κάτω χείλος του πνεύμονα. Το πιο μεγάλο πλάτος της καρδιακής εντομής ανέρχεται σε 3,7 εκμ. από το στέρνο. Κατά την εισπνοή το χείλος κινείται προς το έσω και έτσι μικραίνει το πλάτος της εντομής.

Το κάτω χείλος αντιστοιχεί σε γραμμή, η οποία αρχίζει από τον 6ο πλευρικό χόνδρο και φέρεται τοξοειδώς γύρω στα πλάγια του θώρακα μέχρι την 8η πλευρά, κατά τη μέση μασχαλιαία γραμμή. Από εκεί φέρεται προς τα πίσω μέχρι σε απόσταση 2 εκ. από την ακανθώδη απόφυση του 10ου ή 11ου θωρακικού σπονδύλου. Το χείλος αυτό βρίσκεται ακόμη πιο κάτω στους γέροντες και κινείται προς τα άνω και κάτω κατά την αναπνοή.

Το οπίσθιο χείλος, δηλαδή η πνευμονική ακρολοφία, αντιστοιχεί σε απόσταση 2 εκ. περίπου, δεξιά και αριστερά από τη μέση γραμμή, από την ακανθώδη απόφυση του 2ου μέχρι του 10ου ή 11ου θωρακικού σπονδύλου.

Η μεσολόβια σχισμή στο ζώντα αντιστοιχεί πίσω 2εκμ. επί τα εκτός από την ακανθώδη απόφυση του 3ου θωρακικού



σπονδύλου ή σε γραμμή που ενώνει τις βάσεις των δυο ωμοπλατιαίων ακανθών. κατά τη μέση μασχαλιαία γραμμή στην 5η πλευρά και μπροστά κατά τη μαστική γραμμή, αντίστοιχα προς τον 6ο πλευρικό χόνδρο, συναντά το κάτω χείλος του πνεύμονα. Ο οριζόντιος κλάδος της μεσολόβιας σχισμής του δεξιού πνεύμονα αντιστοιχεί σε γραμμή, που αρχίζει από τη μασχαλιαία χώρα και στη συνέχεια φέρεται κατά μήκος της 4ης πλευράς αμέσως πάνω από τη θηλή του μαστού στον άνδρα Έτσι όταν επικρούομε από μπροστά τον θώρακα, εξετάζουμε αριστερά τον άνω λοβό του πνεύμονα και δεξιά τον άνω και τον μέσο λοβό. των οποίων τα όρια αντιστοιχούν στην 4η πλευρά. Όταν επικρούομε κατά την μασχαλιαία χώρα εξετάζουμε και στους δύο πνεύμονες τον άνω και κάτω λοβό, των οποίων τα όρια αντιστοιχούν στην 5η πλευρά. Τέλος, πίσω επικρούομε δεξιά και αριστερά τον άνω και κάτω λοβό. των οποίων τα όρια βρίσκονται στην ωμοπλατιαία άκανθα

Τα πιο πάνω όρια των πνευμόνων, τα οποία προβάλλονται στο θωρακικό τοίχωμα, μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών κινήσεων και μάλιστα α) σε πλευρικό τύπο αναπνοής επεκτείνονται οι πνεύμονες προς τη μέση γραμμή, ενώ σύγχρονα ελαττώνεται και το πλάτος της καρδιακής εντομής, β) σε διαφραγματικό τύπο αναπνοής οι πνεύμονες επεκτείνονται προς τα κάτω και έτσι μεταβάλλονται και τα κάτω όρια των πνευμόνων. Δομή των πνευμόνων

Καθένας από τους πνεύμονες αποτελείται από το βρογχικό δένδρα την πνευμονική ουσία (πνευμονικά λόβια) και από αγγεία και νεύρα Κάθε πνεύμονας περιβάλλεται εξωτερικά από τον περισπλάγγχιου υπεζωκότα, κάτω από τον οποίο απαντάται αραιός συνδετικός ιστός με ελαστικές h/ες. Ο ιστός αυτός εισδύμενος μέσα στους πνεύμονες παρεμβάλλεται μεταξύ των πνευμονικών λοβίων.

Βρογχικό δένδρο. Αυτό αποτελείται από τον στελεχιαίο και από τους παράπλευρους βρόγχους.

Ο στελεχιαίος βρόγχος αποτελεί τη συνέχεια του σύστοιχου βρόγχου και αρχίζει από την πύλη. Εισέρχεται μέσα στον πνεύμονα, όπου πορεύεται λοξά προς τα κάτω και πίσω μέχρι το οπίσθιο τμήμα της βάσης του πνεύμονα. Κάθε βρόγχος που εισέρχεται μέσα στο πνεύμονα συνεχώς λεπτύνεται. Χορηγεί παράπλευρους κλάδους, καθένας από τους οποίους συνοδεύεται από κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας και διανέμεται σε ορισμένο τμήμα του πνεύμονα, που λέγεται βρογχοπνευμονικό τμήμα. Οι βρογχικοί αυτοί κλάδοι είναι δέκα στο δεξιό και εννέα στο αριστερό πνεύμονα και διακρίνονται ανάλογα με τη θέση του βρογχοπνευμονικού τμήματος στο οποίο κάθε ένας από αυτούς διανέμεται.

Ενδοπνευμονική διαίρεση του δεξιού στελεχιαίου βρόγχου. Ο δεξιός βρόγχος όταν εισέρχεται στο σύστοιχο πνεύμονα χορηγεί:

α) Τον βρόγχο του άνω λοβού, ο οποίος ονομάζεται επαρτηριακός, γιατί εκφύεται πάνω από τη θέση κατά την οποία ο στελεχιαίος βρόγχος διασταυρώνεται με τη σύστοιχη πνευμονική αρτηρία, σε αντίθεση με τους βρόγχους του μέσου και κάτω λοβού. οι οποίοι ονομάζονται υπαρτηριακοί γιατί εκφύονται κάτω από την αρτηρία. Ο βρόγχος του άνω λοβού εκφύεται από το έξω τεταρτημόριο του τοιχώματος του στελεχιαίου βρόγχου και φέρεται προς τα άνω και έξω. Χορηγεί τρεις κλάδους, τον κορυφαίο, ο οποίος διανέμεται στην περιοχή της πνευμονικής κορυφής, τον οπίσθιο, ο οποίος διανέμεται στην οπίσθια και κάτω μοίρα του άνω λοβού και τον πρόσθιο ο οποίος διανέμεται στο υπόλοιπο μέρος του άνω λοβού.

β) Τον βρόγχο του μέσου λοβού, ο οποίος εκφύεται 2-3 εκμ. κάτω από το βρόγχο του άνω λοβού και από το πρόσθιο

ημιμόριο του τοιχώματος του στελεχιαίου βρόγχου. Χορηγεί δυο κλάδους, τον έσω και έξω, που διανέμονται στα αντίστοιχα βρογχοπνευμονικά τμήματα του μέσου λοβού.

γ) Τον βρόγχο του κάτω λοβού ο οποίος χορηγεί πέντε κλάδους: τον κορυφαίο και τους βασικούς βρόγχους, δηλαδή: τον έσω βασικό (καρδιακό - υποκάρδιο), τον πρόσθιο βασικό, τον έξω βασικό και τον οπίσθιο βασικό. Από τους πέντε αυτούς βρόγχους ο κορυφαίος διανέμεται στο άνω τμήμα του άνω λοβού και οι βασικοί βρόγχοι στα αντίστοιχα βρογχοπνευμονικά τμήματα του κάτω λοβού.

Ενδοπνευμονική διαίρεση του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου. Ο αριστερός βρόγχος όταν εισέρχεται στο σύστοιχο πνεύμονα χορηγεί: α) Το βρόγχο του άνω λοβού, ο οποίος εκφύεται από το πρόσθιο ημιμόριο του τοιχώματος του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου και κάτω από τη σύστοιχη πνευμονική αρτηρία. Υποδιαιρείται αμέσως σε δυο κλάδους, τον ανιόντα και τον κατιόντα οι οποίοι αντιστοιχούν στο βρόγχο του άνω λοβού και στον βρόγχο του μέσου λοβού του δεξιού πνεύμονα. Ο ανιών κλάδος χορηγεί περαιτέρω τρεις κλάδους, τον κορυφαίο, ο οποίος διανέμεται στην κορυφή του πνεύμονα, τον οπίσθιο και τον πρόσθιο για τα αντίστοιχα τμήματα του άνω λοβού. Από τους κλάδους αυτούς ο κορυφαίος και ο οπίσθιος αρχίζουν με κοινό βραχύ κλάδο, που υποδιαιρείται αμέσως στους κλάδους. Ο κατιών κλάδος (γλωσσοειδής βρόγχος) φέρεται προς τα κάτω πρόσω και έξω και αποσχίζεται σε δυο κλάδους τον άνω και τον κάτω βρόγχο, οι οποίοι διανέμονται στο πιο κάτω και στο πρόσθιο τμήμα του άνω λοβού. που συνολικά λέγεται γλωσσίδα.

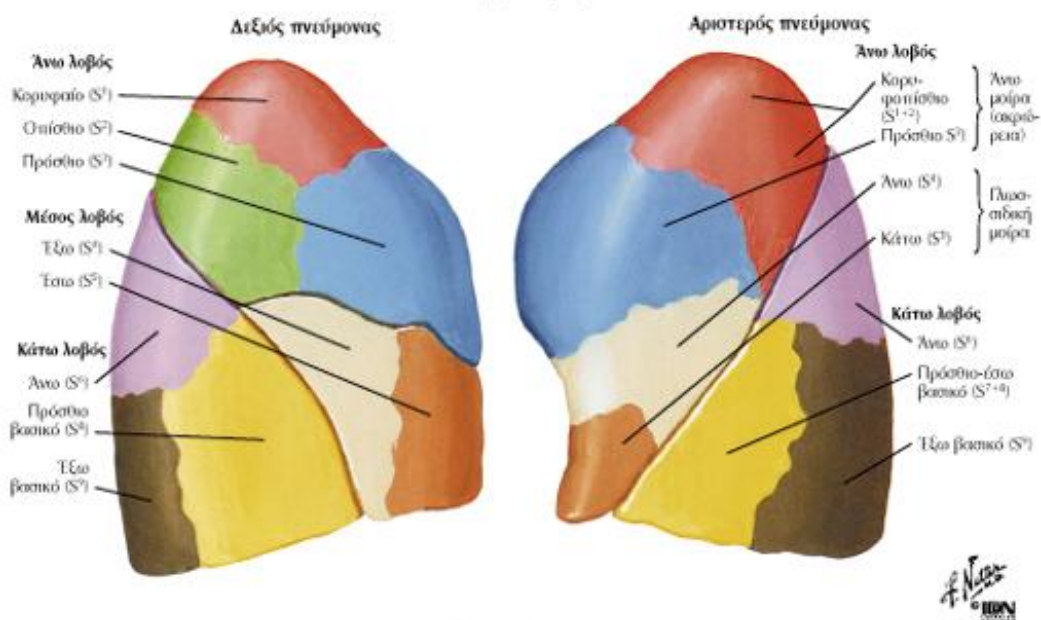
β) Τους βρόγχους του κάτω λοβού. Το βρογχικό στέλεχος, που πορεύεται στον κάτω λοβό του αριστερού πνεύμονα, χορηγεί τέσσερις κλάδους: τον κορυφαίο και τους τρεις βασικούς, οι

οποίοι έχουν όπως και στο δεξιό πνεύμονα και διακρίνονται στον πρόσθιο βασικό, τον έξω βασικό και τον οπίσθιο βασικό.

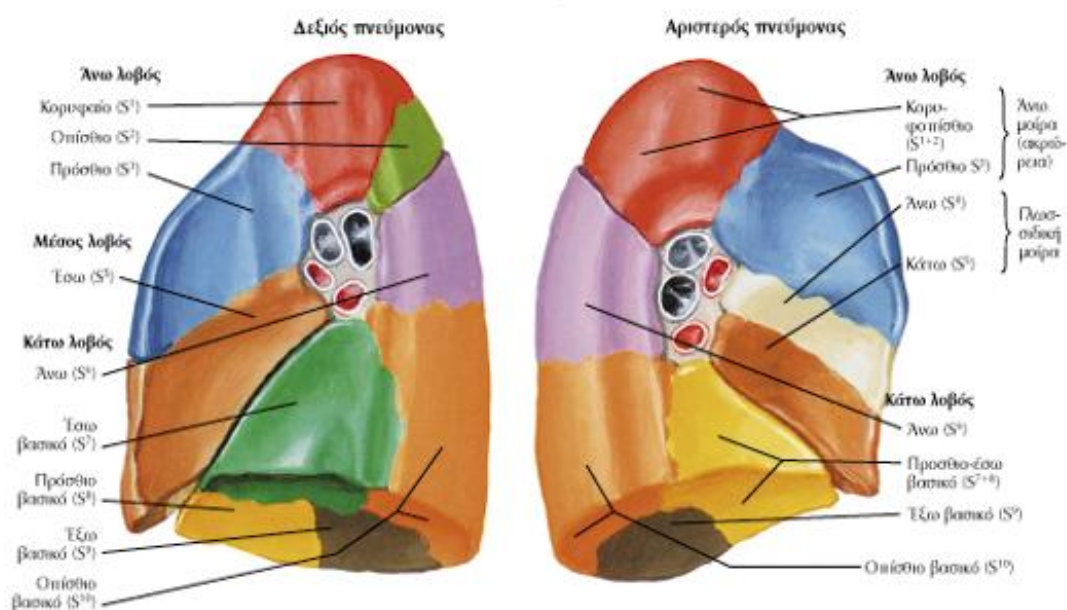
Στο κάτω λοβό του αριστερού πνεύμονα δεν περιγράφεται ιδιαίτερος έσω βασικός (καρδιακός - υποκάρδιος) βρόγχος, γιατί στο λοβό αυτό, ο βρόγχος αυτός δεν φέρεται σαν ανεξάρτητος, αλλά σαν παράπλευρος κλάδος του πρόσθιου βασικού βρόγχου.

Καθένας από τους πιο πάνω περιγραφέντες βρογχικούς κλάδους των λοβών των πνευμόνων διακλαδίζεται συνέχεια στα αντίστοιχα τμήματα του λοβού σε μικρότερους βρόγχους από τους οποίους οι ακροτελευταίοι ονομάζονται λοβιακοί βρόγχοι, γιατί από αυτούς κρέμονται τα πνευμονικό, λόβια. Το σύνολο των πνευμονικών λοβίων που ανήκουν σε κάθε τμηματικό βρόγχο αποτελεί με το σύστοιχο βρόγχο από λειτουργική και ανατομική πλευρά αυτοτελή μονάδα του πνεύμονα, δηλαδή το βρογχοπνευμονικό τμήμα των λοβών των πνευμόνων. Αυτά είναι δέκα για το δεξιό και εννέα για τον αριστερό πνεύμονα. Η γνώση των βρογχοπνευμονικών τμημάτων των πνευμόνων, τα οποία χωρίζονται σαφώς το ένα από το άλλο με συνδετικό ιστό, έχει εξαιρετικό κλινικό και χειρουργικό ενδιαφέρον για την εντόπιση και χειρουργική θεραπεία μερικών παθήσεων του πνεύμονα.

Πλάγιες απόψεις



Έσω απόψεις



**Κατασκευή βρογχικού δένδρου.** Το τοίχωμα του στελεχιαίου και των παραπλεύρων βρόγχων εμφανίζει την ίδια κατασκευή με την κατασκευή των βρόγχων και της τραχείας δηλ. αποτελείται από τους χιτώνες ινοχόνδρινο, το μυϊκό και το βλεννογόνο.

Ο ινοχόνδρινος χιτώνας αποτελείται από συνδετικό ιστό με ελαστικές ίνες και από χόνδρινα τεμάχια με διάφορο σχήμα και μέγεθος. Τα χόνδρινα αυτά τεμάχια δεν εμφανίζου ήπια το

σχήμα πετάλου. Παρεμβάλλονται στο τοίχωμα των κλάδων του βρογχικού δένδρου και έτσι διατηρούν ανοικτό τον αυλό τους. Ο αριθμός και το μέγεθός τους ελαττώνεται όταν πηγαίνουμε προς τις λεπτότερες διακλαδώσεις του βρογχικού δένδρου και τέλος στους λοβιακούς βρόγχους οι χόνδροι εξαφανίζονται οπότε και η κατασκευή τους μεταβάλλεται.

Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες με ελαστικές ίνες, οι οποίες φέρονται εγκάρσια και αναστομώνονται μεταξύ τους σε δίκτυο. Στους λοβιακούς βρόγχους οι μυϊκές αυτές ίνες είναι πιο αραιές και φέρονται λοξά.

Ο βλεννογόνος έχει πολύστιβο κροσσωτό επιθήλιο με καλυκοειδή κύτταρα στους μεγάλους βρόγχους και μονόστιβο στους λοβιακούς βρόγχους, χόριο και αδένες οροβλενωδείς. Οι αδένες του βρογχικού δένδρου βρίσκονται στον ινοχόνδρινο χιτώνα και οι εκφορητικοί πόροι τους διατρύπουν τον μυϊκό χιτώνα και εκβάλλουν στο βλεννογόνο.

## **Πνευμονικά λόβια**

Κάθε λοβός του πνεύμονα αποτελείται από τον κεντρικό πυρήνα (πύλες) και από το φλοιό ή χιτώνα του. Ο κεντρικός πυρήνας κάθε λοβού αποτελείται από το σύστοιχο κλάδο του στελεχιαίου βρόγχου, από αγγεία, από νεύρα και από άφθονο συνδετικό ιστό, ο οποίος περιβάλλει όλα αυτά ελυτροειδώς. Ο φλοιός ή χιτώνας, που βρίσκεται γύρω από τον κεντρικό πυρήνα, αποτελείται από το αεροφόρο πνευμονικό παρέγχυμα, του οποίου το πάχος κυμαίνεται ανάλογα με τον λοβό μεταξύ 3-4 εκ. Λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας του πνευμονικού παρεγχύματος σε αέρα ο πνεύμονας επιπλέει στο νερό Αυτό δεν

συμβαίνει στον πνεύμονα του εμβρύου που δεν έχει αναπνεύσει και έχει ιατροδικαστική σημασία.

Ο φλοιός δηλαδή το πνευμονικό παρέγχυμα διελαύνεται από διαφράγματα από συνδετικό ιστό μέσα στον οποίον πορεύονται οι διακλαδώσεις των βρόγχων, των αγγείων και των νεύρων. Τα διαφράγματα αυτά πορεύονται ακτινοειδώς από τον κεντρικό πυρήνα προς την επικράνεια του πνεύμονα, όπου συνάπτονται με τον υπεζωκότα, αλλά και ομόκεντρα και παράλληλα προς την επιφάνεια του πνεύμονα και του κεντρικού πυρήνα. Έτσι με τα διαφράγματα αυτά ο φλοιός κάθε λοβού υποδιαιρείται σε μικρότερες περιοχές, που ονομάζονται πνευμονικά λόβια.

Τα πνευμονικά λόβια είναι τοποθετημένα σε 2-3 σειρές, παράλληλα προς τον κεντρικό πυρήνα και εμφανίζουν μέγεθος που κυμαίνεται από 1-2.5εκ. Τα πιο κεντρικά απ' αυτά είναι μικρά σε μέγεθος ενώ τα περιφερικά είναι μεγαλύτερα. Το σχήμα τους ποικίλλει (πολύγωνο, ελλειψοειδές, ωοειδές). Τα πνευμονικά λόβια που βρίσκονται προς την περιφέρεια του πνεύμονα μοιάζουν με πυραμίδες, των οποίων οι κορυφές στρέφονται προς τα έξω και συνάπτονται κάθε μια με το σύστοιχο λοβιακό βρόγχο. Οι βάσεις τους στρέφονται προς τα έξω και διαγράφονται στην εξωτερική επιφάνεια του πνεύμονα σαν πολυγωνικές περιοχές, οι οποίες ονομάζονται πνευμονικά νησίδα. Τα νησίδα αυτά χωρίζονται το ένα από το άλλο με γραμμές από συνδετικά ιστό, υπόλευκες στο έμβρυο και το νεογνό και μαύρες στον ενήλικο. Οι γραμμές αυτές αντιστοιχούν στα λεπτά διαφράγματα, τα οποία χωρίζουν τα πνευμονικά λόβια το ένα από το άλλο. Το μαύρο χρώμα τους οφείλεται σε εναπόθεση καπνού (φυσιολογική ανθράκωση του πνεύμονα).

Κάθε πνευμονικό λόβιο συνδέεται με ένα λοβιακό βρόγχο και αποτελείται: α) από τις διακλαδώσεις του λοβιακού (ενδολοβίου) βρόγχου, β) από τις διακλαδώσεις της πνευμονικής αρτηρίας και γ) από τον ενδολόβιο συνδετικό ιστό με τις κυψελίδες.

α) Ο λοβιακός βρόγχος, που έχει διάμετρο 1 χιλιοστ., εισέρχεται μέσα στο πνευμονικό λόβιο από κάποια πλάγια επιφάνειά του (πύλη). Κατά το μέσο του λοβίου αρχίζει να διακλαδίζεται σε διαρκώς λεπτοτέρους κλάδους, τα ενδολόβια ή αναπνευστικά βράγχια (1ης, 2ης και 3ης τάξεως). Σαν τελικά βράγχια (βρογχιόλια) χαρακτηρίζονται εκείνα τα οποία αποτελούν την τελευταία μοίρα του βρογχικού δένδρου, η οποία ακόμη επενδύεται από συνεχές κυβοειδές επιθήλιο που στερείται κροσσούς.

Κάθε ένα από τα τελικά αυτά αναπνευστικά βράγχια (βρογχιόλια) αποσχίζεται σε 3-5 πόρους, τους κυψελωτούς πόρους, που εμφανίζουν πλάγιες εκκολπώσεις. Τα αεροθυλάκια. Στα τοιχώματα των αεροθυλακίων και των κυψελωτών πόρων υπάρχουν πολυάριθμα ευρέα στόμια, τα οποία οδηγούν σε ιδιαίτερα εκκολπώματα, τις πνευμονικές κυψελίδες, οι οποίες αποτελούν το χαρακτηριστικό γνώρισμα της αναπνευστικής επιφάνειας του πνεύμονα

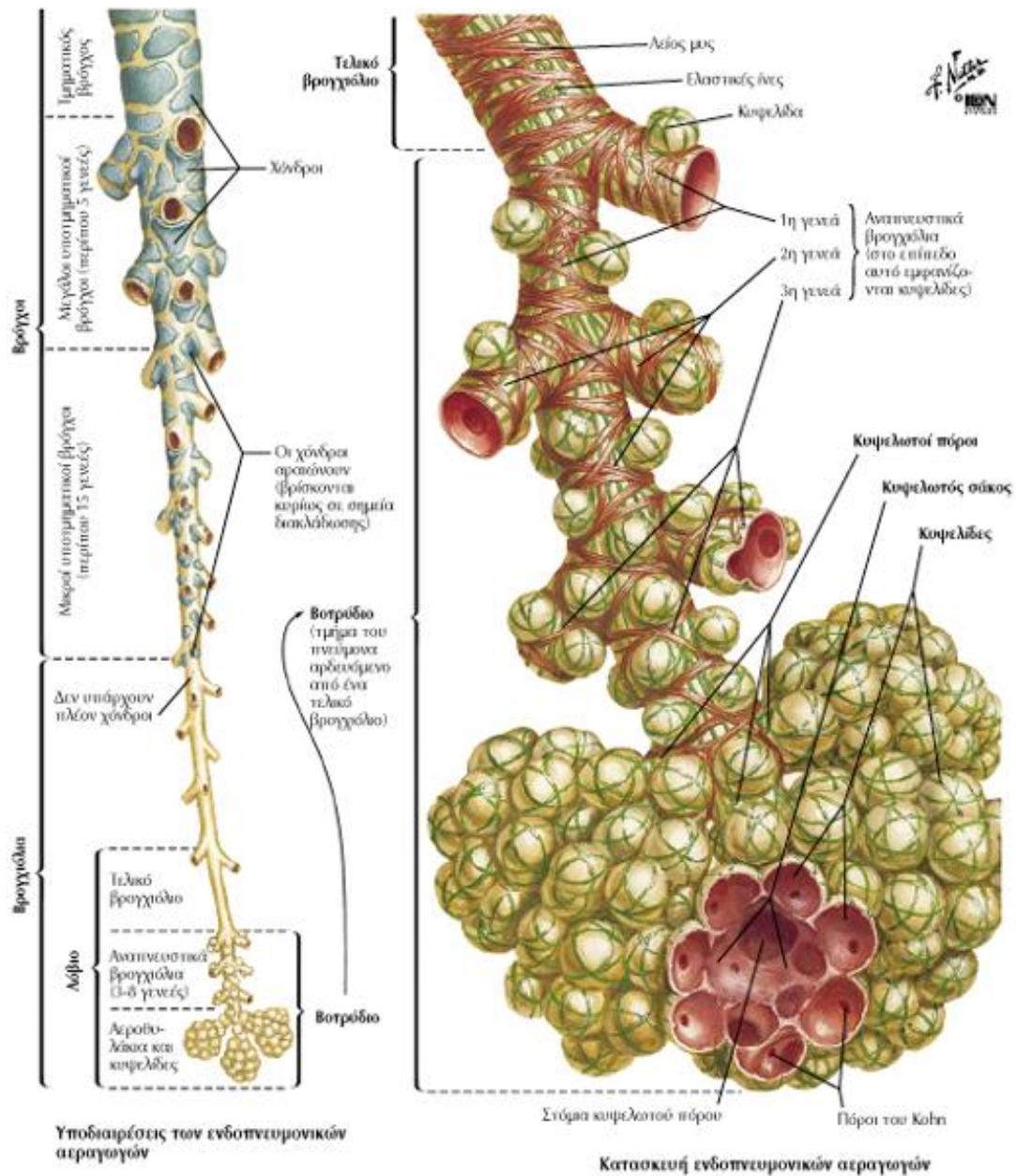
Το τοίχωμα του ενδολοβίου βρόγχου δεν έχει χόνδρους και αδένες και αποτελείται μόνο από βλεννογόνο με μονόστιβο κροσσωτό επιθήλιο και από λείο μυϊκό χιτώνα. Στη συνέχεια ο μυϊκός χιτώνας διέπεται και εκτείνεται μέχρι τους κυψελωτούς πόρους, ενώ το επιθήλιο, αντίστοιχα προς τα ενδολόβια ή αναπνευστικά βράγχια, έχει χάσει τους κροσσούς.

β) Ο λοβιακός κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας, όταν εισέρχεται μέσα στο πνευμονικό λόβιο, ακολουθεί την πορεία και τη διακλάδωση του ενδολοβίου βρόγχου και τελικά



αναλύεται σε τριχοειδή, τα οποία περιβάλλουν τις πνευμονικές κυψελίδες

γ) Ενδολόβιος συνδετικός ιστός και πνευμονικές κυψελίδες. Ενδολόβιος συνδετικός ιστός. Στην εξωτερική επιφάνεια του πνεύμονα, κάτω από το περισπλάγγνιο πέταλο του υπεζωκότα. βρίσκεται στοιβάδα από συνδετικό ιστό. Η στοιβάδα αυτή προσεκβάλλει μέσα στους πνεύμονες ανάμεσα στους βρόγχους και τα πνευμονικό λόβια και σχηματίζει τα ονομαζόμενα μεσολοβιακά διαφράγματα, με τα οποία τα λόβια χωρίζονται το ένα από το άλλο. Ο διάμεσος αυτός ιστός των διαφραγμάτων εισέρχεται και μέσα στα λόβια και σχηματίζει ιδιαίτερα λεπτά διαφράγματα τα μεσοκυψελίδια, με τα οποία οι κυψελίδες χωρίζονται η μια από την άλλη.



Μέσα στα διαφράγματα των πνευμόνων, των οποίων το πάχος εμφανίζει μεγάλες ποικιλίες, που εξαρτώνται κατά μεγάλο μέρος από το εύρος των αγγείων που πορεύονται μέσα σ' αυτά, πορεύονται αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία, όπως και νεύρα. Τα μεγάλα αγγειακά και νευρικά στελέχη πορεύονται μέσα στα μεσολόβια διαφράγματα, ενώ στα μεσοκυψελίδια διαφράγματα βρίσκονται αρτηρίδια, φλέβια και τριχοειδή δίκτυα. Ακόμη μέσα στα διαφράγματα βρίσκεται και χρωστική που οφείλεται στα μόρια καπνού που εισέρχονται με τον αέρα

Τέλος είναι αξιόλογο ότι ο διάμεσος ιστός του πνεύμονα είναι πιο άφθονος και τα λεμφαγγεία του περισσότερο στα νεογνά παρά στον ενήλικο.

**Πνευμονικές κυψελίδες.** Αυτές είναι οι τελευταίες διακλαδώσεις του βρογχικού δένδρου μέσα στο πνευμονικό λόβιο. Αποτελούν αεροφόρες κοιλότητες (διαμ. 0,1-1.3 χιλιοστμ.) κάθε μια από τις οποίες επικοινωνεί με κάποιο αεροθυλάκιο ή τον κυψελωτό πόρο. Ο συνδετικός ιστός, ο οποίος περιβάλλει και επομένως διαχωρίζει τις πνευμονικές κυψελίδες την μια από την άλλη εμφανίζεται με τη μορφή των μεσοκυψελιδίων διαφραγμάτων. Κάθε ένα από τα μεσοκυψελίδια διαφράγματα συμβάλλει κατ' ακολουθία στη διαμόρφωση του τοιχώματος δυο παρακειμένων κυψελίδων. Το τοίχωμα αυτό, δια μέσου του οποίου γίνεται η ανταλλαγή των αερίων, εμφανίζει κατά θέσεις μικρές οπές ή θυρίδες τους κυψελιδικούς πόρους με τους οποίους επικοινωνούν μεταξύ τους οι παρακείμενες κυψελίδες του ίδιου πνευμονικού λοβίου.

Το τοίχωμα των κυψελίδων (μεσοκυψελίδια διαφράγματα} αποτελείται από συνδετικό υπόστρωμα, μέσα από το οποίο εξαπλούται το αναπνευστικό επιθήλιο, ενώ προς τα κάτω βρίσκεται λεπτός βασικός υμένας, που κατά θέσεις συνάπτεται ή συμφύεται με τον βασικό υμένα των υποκειμένων αιμοφόρων τριχοειδών. Από αυτά προκύπτει ότι μεταξύ του αέρα των κυψελίδων και του αίματος των τριχοειδών της πνευμονικής αρτηρίας παρεμβάλλεται κατά σειρά: το αναπνευστικό επιθήλιο, ο βασικός υμένας του, ο βασικός υμένας των τριχοειδών και το ενδοθήλιο των τριχοειδών.

Από τα πιο πάνω προκύπτει ότι το βρογχικό δένδρο με τους ενδολόβιους βρόγχους μέχρι και των αεροθυλακίων αποτελούν όργανα αεραγωγό, που χρησιμεύουν για δίοδο του εισπνεώμενου και του εκπνεόμενου αέρα. Οι πνευμονικές

κυψελίδες αποτελούν την αναπνευστική επιφάνεια του πνεύμονα, που υπολογίζεται ότι καταλαμβάνει έκταση 70-80τ.μ., ανάλογα με το άτομο, την ηλικία και το φύλο. Δια μέσου της αναπνευστικής αυτής επιφάνειας γίνεται η ανταλλαγή των αερίων με τον αέρα των κυψελίδων από το ένα μέρος και των αερίων του αίματος από το άλλο μέρος.

### **Αγγεία και νεύρα**

Κάθε πνεύμονας εμφανίζει δυο είδη κυκλοφορίας, τη λειτουργική και τη θρεπτική. Απ' αυτές η λειτουργική εξυπηρετεί την ανταλλαγή των αερίων δηλαδή την πρόσληψη του O<sub>2</sub> και την αποβολή του CO και γίνεται με τη πνευμονική αρτηρία και τις πνευμονικές φλέβες. Η θρεπτική κυκλοφορία χρησιμεύει για τη θρέψη των ιστών του πνεύμονα και γίνεται με τις βρογχικές αρτηρίες και φλέβες. Ακόμη οι πνεύμονες έχουν και λεμφαγγεία.

**Πνευμονική αρτηρία.** Η κοινή πνευμονική αρτηρία ή στέλεχος πνευμονικής αρτηρίας έχει μήκος 4-5 εκ. και εκφύεται από τον αρτηριακό κώνο της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς. Αυτή μετά βραχεία πορεία, διχάζεται στη δεξιά και αριστερή πνευμονική αρτηρία, για κάθε πνεύμονα. Εισέρχεται από την πύλη του σύστοιχου πνεύμονα, ακολουθεί πιστά τη διακλάδωση του βρογχικού δένδρου και τελικά αποσχίζεται στους λοβιακούς κλάδους. Από τους κλάδους αυτούς της πνευμονικής αρτηρίας αρχίζουν οι ενδολόβιοι κλάδοι, οι οποίοι κατά το μέσο περίπου του πνευμονικού λοβίου αναλύονται σε τριχοειδή τα οποία πορεύονται μέσα στα μεσοκυψελίδια διαφράγματα.

Οι κλάδοι κάθε πνευμονικής αρτηρίας αποτελούν τελικές αρτηρίες και δεν αναστομώνονται η μια με την άλλη. Μερικές όμως απ' αυτές αναστομώνονται με μικρές βρογχικές φλέβες

(αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις) και με μικρές βρογχικές αρτηρίες (αρτηριακές αναστομώσεις).

Οι πνευμονικές φλέβες αρχίζουν από λεπτά φλεβικά κόνια από τα μεσοκυψελίδια διαφράγματα (τοιχώματα κυψελίδων) και πορεύονται μέσα στα διαφράγματα που περιβάλλουν τα πνευμονικά λόβια. Από εκεί οι φλέβες αυτές αναστομώνονται η μια με την άλλη, φέρονται προς την πύλη του πνεύμονα, όπου, αναστομούμενες πάλι, σχηματίζουν δεξιά και αριστερά από δυο πνευμονικές φλέβες, οι οποίες εκβάλλουν στον αριστερό κόλπο της καρδιάς.

Οι βρογχικές αρτηρίες (2-3) αποτελούν τα τροφικό αγγεία του πνεύμονα και είναι κλάδοι της θωρακικής αορτής. Εισέρχονται από τις πύλες στους πνεύμονες, όπου διανέμονται: α) στα τοιχώματα του βρογχικού δένδρου μέχρι και τους κυψελωτούς πόρους β) στο τοίχωμα των μεγάλων αγγείων, γ) στο συνδετικό ιστό και δ) στα λεμφαγγεία του πνεύμονα.

Οι βρογχικές φλέβες εξέρχονται από τις πύλες κάθε πνεύμονα και εκβάλλουν δεξιά στην άζυγη φλέβα και αριστερά στην ημιάζυγη φλέβα

Τα λεμφαγγεία του πνεύμονα διακρίνονται στα επιπολής και στα στο βάθος Τα επιπολής λεμφαγγεία αρχίζουν από τον συνδετικό ιστό που βρίσκεται κάτω από τον υπεζωκότα. Τα στο βάθος λεμφαγγεία αρχίζουν από το δίκτυο των λεμφοφόρων τριχοειδών που βρίσκονται γύρω από τους κυψελωτούς πόρους και από τα αεροθυλάκια και από το συνδετικό ιστό των πυλών των πνευμονικών λοβίων, από τον συνδετικό ιστό που περιβάλλει τα πνευμονικά λόβια και από το συνδετικό ιστό που περιβάλλει τις διακλαδώσεις του βρογχικού δένδρου και των πνευμονικών αγγείων. Όλα τα λεμφαγγεία του πνεύμονα διέρχονται από τα μικρά υποστρόγγυλα πνευμονικά λεμφογγάγια, που βρίσκονται κατά τις διακλαδώσεις του

βρογχικού δένδρου. Αυτά εκβάλλουν στα πυλαία και από εκεί στα βρογχοπνευμονικά λεμφογάγγλια.

**Νεύρα.** Οι πνεύμονες νευρώνονται από κλάδους του πνευμονογαστρικού και του συμπαθητικού. Οι κλάδοι αυτοί σχηματίζουν το πρόσθιο και οπίσθιο πνευμονικά πλέγμα και συνοδεύουν τη διακλάδωση των βρόγχων και νευρώνουν ακόμη και τα αιμοφόρα αγγεία. Το πρόσθιο πνευμονικά πλέγμα σχηματίζεται κυρίως από κλάδους του καρδιακού πλέγματος (καρδιοπνευμονικό πλέγμα) και το οπίσθιο από κλάδους της θωρακικής μοίρας του συμπαθητικού. Από τις συμπαθητικές ίνες προκαλείται διαστολή των βρόγχων και στένωση των αγγείων και από τις ίνες του πνευμονογαστρικού το αντίθετο δηλαδή: στένωση των βρόγχων και διαστολή των αγγείων.

## **Υπεζωκότας**

Ο υπεζωκότας κατάγεται από το μέσο θλαστικό δέρμα. Αποτελεί λεπτό ορογόνο υμένα, ο οποίος εμφανίζει δυο πέταλα το περί σπλάγχνα και το περίτονο ή τοιχικό πέταλο. Αυτά τα πέταλα χωρίζονται το ένα από το άλλο με τριχοειδή σχισμή την κοιλότητα του υπεζωκότα.

Ο υπεζωκότας επενδύει το κύτος του θώρακα (τοιχικό ή περίτονο πέταλο) και εκπέμπει δυο οβελιαία διαφράγματα τα μεσοπνευμόνιο. Αυτά εκτείνονται μεταξύ στέρνου και σπονδυλικής στήλης και υποδιαιρούν το κύτος του θώρακα σε τρεις μικρότερες κοιλότητες (χώρους) δηλαδή το μεσοπνευμόνιο ή μεσοθωράκιο και δεξιά και αριστερά τις κοιλότητες του υπεζωκότα.

Κάθε κοιλότητα του υπεζωκότα περιέχει το σύστοιχο πνεύμονα ο οποίος περιβάλλεται από το περισπλάγχνιο πέταλο του υπεζωκότα. Ο μεσοπνευμόνιος χώρος ή μεσοθωράκιο

περιέχει την καρδιά με τα μεγάλο της αγγεία, το θύμο αδένα (πρόσθιος μέσοπνευμόνιος χώρος), όπως και την τραχεία, τον οισοφάγο, τη θωρακική αορτή, το σύστημα των αζύγων φλεβών, το μεγάλο θωρακικό πόρο κ.λπ. (οπίσθιος μέσοπνευμόνιος χώρος).

Το περισπλάγγνιο πέταλο του υπεζωκότα (περισπλάγγνιος υπεζωκότας), περιβάλλει τον πνεύμονα και καταδύεται και μεταξύ των λοβών του στην μεσολόβια σχισμή, έτσι καλύπτει και τις μεταξύ τους στραμμένες επιφάνειες των λοβών του πνεύμονα. Ο περισπλάγγνιος υπεζωκότας ανακάμπτει στον τοιχικό υπεζωκότα στην έσω επιφάνεια του πνεύμονα, έτσι σχηματίζεται ο πνευμονικός σύνδεσμος και ελλείπει μόνο αντίστοιχα προς τις πύλες του πνεύμονα και κατά μήκος της πρόσφυσης του πνευμονικού συνδέσμου.

Το περίτονο πέταλο του υπεζωκότα (τοιχικός υπεζωκότας) διακρίνεται στον πλευρικό, το διαφραγματικό και το θόλο ή τραχηλικό υπεζωκότα.

Ο πλευρικός υπεζωκότας καλύπτει από μέσα τα τοιχώματα του θώρακα, δηλαδή το στέρνο, τις πλευρές, τους μεσοπλεύριους μυς και τα πλάγια των σωμάτων των σπονδύλων με τα οποία συνάπτεται με συνδετικό ιστό, δηλαδή με την ενδοθωράκια περιτονία. πιο σταθερά κατά τις πλευρές και πιο χαλαρά κατά τα μεσοπλεύρια διαστήματα.

Από την ανάκαμψη του πλευρικού υπεζωκότα στο μέσοπνευμόνιο υπεζωκότα πίσω από το στέρνο, σχηματίζεται ο ονομαζόμενος στερνομεσοπνευμόνιος (πλευρομεσοπνευμόνιος) κόλπος, που υποδέχεται το πρόσθιο χείλος του πνεύμονα. Τα όρια, δεξιά και αριστερά, της στερνομεσοπνευμόνιας ανάκαμψης απομακρύνονται συνήθως το ένα από το άλλο, πάνω από τη 2η και κάτω από την 4η πλευρά και αφήνουν μεταξύ τους δυο τρίγωνες περιοχές στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα. Οι

τριγωνικές αυτές περιοχές παραμένουν ακάλυπτες από υπεζωκότα και αντιστοιχούν η μια πίσω από τη λαβή του στέρνου, στο θύμο αδένα (θυμικό τρίγωνο), και η άλλη πίσω από το κάτω ημιμόριο του σώματος του στέρνου, στο περικάρδιο (περικαρδιακό τρίγωνο).

Κατά το τρίγωνο αυτό έρχεται η καρδιά με τον περικαρδιακό θύλακο σε άμεση σχέση με το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, με το οποίο ο περικαρδιακός θύλακος συνάπτεται με συνδετικές δεσμίδες. Το σύνολο αυτών των δεσμίδων αποτελεί τον στερνοπερικαρδιακό σύνδεσμο.

Ο πλευρικός υπεζωκότας προς τα πίσω και μάλιστα κατά τα πλάγια των σωμάτων των θωρακικών σπονδύλων, ανακάμπτει προς τα πρόσω στο μεσοπνευμόνιο υπεζωκότα Έτσι σχηματίζεται ο σπονδυλομεσοπνευμόνιος κόλπος. Αυτός ο κόλπος υποδέχεται την πνευμονική ακρολοφία, που περιγράφεται σαν οπίσθιο χείλος του πνεύμονα. Με τον σπονδυλομεσοπνευμόνιο κόλπο, ο μεσοπνευμόνιος υπεζωκότας έρχεται σε σχέση δεξιά με τον οισοφάγο και αριστερά με την κατιούσα αορτή. Σε μερικές περιπτώσεις ο δεξιός σπονδυλομεσοπνευμόνιος κόλπος επεκτείνεται προς τα αριστερά πίσω από τον οισοφάγο και μπροστά από την άζυγη φλέβα. Στις περιπτώσεις αυτές διαμορφώνεται το ονομαζόμενο οπισθοοισοφαγικό κόλπωμα. Σε μερικές περιπτώσεις, οπισθοοισοφαγικό κόλπωμα παράγεται και αριστερά, μπροστά από τη θωρακική αορτή και πίσω από τον οισοφάγο.

Από την ανάκαμψη του πλευρικού υπεζωκότα. προς τα άνω, στο μεσοπνευμόνιο υπεζωκότα κατά το άνω στόμιο του θώρακα, αντίστοιχα προς το έσω χείλος της πρώτης πλευράς, παράγεται ο τραχηλικός υπεζωκότας ή θόλος, που υποδέχεται την κορυφή του πνεύμονα. Από την ανάκαμψη ακόμη, προς τα κάτω, του πλευρικού υπεζωκότα στο διαφραγματικό παράγεται



ο ονομαζόμενος πλευραδιοφραγματικός (πλευροφρενικός) κόλπος. Ο κόλπος αυτός ανευρύνεται κατά την εισπνοή (παραπληρωματικός χώρος) και υποδέχεται το βασικό χείλος του πνεύμονα.

Ο διαφραγματικός υπεζωκότας καλύπτει το μυώδες μέρος και τους θόλους του διαφράγματος με τους οποίους συνάπτεται στενά.

Ο μεσοπνευμόνιος υπεζωκότας φέρεται οβελιαία από την οπίσθια επιφάνεια του στέρνου και κοντά στο σύστοιχο χείλος του, προς τα πλάγια της σπονδυλικής στήλης. Αφορίζει με τον αντίθετο το μεσοπνευμόνιο χώρο ή μεσοθωράκιο.

Ο μεσοπνευμόνιος υπεζωκότας. πάνω από τη ρίζα του πνεύμονα εκτείνεται συνεχής μεταξύ του στέρνου και της σπονδυλικής στήλης, από τη ρίζα όμως και κάτω διακόπτεται από το πνευμονικό σύνδεσμο. Έτσι διαιρείται σε δύο άνισες μοίρες την πρόσθια πιο μεγάλη και την οπίσθια πιο μικρή. Η πρόσθια μοίρα του μεσοπνευμονίου υπεζωκότα αποτελεί τον περικαρδικό υπεζωκότα που συνάπτεται με το περικάρδιο και η οπίσθια τον μεσοπνευμόνιο υπεζωκότα.

Ο τραχηλικός υπεζωκότος (βόλος) αποτελεί την ανάκαμψη του πλευρικού υπεζωκότα προς τον μεσοπνευμόνιο. Αυτός αποτελείται από το τμήμα του υπεζωκότα, το οποίο υπερέχει από το άνω στόμιο του θώρακα Ο τραχηλικός ή θόλος του υπεζωκότα υποδέχεται την κορυφή του πνεύμονα. Πίσω αντιστοιχεί στον αυχένα της 1ης πλευράς και μπροστά υπερέχει από την πλευρά 3-4 εκ. και από τη κλείδα 2,5 εκ. Εμφανίζει τις εξής σχέσεις. Προς τα έσω έρχεται σε σχέση με τα υποκλείδια αγγεία, πίσω με τον αυχένα της 1ης πλευράς και με το αστεροειδές συμπαθητικό γάγγλιο, ενώ μπροστά χιάζεται με τα υποκλείδια αγγεία, την έσω μαστική αρτηρία και με το φρενικό νεύρο.

Ο θόλος του υπεζωκότα συγκροτείται στη θέση του με μυϊκές ίνες (μικρός σκαληνός μυς) και ινώδεις δεσμίδες, οι οποίες εκφύονται από τους κατώτερους αυχενικούς σπονδύλους και από την 1η πλευρά (κρεμαστήρας του βόλου σύνδεσμος).

**Πνευμονικός σύνδεσμος.** Ο μεσοπνευμόνιος υπεζωκότος από τη ρίζα του πνεύμονα και πιο κάτω διακόπτεται, έτσι εμφανίζει δύο μοίρες την πρόσθια και την οπίσθια. Οι μοίρες αυτές ανακάμπτουν στον περισπλάγγνιο υπεζωκότα και σχηματίζουν διπέταλη πτυχή, τον ονομαζόμενο πνευμονικό σύνδεσμο, με τον οποίο ο πνεύμονας κρέμεται μέσα στην κοιλότητα του υπεζωκότα. Αντίθετα, το πάνω από τις πύλες του πνεύμονα τμήμα του μεσοπνευμονίου υπεζωκότα (κορυφαίο τμήμα) παραμένει συνεχές και ελεύθερο από κάθε σύνδεση με τα θωρακικά τοιχώματα.

**Κοιλότητα του υπεζωκότα.** Μεταξύ των δύο πετάλων του υπεζωκότα του περιτόνου και του περισπλάγγνιου, αφορίζεται η κοιλότητα του υπεζωκότα. Κάθε κοιλότητα του υπεζωκότα περικλείει το σύστοιχο πνεύμονα. Η κοιλότητα αυτή εμφανίζεται σαν τριχοειδής σχισμή, λόγω της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης και της ελαστικότητας του πνεύμονα και περιέχει ελάχιστο ορώδες υγρά. Η πίεση σ αυτή την κοιλότητα είναι αρνητική. Έτσι, τα δύο πέταλα του υπεζωκότα βρίσκονται το ένα σε επαφή με το άλλο σε όλες τις φάσεις της αναπνοής.

Η κοιλότητα του υπεζωκότα όταν ανευρύνεται σε παθολογικές καταστάσεις, γίνεται πραγματική κοιλότητα (πνευμοθώρακας, πλευρίτιδα κλπ.). Σ' αυτές τις παθήσεις ο πνεύμονας συμπίπτει ή απωθείται προς τη σπονδυλική στήλη.

**Υφή του υπεζωκότα.** Ο υπεζωκότας (τοιχικός και περισπλάγγνιος) αποτελείται από συνδετικό ιστό ανάμικτο με ελαστικές ίνες και από μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο που

κατάγεται από το μέσο θλαστικό δέρμα (μεσοθήλιο) και καλύπτει την ελεύθερη επιφάνεια του υπεζωκότα.

Αγγεία και νεύρα Οι μοίρες του περιτόνου υπεζωκότα, αφού κατάγεται από τη σωματοπλευρά, αγγειώνονται από κλάδους παρακειμένων αρτηριών (μεσοπλεύριες, φρενικές και την έσω μαστική). Νευρώνεται από τα μεσοπλεύρια και τα φρενικά νεύρα γι' αυτό και ο περίτονος υπεζωκότας είναι πολύ ευαίσθητος.

Ο περισπλάγγιος υπεζωκότας κατάγεται από τη σπλαγχοπλευρά και αγγειώνεται από τις βρογχικές αρτηρίες. Νευρώνεται από το συμπαθητικό και στερείται αισθητικών νεύρων.

Τα λεμφαγγεία του υπεζωκότα εκβάλλουν στα βρογχοπνευμονικά και τα μεσοπλεύρια λεμφογάγγλια.

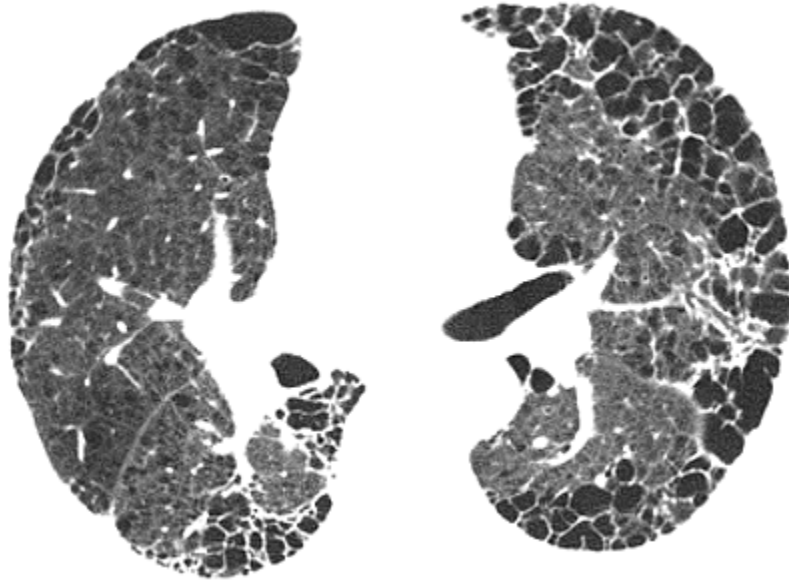
## ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Η πνευμονική ίνωση αποτελεί μια ειδική μορφή χρόνιας νόσου του πνεύμονα που χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του φυσιολογικού πνεύμονα με ινώδη ιστό, που καταλήγει προοδευτικά στην ουλοποίηση του. Η πιο συχνή μορφή πνευμονικής ίνωσης είναι η λεγόμενη ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (Idiopathic Pulmonary Fibrosis). Όπως δηλώνει ο όρος «ιδιοπαθής» πρόκειται για νόσο αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει το διάμεσο χώρο του πνεύμονα (χώρος μεταξύ των κυψελίδων και των αγγείων).

Η νόσος δεν είναι λοιμώδης, δεν μεταδίδεται δηλαδή από άνθρωπο σε άνθρωπο, ούτε κακοήθης (καρκίνος). Ανήκει σε μια κατηγορία 200 περίπου νοσημάτων που λέγονται διάμεσες πνευμονοπάθειες (interstitial lung diseases-ILD), εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά γνωρίσματα και μπορούν να καταλήξουν σε πνευμονική ίνωση.

Η νόσος προσβάλλει περίπου 5 εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο, εκ των οποίων 40.000 πεθαίνουν κάθε χρόνο και εμφανίζει ολοένα και πιο συχνά (10-20 νέα περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως). Προσβάλλει συχνότερα άντρες καπνιστές, ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (με σχεδόν διπλάσια συχνότητα από τις γυναίκες). Η μέση επιβίωση των ασθενών είναι 3-5 χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης. Η πρόγνωση της νόσου είναι δυστυχώς παρόμοια με εκείνη του καρκίνου του πνεύμονα. Οι ασθενείς καταλήγουν είτε από την ίδια τη νόσο (αναπνευστική ανεπάρκεια) είτε από επιπλοκές της νόσου (πνευμονική υπέρταση, μικροβιακές λοιμώξεις, καρκίνο πνεύμονος).

Νεότερα δεδομένα έχουν αναδείξει μια σειρά από δυνητικούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάφορες ιογενείς λοιμώξεις, η έκθεση σε χημικές ουσίες του εργασιακού περιβάλλοντος, σε σκόνη, σε βαρέα μέταλλα. Σπάνια μπορεί να προσβάλει και άλλα άτομα στην οικογένεια. Ωστόσο καμία από τις παραπάνω καταστάσεις δεν έχει άμεσα ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης. Το μοναδικό που γνωρίζουμε μέχρι σήμερα είναι ότι η νόσος χαρακτηρίζεται από σημαντικές αλλαγές στη διαδικασία φυσιολογικής επούλωσης τραύματος του πνευμονικού παρεγχύματος. Πιο συγκεκριμένα η παθογενετική διαδικασία περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενα βλαπτικά ερεθίσματα αγνώστου αιτιολογίας τα οποία οδηγούν σε ένα φαύλο κύκλο ανεξέλεγκτης επούλωσης τραύματος που προοδευτικά οδηγεί στην παραγωγή ουλώδους ιστού με καταστροφή της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα λόγω προσβολής του διάμεσου χώρου και κυρίως των κυψελίδων. Οι κυψελίδες είναι οι λειτουργικές μονάδες του αναπνευστικού συστήματος στις οποίες γίνεται μια πολύ σημαντική λειτουργία: η ανταλλαγή των αερίων, κατά την οποία το ερυθρό αιμοσφαίριο που κυκλοφορεί στο αίμα αποδίδει διοξείδιο του άνθρακα και παραλαμβάνει οξυγόνο από τον αέρα, το οποίο στη συνέχεια μέσω της κυκλοφορίας το αποδίδει στους ιστούς για την οξυγόνωση τους. Αποτέλεσμα των βλαβών είναι η προοδευτική καταστροφή του πνεύμονα, κυρίως στις βάσεις, με αποτέλεσμα διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων και τελικά υποξυγοναιμία (μειωμένη συγκέντρωση οξυγόνου στο αίμα) και υποξία (μειωμένη συγκέντρωση οξυγόνου στους ιστούς).



### **Συμπτώματα της νόσου**

Η υποξυγοναιμία προκαλεί προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια, αρχικά στην κόπωση και στην συνέχεια στην ηρεμία, καθώς και τον χρόνια ξηρό βήχα. Πολλές φορές παρατηρείται πληκτροδακτυλία (ανώδυνη διόγκωση της κοίτης των ονύχων των άκρων δακτύλων, τα οποία μοιάζουν με πλήκτρα τυμπάνου), ενώ η απώλεια βάρους, η ανορεξία και η αδυναμία είναι επίσης συχνά συμπτώματα.

### **Διάγνωση της ΙΠ**

Επειδή η ίνωση εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να χαρακτηρίζουν πλειάδα άλλων παθολογικών καταστάσεων, πολλές φορές υποδιαγιγνώσκεται με αποτέλεσμα οι ασθενείς να προσέρχονται στο θεράποντα ιατρό όταν η νόσος έχει προχωρήσει σημαντικά και οι βλάβες είναι μη αναστρέψιμες. Τις περισσότερες φορές η διάγνωση της νόσου τίθεται με αποκλεισμό άλλων νοσημάτων. Η Αμερικανική

Πνευμονολογική Εταιρεία σε συνεργασία με την αντίστοιχη Ευρωπαϊκή εξέδωσαν το 2000 τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου τα οποία διακρίνονται σε μείζονα και ελάσσονα. Τα πρώτα αναφέρονται στην λειτουργική (σπυρομέτρηση), ακτινολογική (υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας θώρακος) και τη βιοψία του πνεύμονος (κατά την οποία ο ασθενής υποβάλλεται σε πλήρη αναισθησία και στη συνέχεια γίνεται λήψη μικρής βιοψίας με βιντεοσκοπική θωρακοχειρουργική τεχνική, την οποία πρέπει να την εξετάσει έμπειρος παθολογοανατόμος. Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η ηλικία (συνήθως > 50 ετών), η ύπουλη έναρξη των συμπτωμάτων που δεν μπορεί να αποδοθούν σε άλλη αιτία, η διάρκεια της νόσου (> 3 μηνών) και τα χαρακτηριστικά ακροαστικά του πνεύμονα.

Για την ορθή διάγνωση της νόσου, επομένως, είναι απαραίτητη η συνεργασία ειδικού πνευμονολόγου, ακτινολόγου και παθολογοανατόμου (gold standard). Απαραίτητος είναι και ο ειδικός θωρακοχειρουργός σε περιπτώσεις που απαιτείται βιοψία με ειδική τεχνική (VATS).



Η πνευμονική ίνωση προσβάλλει κάθε ασθενή σε διαφορετικό βαθμό και νόσος εξελίσσεται με διαφορετικούς ρυθμούς (περισσότερο ταχέως ή βραδέως). Προοδευτικά ο ασθενής θα χρειάζεται οξυγόνο για να μπορέσει να εκτελέσει τις καθημερινές του δραστηριότητες. Λόγω της υποξαιμίας το έργο της καρδιάς δυσχεραίνεται με αποτέλεσμα την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης (αυξημένες πιέσεις και αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία) και καρδιακής ανεπάρκειας. Η νόσος δυνητικά μπορεί να εμφανίσει απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ο καρκίνος του πνεύμονα (10%) και η πνευμονική εμβολή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά από ειδικό κέντρο αναφοράς για την πορεία της νόσου και έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών.



## **Θεραπεία**

Η αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει εν πολλοίς άγνωστη και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καμία θεραπεία, η οποία να είναι αποτελεσματική όσον αφορά την επιβίωση του ασθενούς. Η συμβατική θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει συνδυασμό κορτικοστεροειδών, αντιοξειδωτικών (N-ακετυλοκυστεΐνη) ανοσοκατασταλτικών και ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Δυστυχώς η αποτελεσματικότητά τους δεν είναι ικανοποιητική. Κατά καιρούς έχουν δοκιμασθεί διαφορά φάρμακα, όπως η ιντερφερόνη-γ (Bouros D. European Respiratory Journal, Σεπτέμβριος 2006 και Lancet, in press). Σήμερα ένας σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών με νέα φάρμακα είναι υπό εξέλιξη σε Ελλάδα και το εξωτερικό. Υπό δημοσίευση ευρίσκονται οι νέες διεθνείς οδηγίες αντιμετώπισης της πνευμονικής ίνωσης στην επιτροπή των οποίων συμμετέχουμε.

## **Μεταμόσχευση πνεύμονα**

Μέχρι σήμερα, η μοναδική αποτελεσματική θεραπεία της νόσου η οποία έχει αποδείξει ότι επιμηκύνει την επιβίωση (μέση επιβίωση σήμερα 5 χρόνια) των ασθενών, είναι η μεταμόσχευση πνεύμονος. Για το λόγο αυτό, αλλά και λόγω της ταχείας εξέλιξης της νόσου, συστήνεται όπως ο ασθενής εγγράφεται αμέσως μετά τη διάγνωση της νόσου σε λίστα μεταμόσχευσης. Η μεταμόσχευση πνεύμονος πραγματοποιείται συνήθως σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Στην Ελλάδα ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων είναι αρκετά μικρός. Πολλοί ασθενείς προτιμούν γνωστά κέντρα του εξωτερικού. Ελπίζεται ότι και στην χώρα μας θα δοθεί προτεραιότητα στελέχωσης και υποστήριξης ειδικού κέντρου μεταμοσχεύσεων πνεύμονος για

ασθενείς που έχουν ανάγκη και πάσχουν από πνευμονική ίνωση, κυστική ίνωση και εμφύσημα.

### **Νεότερα δεδομένα σχετικά με την παθογένεια της νόσου και την ανεύρεση νέων θεραπειών.**

Στα πλαίσια της συνεχιζόμενης έρευνας με σκοπό την κατανόηση της παθογένειας της ΠΠ και την ανάδειξη νέων πιο αποτελεσματικών θεραπειών, η Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης και το Ινστιτούτο Ανοσολογίας και Βιοϊατρικών. Επιστημών «Αλέξανδρος Fleming» με επικεφαλής τον καθηγητή Πνευμονολογίας του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης Δημοσθένη Μπούρο και τον ερευνητή-βιολόγο Βασίλη Αϊδίνη και τους συνεργάτες τους, πρωτοστατούν σε παγκόσμιο επίπεδο. Με τη χρήση της πρωτοποριακής τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών γενετικού υλικού (DNA microarrays) και της μοριακής αποτύπωσης (expression profiling) της πνευμονικής ίνωσης σε πειραματικό μοντέλο ποντικού έχουν ανακαλύψει μια σειρά γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου. Ο ρόλος των γονιδίων αυτών μελετήθηκε εκτενώς και σε ομάδες ασθενών με πνευμονική ίνωση, αναδεικνύοντας μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους των οποίων η εκλεκτική αναστολή μπορεί, υπό προϋποθέσεις, να αποδειχθεί ευεργετική για την καταπολέμηση της νόσου και την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών. Επίσης στα πλαίσια αυτά έχει μελετηθεί για πρώτη φορά σε συνεργασία με την Αιματολογική Κλινική του ΔΠΘ και ο ρόλος των T-ρυθμιστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, ο οποίος βρέθηκε να είναι μειονεκτικός.

Αποτελέσματα των μελετών έχουν δημοσιευθεί σε έγκριτα ιατρικά περιοδικά [American Journal of Respiratory and Critical

Care Medicine (2007 και 2009), Thorax (2009), και European Respiratory Journal (2005), που είναι τα επίσημα περιοδικά της Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, της Βρετανικής Θωρακικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας, αντίστοιχα (American Thoracic Society, British Thoracic society, European Respiratory Society).

Σήμερα η Πνευμονολογική κλινική του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης θεωρείται κέντρο αριστείας για τα διάμεσα νοσήματα πνεύμονος, με διεθνή αποδοχή, το οποίο είναι στελεχομένο με ειδικά μετεκπαιδευμένους επιστήμονες όλων των απαιτούμενων ειδικοτήτων. Δέχεται πολλούς ασθενείς από την Ελλάδα και την Κύπρο και έχει βραβευθεί για το επιστημονικό της έργο αρκετές φορές από επιστημονικές εταιρείες της Ελλάδας και του εξωτερικού. Συνεργάζεται με γνωστά κέντρα στην Ευρώπη (Royal Brompton Hospital) και την Αμερική (Harvard, Pittsburg, san Francisco) σε κοινά ερευνητικά προγράμματα προκειμένου να αναδειχθούν νέες πιο αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές σε μια κατηγορία νοσημάτων του πνεύμονα που καταλήγουν σε πνευμονική ίνωση και των οποίων η συχνότητα είναι ολοένα αυξανόμενη, η παθογένεια ασαφής και η θεραπεία αναποτελεσματική.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Ο βασικός σκοπός της έρευνας για την διάχυτη πνευμονική ίνωση είναι να αναδειχθούν οι ανατομικές μεταβολές των πνευμόνων και του καρδιοθωρακικού δείκτη σε διαγνωσμένο με πνευμονική ίνωση πτωματικό υλικό που χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση των Β΄ ετών φοιτητών της Ιατρικής Σχολής Αθήνας.

## **ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Το υλικό της μελέτης θα προέλθει από πτωματικό υλικό που φθάνει στο Ανατομείο από δωρητές σώματος για την εκπαίδευση των Β΄ ετών φοιτητών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών και έχει διαγνωσθεί εν ζωή με τη νόσο της διάχυτης πνευμονικής ίνωσης από την οποία κατέληξε και στη συνέχεια ως δωρητής σώματος η σορός του προσέρχεται στο Ανατομείο για την εκπαίδευση των Β΄ ετών φοιτητών της ιατρικής.

## **ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Το κάθε ανθρώπινο πτώμα το οποίο έχει υποστεί την ενδεδειγμένη προεργασία συντήρησης με διάλυμα φορμόλης 20% και χρωστικές. Στη συνέχεια ο ερευνητής ενεργεί πρόσθια θωρακοτομή από το στέρνο και στη συνέχεια άμφω απομακρύνει τα τμηθέντα ημιθωράκια. Επαρκώς εισέρχεται στον μεσοθωράκιο χώρο και στα δύο ημιθωράκια. Εν συνεχεία γίνεται φωτογράφιση των ημιθωρακίων και ειδικά των

πνευμόνων, και γίνεται μέτρηση στους πνεύμονες του καρδιοθωρακικού δείκτη ενώ η θωρακοτομή αρχίζει από τη σφαγιτιδική εντομή και πορεύεται στην ξιφοειδή απόφυση.

Συνολικά μελετήθηκαν είκοσι οχτώ (38) ανθρώπινα πτώματα όπως δείχνει ο πίνακας I εκ των οποίων 12 ήταν γυναίκες και 26 ήταν άνδρες.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1**

ΥΛΙΚΟ	12	26
ΜΕΛΕΤΗ	♀	♂

## **ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΥ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Ο ανοσοφθορισμός είναι μια τεχνική που επιτυγχάνει την ανίχνευση αντιγόνων ή αντισωμάτων στους ιστούς, στα κύτταρα ή και σε ολόκληρους οργανισμούς. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη σήμανση του στόχου με αντισώματα σεσημασμένα με φθορίζουσες ουσίες. Η πρόσδεση των σεσημασμένων αντισωμάτων στο στόχο γίνεται ορατή με τη βοήθεια του μικροσκοπίου φθορισμού. Τα μόρια, τα οποία παράγουν φθορισμό διεγείρονται με φως ενός συγκεκριμένου μήκους κύματος και εκπέμπουν φως χαμηλότερης ενέργειας, δηλαδή φως μακρύτερου μήκους κύματος. Κάθε φθορίζον χρωμογόνο χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένο μήκος κύματος διέγερσης και από συγκεκριμένο μήκος κύματος εκπομπής.

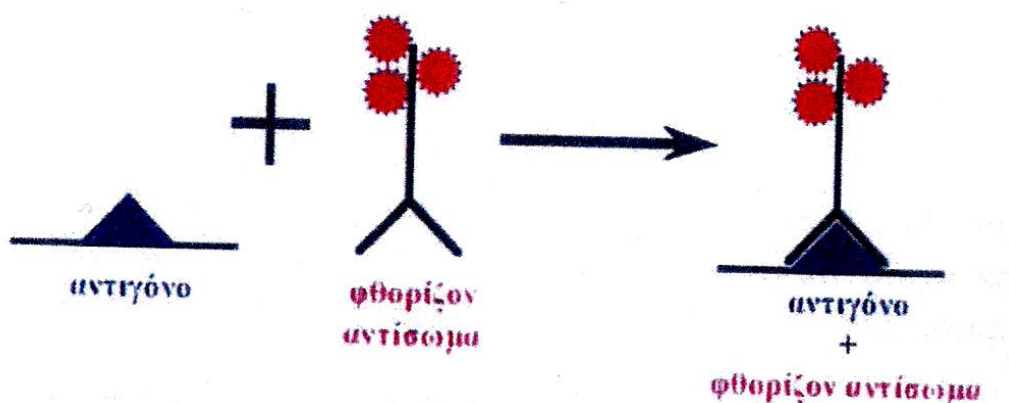
Ένα τέτοιο φθορίζον χρωμογόνο είναι η φλουορεσκεΐνη και το συχνά χρησιμοποιούμενο παράγωγό της, το ισοθειοκυανικό οξύ της φλουορεσκεΐνης. Αν και αυτή η τεχνική είναι δύσχρηστη όταν απαιτείται ποσοτική μέτρηση της συγκέντρωσης του αντισώματος, εν τούτοις παρουσιάζει μερικά πραγματικά πλεονεκτήματα. Χρησιμοποιώντας τομές ιστών (οι οποίοι περιέχουν μεγάλο αριθμό αντιγόνων), είμαστε σε θέση να ανιχνεύσουμε σε ένα και μοναδικό πλακίδιο αντισώματα εναντίον διαφορετικών αντιγόνων, ως προς την κατανομή τους σε διαφορετικά κύτταρα ή σε διαφορετικά ενδοκυττάρια διαμερίσματα.

Ο ανοσοφθορισμός βασίζεται στην ειδική πρόσδεση του σεσημασμένου αντισώματος με φθορίζον χρωμογόνο στο δικό του αντιγόνο. Κατά αυτόν τον τρόπο παράγονται συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος, τα οποία μπορούν να ανιχνευθούν στο

μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού. Αυτή η μεθοδολογία διακρίνεται σε δύο τύπους, στον άμεσο και στον έμμεσο ανοσοφθορισμό.

### Άμεσος ανοσοφθορισμός

Στον άμεσο ανοσοφθορισμό το αντιγόνο (βιοψία, αιώρημα κυττάρων, αιώρημα βακτηρίων), μονιμοποιείται πάνω σε μια αντικειμενοφόρο πλάκα. Το δείγμα επιστοιβάζεται με αντιγόνο-ειδικό αντίσωμα σεσημασμένο με φθορίζον χρωμογόνο. Το σεσημασμένο αντίσωμα προσδέεται στο αντιγόνο, η περίσσεια του αντισώματος που δεν προσδέθηκε απομακρύνεται με την πλύση. Το δείγμα μπορεί να αναλυθεί στο μικροσκόπιο φθορισμού. Υπεριώδες φως στο μικροσκόπιο φθορισμού κατευθύνεται επάνω στην τομή μέσω του αντικειμενικού φακού. Το πεδίο είναι σκοτεινό και οι περιοχές με φθορίζον αντίσωμα εκπέμπουν φθορισμό (πράσινο φθορισμό όταν η φθορίζουσα ουσία είναι η φλουορεσκεΐνη).



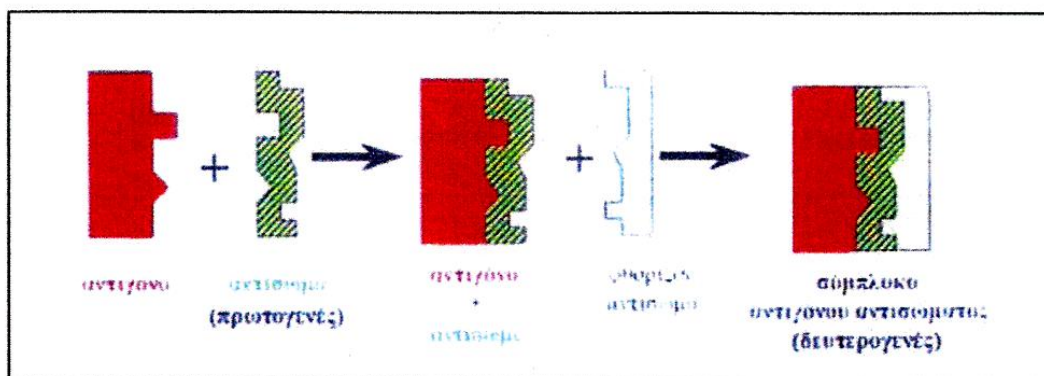
Άμεσος ανοσοφθορισμός

### Έμμεσος ανοσοφθορισμός

Στον έμμεσο ανοσοφθορισμό το αντίσωμα τοποθετείται στην τομή ως διάλυμα και καθίσταται ορατό με τη χρήση αντί-



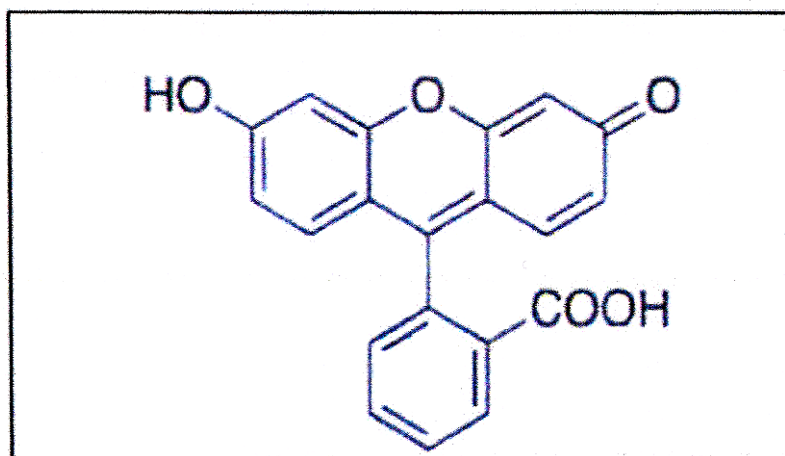
ανοσοσφαιρίνης συνδεδεμένης με φλουορεσκεΐνη. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιούνται κυρίως αντισώματα που βρίσκονται στον αντι-ορό.



Έμμεσος ανοσοφθορισμός

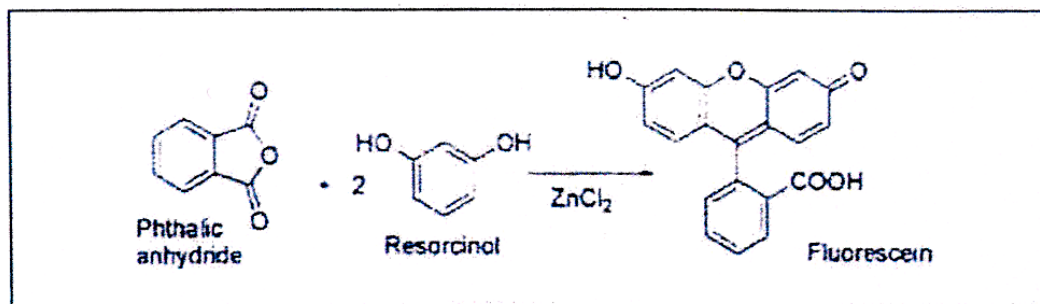
### Ανάλυση της χρώσης φλουορεσκεΐνης

Η φλουορεσκεΐνη είναι ένα σύνθετο οργανικό μόριο διαθέσιμο ως σκούρα πορτοκαλί/ερυθρή σκόνη διαλύτη στο νερό και στο αλκοόλ. Χρησιμοποιείται ευρέως ως φθορίζων ανιχνευτής σε πολλές εφαρμογές.



Χημική δομή μορίου φλουορεσκεΐνης

Παρασκευάστηκε για πρώτη φορά από τον Adolf von Baeyer το 1871. Μπορεί να παραχθεί από φθαλικό ανυδρίτη και ρεσορκινόλη με την παρουσία χλωριούχου ψευδαργύρου μέσω της αντίδρασης Friede 1-Crafts.

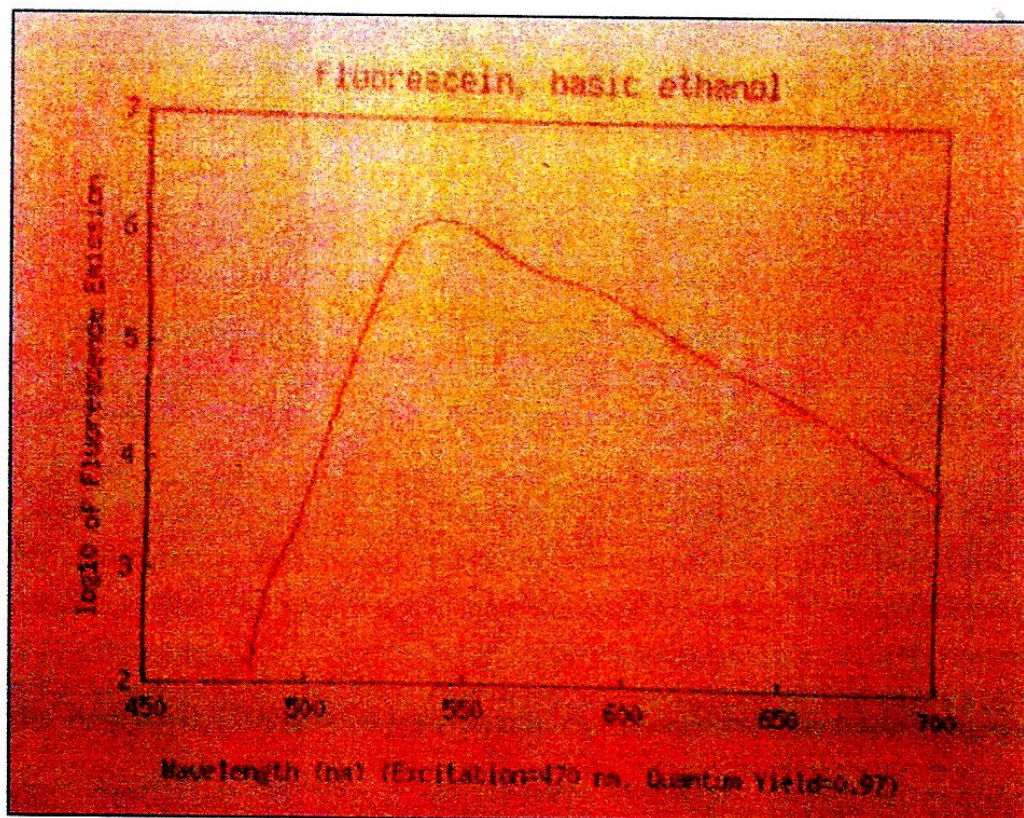


### Χημική αντίδραση παρασκευής φλουορεσκεΐνης

Ένας άλλος τρόπος παρασκευής της βασίζεται στη χρήση methanesufonic acid ως Bronsted acid κατάλυση. Η οδός αυτή έχει υψηλή απόδοση κάτω από ηπιότερες συνθήκες .

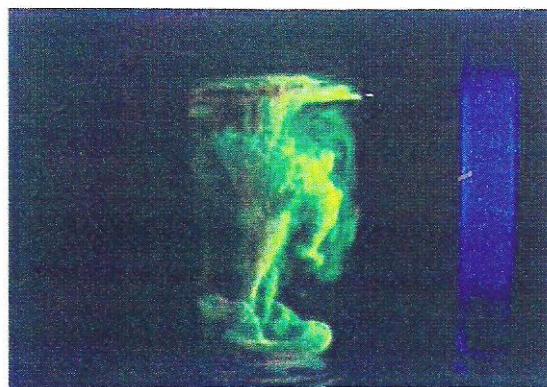
Η φλουορεσκεΐνη χρησιμοποιείται ευρέως στη μικροσκοπία ως φθορίζον μόριο, σε ειδικές βαφές και στην Ιατροδικαστική για ανίχνευση προσφάτων κηλίδων αίματος .

Έχει μέγιστο απορρόφησης στα 494nm και εκπομπής στα 521nm. Το κύριο παράγωγό της είναι το ισοθειοκυανικό άλας της φλουορεσκεΐνης (fluorosceine isothiocyanate (FITC)), κύριο χαρακτηριστικό του οποίου είναι η αντιδραστικότητά του με τις αμινικές ομάδες των πρωτεϊνών στο εσωτερικό των κυττάρων.



Φάσμα εκπομπής της φλουορεσκεΐνης σε διάλυμα αιθανόλης

Το χρώμα του ένυδρου διαλύματός της ποικίλλει από πράσινο ως πορτοκαλί ως αποτέλεσμα του τρόπου παρατήρησης. Με αντανάκλαση ή με μετάδοση μπορεί να γίνει αντιληπτή στις φυσαλίδες στο αλκοολούχο διάλυμα όπου προστίθεται ως χρωστική ουσία για να αυξήσει την ορατότητα των φυσαλίδων που παράγονται και την ακρίβεια στη μέτρηση.



Φλουορεσκεΐνη κάτω από υπεριώδη ακτινοβολία

Οι κύριες χρήσεις της αφορούν στη βιοχημική έρευνα και σε εφαρμογές στο χώρο της υγείας. Στην κυτταρική Βιολογία το ισοθειοκυανικό της παράγωγο χρησιμοποιείται συχνά για την ανίχνευση κυττάρων καθώς και στη φθορίζουσα μικροσκοπία πχ. κυτταρομετρία ροής. Επίσης, βιολογικά μόρια όπως τα αντισώματα μπορούν να προσκολληθούν στη φλουορεσκεΐνη, επιτρέποντας στους βιολόγους να στοχεύσουν τη φθορίζουσα ουσία σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες ή κυτταρικές δομές .

Το νιτρικό άλας της φλουορεσκεΐνης χρησιμοποιείται ευρέως ως διαγνωστικό εργαλείο στην Οφθαλμολογία, ενώ ενδοφλέβια χρήση της γίνεται στην Αγγειογραφία για τη διάγνωση και κατηγοριοποίηση αγγειακών διαταραχών.

### **Μικροσκόπιο φλουορεσκεΐνης**

Η χρήση μικροσκοπίου φλουορεσκεΐνης είναι απαραίτητη για την οπτικοποίηση των παρατηρήσεών μας. Το μικροσκόπιο αυτό είναι ένα οπτικό μικροσκόπιο που μελετά ιδιότητες οργανικών και ανόργανων ουσιών με χρήση του φαινομένου του φθορισμού σε συνδυασμό ή αντί της αντανάκλασης και απορρόφησης.



### Μικροσκόπιο φλουορεσκεΐνης

Τα περισσότερα μικροσκόπια φλουορεσκεΐνης παρατηρούν από πάνω τα δείγματα και είναι εξαιρετικά χρήσιμα στο χώρο της Βιολογίας. Το δείγμα προς μελέτη έχει ήδη σημανθεί με το χρωμογόνο μόριο της φλουορεσκεΐνης και φωτίζεται με φως ειδικού μήκους κύματος που απορροφάται από το χρωμογόνο μόριο προσκόλλησης της εκπομπής φωτός μεγαλύτερου μήκους κύματος, πχ. διαφορετικού χρώματος από αυτό που απορροφήθηκε.



Στην πρώτη εικόνα διακρίνουμε με φυσικό φωτισμό και δια γυμνού οφθαλμού το συμπαθητικό γάγγλιο του δεξιού οφθαλμού (βέλος). Στη δεύτερη εικόνα παρατηρούμε το ίδιο γάγγλιο ως ένα ερυθρό σημείο μέσω της χρήσης μικροσκοπίου φθορισμού.

## ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

### Σύντομη περιγραφή της ανάλυσης ποιοτικών δεδομένων (Σύγκριση ενός ποιοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ δύο ομάδων – Δοκιμασία $X^2$ )

Πολλές φορές υπάρχει ανάγκη να συγκριθούν ομάδες με διάφορα ποιοτικά χαρακτηριστικά. Οι δοκιμασίες  $X^2$ , όπως αναφέρονται, είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όταν θέλει κάποιος να συγκρίνει ή να ελέγξει την παρουσία (ή την απουσία) τυχόν συσχέτισεως ανάμεσα σε μεγέθη που δεν μετριοούνται αλλά χαρακτηρίζονται, όπως για παράδειγμα το επίπεδο της μόρφωσης, το φύλο, το χρώμα των ματιών κ.λπ.

Τα ποιοτικά δεδομένα μπορεί να είναι οργανωμένα απλά σαν ονομαστικές κατηγορίες (nominal data), όπως για παράδειγμα το φύλο ή σαν ταξινομημένες κατηγορίες (ordinal data), όπως για παράδειγμα η κατάταξη των μεταλλίων στους ολυμπιακούς αγώνες.

Το ερώτημα που υπόκειται στις περιπτώσεις αυτές έχει παρόμοιο θεωρητικό υπόβαθρο με εκείνο των ποσοτικών παρατηρήσεων. Οι διάφορες προς σύγκριση ομάδες αποτελούν εδώ «δείγματα» του όλου πληθυσμού και έτσι το ερώτημα που εγείρεται είναι αν οι συχνότητες των ποιοτικών χαρακτηριστικών που εμφανίζουν οι διάφορες ομάδες (δείγματα) διαφέρουν «σημαντικά» (πέραν του τυχαίου) μεταξύ τους ή προς τον όλο πληθυσμό από τον οποίο προέρχονται.

Πριν από οποιαδήποτε στατιστική επεξεργασία, τίθεται πάντα μια πρώτη υπόθεση: ότι οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν μεταξύ τους παραπάνω από ότι η τυχαία δειγματοληψία. Η αρχική αυτή υπόθεση φέρεται στη στατιστική ως «μηδενική υπόθεση» (null hypothesis). Ακολουθεί κάθε φορά η στατιστική

επεξεργασία που έχει ως στόχο να ελέγξει το αν ισχύει ή όχι η μηδενική υπόθεση.

Αν η στατιστική επεξεργασία δείξει ότι η διαφορά που παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν είναι πραγματική, αλλά οφείλεται σε τυχαίες διακυμάνσεις του δείγματος («μη-σημαντική» διαφορά) τότε η μηδενική υπόθεση («δεν διαφέρουν») γίνεται δεκτή.

Αν αντίθετα, η δοκιμασία δείξει «σημαντική διαφορά», τότε η πιθανότητα να ισχύει η μηδενική υπόθεση είναι ελάχιστη και γι' αυτό δεν γίνεται δεκτή. Η συνήθης προσπάθεια (στη βιοϊατρική τουλάχιστον έρευνα) είναι να δείξουμε ότι η «μηδενική υπόθεση» δεν ισχύει ή με άλλα λόγια «ότι υπάρχει διαφορά του ποιοτικού μεγέθους ανάμεσα στις δύο ομάδες».

Η δοκιμασία  $X^2$  στηρίζεται πάντα στην σύγκριση των συχνοτήτων που παρατηρήθηκαν (O) με κάποιες θεωρητικά αναμενόμενες (E), στην περίπτωση που ίσχυε η μηδενική (που δεν υπήρχε διαφορά στην κατανομή των συχνοτήτων).

Αν η διαφορά που θα προκύψει ανάμεσα στις τιμές που παρατηρήθηκαν και στις θεωρητικά αναμενόμενες είναι «σημαντική» τότε είναι προφανές ότι η μηδενική υπόθεση δεν ισχύει (και επομένως «ισχύει η εναλλακτική υπόθεση»).

Σε όλες τις δοκιμασίες  $X^2$  ισχύει ο γενικός τύπος:

$$X^2 = \sum \frac{[O-E]^2}{E}$$

(O = παραχωρηθείσες και E = αναμενόμενες τιμές)

Όταν έχουμε τη συνολική τιμή  $X^2$ , το επόμενο βήμα είναι η αξιολόγηση της τιμής αυτής, δηλαδή να ελέγξουμε αν υπάρχει σημαντική διαφορά στο επίπεδο σημαντικότητας. Προϋπόθεση όμως γι' αυτό είναι ο υπολογισμός των βαθμών ελευθερίας.

Στις δοκιμασίες  $X^2$  οι βαθμοί ελευθερίας δεν εξαρτώνται από τον αριθμό παρατηρήσεων αλλά από τον αριθμό των στηλών (C) και τον αριθμό των (R).

Βαθμοί λοιπόν ελευθερίας είναι ο αριθμός των στηλών (κάθετες)! μείων ένα επί τον αριθμό των σειρών (οριζόντιες) μείον ένα.

Δηλ.:  $BE=(C-1) (R-1)$ . Άρα αν έχουμε 2 βαθμούς ελευθερίας και μια τιμή ως πούμε  $X^2=7,17$  ανατρέχουμε στον πίνακα 2, και βλέπουμε ότι  $0.02 < P < 0.05$ .

Η πιθανότητα δηλαδή να μην ισχύει η μηδενική υπόθεση είναι μεγαλύτερη του 95% και επομένως δεν γίνεται δεκτή.

Υπάρχει ειδική μορφή δοκιμασίας  $X^2$  που εφαρμόζεται συχνά στην βιοϊατρική έρευνα και φέρεται ως «τετράπτυχος πίνακας» ή 2 επί 2. Εδώ οι βαθμοί ελευθερίας είναι 1 αφού οι στήλες είναι 2 και οι σειρές είναι 2 (πίνακας).



**Πίνακας: ΤΙΜΕΣ ΚΡΙΤΗΡΙΟΥ  $\chi^2$  ΓΙΑ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΒΑΘΜΟΥΣ  
ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΣ.  
Η ΥΠΕΡΒΑΣΗ ΜΙΑΣ ΤΙΜΗΣ ΥΠΟΔΗΛΩΝΕΙ  
ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΟ ΕΠΙΠΕΔΟ**

Βαθμοί ελευθερίας	Πιθανότητα (P)					
	0.50	0.10	0.05	0.02	0.01	0.001
1	0.455	2.706	3.841	5.412	6.635	10.827
2	1.386	4.605	5.991	7.824	9.210	13.815
3	2.366	6.251	7.815	9.837	11.345	16.268
4	3.357	7.779	9.488	11.668	13.277	18.465
5	4.351	9.236	11.070	13.388	15.086	20.517
6	5.348	10.645	12.592	15.033	16.812	22.457
7	6.346	12.017	14.067	16.622	18.475	24.322
8	7.344	13.362	15.507	18.168	20.090	26.125
9	8.343	14.684	16.919	19.679	21.666	27.877
10	9.342	15.987	18.307	21.161	23.209	29.588
Π	10.341	17.275	19.675	22.618	24.725	31.264
12	11.340	18.549	21.026	24.054	26.217	32.909
13	12.340	19.812	22.362	25.472	27.688	34.528
14	13.339	21.064	23.685	26.873	29.141	36.123
13	14.339	22.307	24.996	28.259	30.578	37.697
16	15.338	23.542	26.296	29.633	32.000	39.252
17	16.338	24.769	27.587	30.995	33.409	40.790
18	17.338	25.989	28.869	32.346	34.805	42.312
19	18.338	27.204	30.144	33.687	36.191	43.820
20	19.337	28.412	31.410	35.020	37.566	45.315
21	20.337	29.615	32.671	36.343	38.932	46.797
22	21.337	30.813	33.924	37.659	40.289	48.268
23	22.337	32.007	35.172	38.968	41.638	49.728
24	23.337	33.196	36.415	40.270	42.980	51.179
25	24.337	34.382	37.652	41.566	44.314	52.620
26	25.336	35.563	38.885	42.856	45.642	54.052
27	26.136	36.741	40.113	44.140	46.963	55.476

Τα αριθμητικά δεδομένα στην καθημερινή στατιστική δεν είναι πάντα τόσο μεγάλα, έτσι για την αξιοπιστία της δοκιμασίας  $\chi^2$  σε αυτές τις περιπτώσεις ο Cochran (1954) προτείνει ένα χρήσιμο κανόνα.

Σύμφωνα με αυτόν το  $\chi^2$  δεν μπορεί να εφαρμοστεί: 1) αν το γενικό σύνολο είναι μικρότερο των 20 παρατηρήσεων ή αν οι παρατηρήσεις είναι μεταξύ 20 και 40 και ταυτόχρονα η μικρότερη αναμενόμενη (όχι παρατηρηθείσα) τιμή είναι μικρότερη του 5 ή 3 και αν υπάρχει έστω και μία αναμενόμενη τιμή μικρότερη του 1.

Όταν λοιπόν ο αριθμός των παρατηρήσεων είναι μικρός τότε εφαρμόζεται μια παραλλαγή της δοκιμασίας  $X^2$  για τετράπτυχους πίνακες που φέρεται ως διόρθωση του Yates (Yates's correction). Η διόρθωση του Yates αποτελεί ένα αυστηρότερο (από το σύνηθες  $X^2$ ) κριτήριο για την τεκμηρίωση της σημαντικότητας. Για το πότε εμφανίζεται η διόρθωση του Yates δεν υπάρχει ομοφωνία.

Οι περισσότεροι θεωρούν την εφαρμογή της απαραίτητη όταν ο συνολικός αριθμός των παρατηρήσεων είναι μικρότερος των 100. Υπάρχει όμως η άποψη (Armitage 1971), ότι η διόρθωση του Yates είναι απαραίτητη σε κάθε τετράπτυχο πίνακα.

Η εξίσωση του  $X^2$  για τους τετράπτυχους πίνακες που προαναφέρθηκε μετατρέπεται με την διόρθωση του Yates ως εξής:

$$X^2 = \frac{[(ad - cd) - \frac{1}{2} \cdot \Sigma]^2 \cdot \Sigma}{(a + b)(c + d)(b + d)(a + c)}$$

Οι δοκιμασίες  $X^2$  πρέπει πάντα να στηρίζονται στην επεξεργασία των αρχικών συχνοτήτων και όχι των αναλογιών, ή των ποσοστών που προκύπτουν από αυτές.

Όπως προαναφέρθηκε, σε «πίνακες 2 επί 2» ο συνολικός αριθμός παρατηρήσεων δεν πρέπει να είναι μικρότερος των 20 και σε περιπτώσεις 20-40 παρατηρήσεων δεν πρέπει να υπάρχει «αναμενόμενη» τιμή μικρότερη από 5.

Σε περιπτώσεις δοκιμασιών  $X^2$  με πολλά στοιχεία (και επομένως πολλούς βαθμούς ελευθερίας) δεν πρέπει να υπάρχει τιμή αναμενόμενη μικρότερη του 1 ή δεν πρέπει να έχουν αναμενόμενες τιμές μικρότερες του 5.

Τέλος το  $X^2$  δεν πρέπει να εφαρμόζεται όταν υπάρχει αναμενόμενη τιμή ίση με μηδέν. Η τήρηση των παραπάνω κανόνων εξασφαλίζει σε σημαντικό βαθμό την αξιοπιστία της στατιστικής μας εξεργασίας.

Οι δοκιμασίες  $X^2$  έχουν ευρύτατη εφαρμογή και συνιστούν ένα πολύ χρήσιμο κριτήριο «σημαντικότητας» σε πολλά ιατρικά ερωτήματα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που οι παρατηρήσεις ταξινομούνται σύμφωνα με ποιοτικά κριτήρια και δεν μπορούν να πάρουν ποσοτική έκφραση.

Οι κυριότερες εφαρμογές είναι:

- Η σύγκριση ομάδων με ποιοτικά χαρακτηριστικά, είναι αναμφίβολα η πιο σημαντική εφαρμογή της δοκιμασίας  $X^2$ .
- Οι «τετράπτυχοι πίνακες» ή «πίνακες 2 επί 2».
- Το κριτήριο καλής εφαρμογής (goodness of fit).

Στις μέχρι τώρα εφαρμογές, η δοκιμασία  $X^2$  χρησιμοποιήθηκε κυρίως για τη σύγκριση ομάδων (λίγων ή πολλών) με ποιοτικά χαρακτηριστικά. Πολλές φορές όμως στην πράξη, χρειάζεται να ελέγξει κανείς αν και κατά πόσο μια κατανομή ενός ποιοτικού χαρακτηριστικού διαφέρει από θεωρητικά αναμενόμενη (με βάση κάποια υπόθεση) κατανομή. Στις περιπτώσεις αυτές το κριτήριο  $X^2$  ελέγχει την «καλή εφαρμογή» της κατανομής μιας a priori αναμενόμενης θεωρητικά.

Δοκιμασία  $X^2$  σε παρατηρήσεις κατά ζεύγη.

Όπως και στην σύγκριση των ποσοτικών παρατηρήσεων, υπάρχουν συχνά καταστάσεις που οι παρατηρήσεις μας δεν αναφέρονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς αλλά στον ίδιο ακριβώς πληθυσμό σε δύο διαφορετικές καταστάσεις. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει κάποια δοκιμασία (παραλλαγή της συνήθους δοκιμασίας  $X^2$ ), που έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανάδειξη τυχόν διαφορών (αυτό δεν σημαίνει βέβαια ότι τυχόν σημαντικότητα από την εφαρμογή της συνήθους δοκιμασίας  $X^2$  δεν είναι αποδεκτή).

### **Λίγα λόγια για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων**

Ένα θέμα εξαιρετικής σημασίας είναι ο τρόπος που ερμηνεύει κανείς τα αποτελέσματα του μετά τις δοκιμασίες  $X^2$ .

Πολλές φορές η ερμηνεία ενός «στατιστικά σημαντικού» ευρήματος είναι υπερβολική και επομένως αυθαίρετη. Δε θα αναφερθούν λεπτομέρειες, αλλά θα τονισθούν μόνο μερικές αρχές, αφού, το  $X^2$  δεν είναι μόνο κριτήριο συγκρίσεως αλλά και αδρό κριτήριο συσχετίσεως.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στα εξής σημεία:

- 1) Η δοκιμασία  $X^2$  δε δίνει κανένα στοιχείο για το νόημα του ευρήματος μας.
- 2) Η δοκιμασία  $X^2$  είναι χρήσιμη για να ελέγξουμε αν κάποια συσχέτιση δεν είναι στα όρια του τυχαίου αλλά έχει κάποια «σημαντικότητα». Όσο ισχυρή όμως και να είναι η σημαντικότητα, δεν μας επιτρέπει να κάνουμε διάφορες υποθέσεις για τη φύση αυτής της συσχετίσεως.
- 3) Η τιμή του κριτηρίου  $X^2$  δεν μετράει την ισχύ μιας συσχετίσεως μεταξύ δύο παραγόντων, αλλά (συναρτήσει των βαθμών ελευθερίας) με ποια πιθανότητα η συσχέτιση αυτή οφείλεται (ή όχι) στην τύχη.
- 4) Για την μέτρηση της ισχύος μιας συσχέτισης ποιοτικών χαρακτηριστικών, εκτός από την τιμή του  $X^2$ , απαιτείται

και ο αριθμός των παρατηρήσεων. Έτσι υπάρχει ο δείκτης  $\phi$  (phi) που ορίζεται ως:

$$\Phi = \frac{X^2}{n}$$

πλέον εύχρηστο όμως και με ευρύτερη χρήση όμως και με ευρύτερη χρήση στην αξιολόγηση μιας τέτοιας ισχύος είναι το

$$\text{πηλίκο: } \frac{X^2}{n \cdot BE} - 5$$

Οι δοκιμασίες αυτές είναι χρήσιμες σε φαινόμενα με μικρό ή έστω μέτριο αριθμό παρατηρήσεων. Αν οι παρατηρήσεις μας είναι πολυάριθμες (άνω των 500 ή άνω των 200) είναι πιθανόν να προκύψουν σημαντικά αποτελέσματα χωρίς πρακτική σημασία, ακόμα και επί μικρών μόνο διαφορών στις κατανομές.

Το σημείο συχνά θεωρείται και αποτελεί σύνηθες αίτιο πολλών αυθαίρετων συμπερασμάτων.

Εκτιμήσαμε τα αποτελέσματα των στατιστικών δεδομένων με τη μορφή συνεχών μεταβλητών οι οποίες εκφράστηκαν ως μέσες απόκλισης  $\pm$  SD Linear regression, η οποία χρησιμοποιήθηκε για τη συσχέτιση της κλίμακας των αποτελεσμάτων μας σε σχέση με τα διεθνή δεδομένα.

Η στατιστική σημαντικότητα των μετρήσεων μας εξετάστηκε με το σύστημα student t-test.

Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα εκφράστηκαν ως  $P < 0,05$ .

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 14.

## ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ

Για τη συγκεκριμένη ανάλυση για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση λόγω του μεγέθους του δείγματος (38) χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι αλλά και οι κλασσικές παραμετρικές μέθοδοι, που χρησιμοποιούνται για δείγματα άνω των 30 ατόμων.

Για να ελέγξουμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο ολικό μήκος και την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση των πνευμόνων, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Wilcoxon Signed Ranks Test. Με τη μέθοδο αυτή, βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και στον καρδιοθωρακικό δείκτη ( $p : 0.003$ ) αλλά και στο μήκος αυτών ( $p : 0.002$ ). Με τα αντίστοιχα παραμετρικά τεστ, οι τιμές  $p$  είναι αντίστοιχα  $p : 0.001$  και  $p : 0.000$ . Όλες οι τιμές των  $p$ -values είναι μικρότερες του 0.05 επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας.

Σε όλες τις παραπάνω αναλύσεις, οι κλασσικές παραμετρικές μέθοδοι βρίσκονται σε συμφωνία με τις μη παραμετρικές μεθόδους. Τα  $p$  values που βρέθηκαν στις αναλύσεις των πνευμόνων είναι μακριά από το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0.05. Αυτό σημαίνει ότι η στατιστική σημαντικότητα του ελέγχου είναι ισχυρή και δύσκολα θα ανατραπεί σε επανάληψη της έρευνας.

Η μη παραμετρική μέθοδος Spearman Bivariate Correlation χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθεί αν υπάρχει συσχέτιση της ηλικίας, του καπνίσματος στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση που βγήκε από τις μετρήσεις με την ειδική συσκευή λείζερ.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

α. Η LDH σχετίζεται με την έκταση του ινωτικού στοιχείου και επομένως με το μηναστρέψιμο στάδιο της νόσου. Επομένως, μπορεί να παράσχει κάποιες χρήσιμες πρώτες εκτιμήσεις για την έκταση και τη σοβαρότητα της νόσου και ενδεχομένως αποτελεί καλό και φθηνό τρόπο για την αδρή παρακολούθηση των ασθενών με IPF. Η LDH μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδεχομένως και ως δείκτης στην πρόγνωση της πνευμονικής ίνωσης.

β. Η IL-2, δεν είναι ούτε ειδικός, ούτε ευαίσθητος ορολογικός δείκτης της διάμεσης πνευμονικής ίνωσης.

γ. Η IL-10 θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτελεί ένα δείκτη χρήσιμο στη διαφοροδιάγνωση ενός άλλου ILD από την IPF αν, βεβαίως, η ειδικότητά της επιβεβαιωνόταν από ευρύτερες μελέτες.

δ. FI IL-8 βρέθηκε όντως αυξημένη σε διάμεσα πνευμονικά νοσήματα, δεν φαίνεται όμως να προσφέρει κάποιες πληροφορίες για το βαθμό σοβαρότητας και δραστηριότητας της νόσου, ούτε να έχει κάποια αξία στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο οντοτήτων.

ε. Η IL-4 δεν είναι ευαίσθητος, ούτε ειδικός ορολογικός δείκτης για αυτά τα νοσήματα.

στ. Οι πάσχοντες που πάσχουν από ILD έχουν μειωμένη ποσότητα κυκλοφορούσης IFN-γ. Αυτό μπορεί να έχει αξία προγνωστική αλλά να είναι και ένα εύρημα που σχετίζεται με την ίδια την παθογένεια των νοσημάτων αυτών.

ζ. Η IL-12 (p40) βρέθηκε αυξημένη στην πνευμονική ίνωση. Τα αποτελέσματα από τη συσχέτισή της με τις σκιάσεις

θολής υάλου στην πνευμονική ίνωση με ΔΠΙ, δείχνουν ότι η IL-12 (p40) συσχετίζεται με το ποσό της φλεγμονής στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η χρήση της IL-12 (p40) προτείνεται στην αδρή παρακολούθηση των πάσχοντων και ενδεχομένως στη συσχέτισή των αυξημένων τιμών της με καλύτερη πρόγνωση.

η. Η αρνητική συσχέτισή του ICAM-2 με τη DLCO και η θετική του ICAM-3 με το PCO<sub>2</sub>, δείχνουν ότι τα ICAMs γενικά συσχετίζονται με ένα πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου.

θ. Το πρότυπο δίκην θολής υάλου δεν ανευρέθη ως κυρίαρχο σε κανένα πάσχοντα με IPF, ενώ βρέθηκε σε 6/11 πάσχοντες με ΔΠΙ. Το ινωτικό στοιχείο βρέθηκε ως κυρίαρχο σε όλους τους ασθενείς με IPF και σε 5/11 πάσχοντες με ΔΠΙ.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκαν 38 ανθρώπινα πτώματα με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση εκ των οποίων 12 ήταν γυναίκες και 26 ήταν άνδρες.

Οι ιστοί τοποθετήθηκαν σε διάλυμα φορμόλης 10% και πραγματοποιούνταν χρώση των ιστών με την ουσία 5-φλουορεσκεΐνης, η οποία ειδική για την μελέτη του συμπαθητικού συστήματος.

Όλες οι παρατηρήσεις του ερευνητή τοποθετήθηκαν σε ηλεκτρονική τράπεζα πληροφοριών (DATA) για την ασφαλή εξαγωγή παρατηρήσεων και συμπερασμάτων.

## **ABSTRACT**

In the present study, 38 human corpses with idiopathic pulmonary fibrosis were studied, of which 12 were female and 26 were male.

The tissues were placed in a 10% formalin solution and tissue staining was performed with the 5-fluorescein substance specific for the study of the sympathetic system.

All the investigator's observations were placed on an electronic information bank (DATA) to safely extract observations and conclusions.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Tamotsu Takishima, Basic and Clinical aspects of pulmonary fibrosis. CRC Press, 1994
2. a. Myers JL. Pathologic classifications of idiopathic interstitial pneumonias, b. King T E. Approach to the patient with interstitial lung disease. Up To Date, Vol 9, No 1, 2001
3. Kasper M, Haroske G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis. *Histol Histopathol* 1996;11:463-483.
4. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-1380.
5. Katzenstein A-L, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia: a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-267.
6. Katzenstein A-L, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-147.
7. Epler GR. Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:93-97.
8. Mageto YN, Raghu G. Genetic predisposition of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:336-340.
9. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:107-120.
10. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000;55:143-146.

11. Harrison's Textbook of Internal Medicine. 14th Edition, 1998.
12. Grainger and Allison's. Diagnostic Radiology. A textbook of Medical Imaging. Volume 1, 3rd Edition
13. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Miller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171:111-116.
14. K.I. Γουργουλιάνης. Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής. Εκδόσεις Βήτα, 1994.
15. Rizzato G. The role of thoracic surgery in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:284-286.
16. Ayed AK, Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomized controlled trial. *J R Coll Surg Edinb* 2000;45:159-163.
17. Lok SS. Interstitial lung disease clinics for the management of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential benefit to patients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:884-890.
18. Beckett WS. Occupational respiratory diseases. *NEJM* 342: 406-13
19. Nagai S, Kitaichi M, Izumi T. Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:256-260.
20. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;152:307-315.
21. Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, Godar T. Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and

- environmental exposures. *J Occup Environ Med* 1998;40:363-367.
22. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000;117:1627-1632.
  23. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990;88:396-404.
  24. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804-1808.
  25. Muller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 1997;17:1016-1022.
  26. Wells AU, King AD, Rubens MB, Cramer D, du Bois RM, Hansell DM. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1367-1375.
  27. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments Versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with to athologic scoring. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:977-983.
  28. Akira M, Sakatani M, Ueda E. Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT. *Radiology* 1993;189:687-691.

29. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167: 962-969.
30. Michaelson JE, Aguayo SM, Roman J. Idiopathic pulmonary fibrosis: a practical approach for diagnosis and management. *Chest* 2000;118:788-794.
31. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia: The Prognostic Value of Longitudinal Functional Trends. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 531 -537.
32. Turner-Warwick MB, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171-180.
33. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976;85:769-788.
34. Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999;54:390-395.
35. Hanley ME, King TE Jr, Schwarz MI, Watters LC, Shen AS, Cherniak RM. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1102-1106.

36. Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1994;15:287-303.
37. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WT, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP, III, Martinez FJ. Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 1084 -1090.
38. Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, Gilbert SR, Dayton CS, Hunninghake GW. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:504-506.
39. Katzenstein A-L, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-1315.
40. Myers JL, Katzenstein A-L. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonitis. *Chest* 1988;94:1309-1311.
41. Kuhn C III, Boldt J, King TE Jr, Crouch E, Vartio T, McDonald JA. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1693-1703.
42. Fukada Y, Basset F, Ferrans VJ, Yamanaka N. Significance of early intra-alveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsy specimens from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 1995;26:53-61.
43. Hunninghake G, Schwartz D, King T, et al. Open lung biopsy in IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:Suppl:A277-A277.

44. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999;116:1168-1174.
45. Strieter RM. To Clot or Not to Clot, That Is the Question in Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167: 1589-1590.
46. Mason RJ, Schwartz MI, Hunninghake GW, Musson RA. Pharmacological therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: past, present, and future. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1771-1777.
47. Turner-Warwick MB, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980;35:593-599.
48. Baughman RP, Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992;102:1090-1094.
49. Johnson MA, Kwan S, Snell NJC, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280-288.
50. Kolb M, Kirschner J, Riedel W, Wirtz H, Schmidt M. Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998;12:1409-1414.
51. Zisman DA, Lynch JP III, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martinez FJ. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest* 2000;117:1619-1626.



52. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220-225.
53. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1172-1178.
54. Selman M, Carrillo G, Salas J, et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998;114:507-512.
55. Nicod LP. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 1999;354:268-269.
56. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289:211-218.
57. Kehrer JP, Margolin SB. Pirfenidone diminishes cyclophosphamide-induced lung fibrosis in mice. *Toxicol Lett* 1997;90:125-132.
58. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061-1069.
59. Bani D. Relaxin: a pleiotropic hormone. *Gen Pharmacol* 1997;28:13-22.
60. Unemori EN, Pickford LB, Salles AL, et al. Relaxin induces an extracellular matrixdegrading phenotype in human lung fibroblasts in vitro and inhibits lung fibrosis in a murine model in vivo. *J Clin Invest* 1996;98:2739-2745.

61. Seibold JR, Korn JH, Simms R, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:871-879.
62. Klijn JG, Setyono-Han B, Bakker GH, et al. Growth factor-receptor pathway interfering treatment by somatostatin analogs and suramin: preclinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1089-1095.
63. Mietz H, Chevez-Barrios P, Feldman RM, Lieberman MW. Suramin inhibits wound healing following filtering procedures for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82:816-820.
64. Teder P, Noble PW. A cytokine reborn? Endothelin-1 in pulmonary inflammation and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:7-10.
65. Mutsaers SE, Foster ML, Chambers RC, Laurent GJ, McAnulty RJ. Increased endothelin-1 and its localization during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:611-619.
66. Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:600-608.
67. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II is mitogenic for human lung fibroblasts via activation of the type 1 receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1999- 2004.
68. McCormick LL, Zhang Y, Tootell E, Gilliam AC. Anti-TGF-beta treatment prevents skin and lung fibrosis in murine sclerodermatous graft-versus-host disease: a model for human scleroderma. *J Immunol* 1999;163:5693-5699.

69. Chiamonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, Wynn TA. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. *J Clin Invest* 1999;104:777-785.
70. Nonn RA, Garrity ER Jr. Lung transplantation for fibrotic lung diseases. *Am J Med Sci* 1998;315:146-154.
71. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:99-107.
72. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998;113:576-583.
73. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg* 1999;230:362-370.
74. Summary of National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166:236-46.
75. Selman M. From anti-inflammatory drugs through anti-fibrotic agents to lung transplantation. *Chest* 2002; 122:(3): 759-761.
76. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble P, Schwartz D, King TE. A placebocontrolled trial for interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* 350; 2: 125- 133.
77. Schwartz DA, Helmers RA, Dayton CS, Merchant RK, Hunninghake GW. Determinants of bronchoalveolar lavage cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 1991;71:1688-1693.

78. Teirstein AS. The elusive goal of therapy for usual interstitial pneumonia. *NEJM* 350 ; 2 :181-3.
79. Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1-2.
80. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
81. Mapel DW, Hunt WC, Utton R, Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax* 1998;53:469-476.[Abstract/Full Text]
82. Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:444-449.
83. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450-454.
84. Dayton CS, Schwartz DA, Helmers RA, et al. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy: implications for future studies. *Chest* 1993;103:69-73.
85. Noble PW, Morris DG. Time Will Tell: Predicting Survival in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 510-511.
86. Collard HR, King TE, Jr., Bucher Bartelson B, Vourlekis S, Schwarz MI, Brown KK. Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 538 -542.
87. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews

- GB, Lynch JP, III, Martinez FJ. Prognostic Implications of Physiologic and Radiographic Changes in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 543 -548.
88. Gross TG, Hunninghake GW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEJM* 345; 517- 25
89. Xaubet A, Agusti C, Luburich P, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:431-436.
90. Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV, McDonald JA. Transforming growth factor beta 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:6642-6646.
91. Allen JT, Knight RA, Bloor CA, Spiteri MA. Enhanced insulin-like growth factor binding protein-related protein 2 (connective tissue growth factor) expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:693-700.
92. Hancock A, Armstrong L, Gama R, Millar A. Production of interleukin 13 by alveolar macrophages from normal and fibrotic lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:60-65.
93. Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW. Th1 and Th2 responses regulate experimental lung granuloma development. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 1996; 13:120-128.
94. Lawrence DA. Transforming growth factor-beta: a general review. *Eur Cytokine Netw* 1996;7:363-374.
95. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its

- pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136-151
96. Myers JL. Respiratory epithelium in usual interstitial pneumonia/ idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169, Jan 2004
  97. Gauldie J. Inflammatory Mechanisms Are a Minor Component of the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165: 1205-1206.
  98. Strieter RM. Inflammatory Mechanisms Are Not a Minor Component of the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165: 1206-1207.
  99. Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/ fibroblastic cross-talk disorder. *Respiratory Research.* 2002; 3(1): 3
  100. Σ. Η. Κωνσταντόπουλος. Διάγνωση και θεραπεία των διάχυτων διαμέσων πνευμονοπαθειών υπό το φως της νέας ταξινόμησης. *Πνεύμων* 2001; 14: 174- 183
  101. Misefari A, Girillo E. *Immunologia. Corso Integrato di Immunologia*, EdiSES, 1991
  102. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*, Fifth edition Mosby 2000
  103. Α. Γερμενής. *Κλινική Ανοσολογία*. Εκδόσεις Παπαζήση, 2000
  104. Martinet Y, Menard O, Vaillant P et al. Cytokines in human lung fibrosis. *Arch Toxicol Suppl* 1996; 18: 127-39
  105. Zhang K, Phan SH. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Biol Signals* 1996; 5:232-9
  106. Elias JA, Freundlich B, Kern JA et al. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990; 97:1439-45
  107. Baecher-Allan CM, Barth RK. PCR analysis of cytokine induction profiles associated with mouse strain

- variation in susceptibility to pulmonary fibrosis. *Reg Immunol* 1993;5:207-217.
108. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, Myers A, duBois RM, Black CM. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991; 338:661-662.
  109. Whyte M, Flubbard R, Meliconi R, et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:755-758.
  110. Turner-Warwick M. In search of a cause of cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA): one initiating factor or many? *Thorax* 1998;53:Suppl 2:S3-S9.
  111. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, et al. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1997;36:360-365.
  112. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986;314:1343-1347.
  113. Wang R, Ramos C, Joshi I, et al. Human lung myofibroblast-derived inducers of alveolar epithelial apoptosis identified as angiotensin peptides. *Am J Physiol* 1999;277:L1158-L1164.
  114. Ziegenhagen MW, Zabel P, Zissel G, Zipfel PF, Schlaak M, Muller M, Quernheim J Serum level of interleukin 8 is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and indicates disease activity. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 762-8
  115. Golden MP. When Defenses against Fibroproliferation Fail: Spotlight on an Axis of

- Prophylaxis Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168: 1141-1142.
116. Marchand-Adam S, Marchal J, Cohen M, Soler P, Gerard B, Castier Y, Leseche G, Valeyre D, Mai H, Aubier M, Dehoux M, Crestani B. Defect of Hepatocyte Growth Factor Secretion by Fibroblasts in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168: 1156-1161.
117. Selman M. Plunging into the Chaos of the Cytokine/Chemokine Cocktail in Pulmonary Fibrosis: How Many and How Important Are They ? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168: 730-731.
118. Bonniaud P, Margetts PJ, Kolb M, Haberberger T, Kelly M, Robertson J, Gauldie J. Adenoviral Gene Transfer of Connective Tissue Growth Factor in the Lung Induces Transient Fibrosis Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168: 770-778.
119. Whyte MKB. Genetic Factors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Transforming Growth Factor- $\beta$ ; Implicated at Last. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168: 410-411.
120. Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario S, Ancochea J, Morell F, Ruiz-Manzano J, Rodriguez-Becerra E, Rodriguez-Arias JM, Inigo P, Sanz S, Campisto JM, Mullol J, Picado C. Transforming Growth Factor- $\beta$  Gene Polymorphisms Are Associated with Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168: 431-435.
121. Woodin M, Hauser R, Liu Y, Smith TJ, Siegel PD, Lewis DM, Tollerud DJ, Christieni DC. Molecular markers of acute upper airway inflammation in workers exposed to fuel-oil ash. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 158: 182-7



122. Sunyer J, Kogenivas M, Kromhout H, Anto MJ, Roca J, Tobias A, Vermeulen R, Payo F, Maldonado JA, Martinez- Maratalla J, Muniozguen N. Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population -based study in Spain. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157: 512-517.
123. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H., Abe M, Nishimura K, Kiwada K, Kohno N. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein- D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165: 378-381.
124. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *NEJM* 345:340-50
125. Luster A. Chemokines- chemotactic cytokines that mediate inflammation. *NEJM* 338:436-45
126. Ransohoff RM. Cellular responses to interferons and other cytokines: the JAK-STAT paradigm. *NEJM* 338: 616-8
127. Shijubo N, Imai K, Aoki S et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) antigen in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Exp Immunol.*1992; 89: 58.
128. International Consensus Statement.American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *American Journal of Respirational Critical Care and Medicine*, 2000, 161: 646-664.
129. Schlick W. Current issues in the assessment of interstitial lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48 : 237-44.
130. Gay SE, Kazerooni EA, Towes GB, Lynch JP 3rd, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork

- MA, Whyte RI, Popovich J, Hyzy R, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Predicting Response to Therapy and Survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063-1072.
131. Pala P, Hussel T, Openshaw PJM. Flow cytometric measurement of intracellular cytokines. *J Immunol Methods* 2000; 243: 107-24.
132. Whiteside TL. Assays for human cytokines and their interpretation. *Clin Immunol Newslett* 1998; 18: 69-77.
133. Α. Γερμενής. Διαγνωστική Ανοσολογία. Κυτταροκίνες. Σημειώσεις για φοιτητές του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Λάρισα 2002
134. Snedecor GW, Cochran WG *Statistical Methods* 6th ed. Ames : Iowa State University Press 1978; 294.
135. A. Petrie, C. Sabin. *Medical Statistics at a glance*. Blackwell Science, 2000.
136. Hwang JH, Lee KS, Rhee CH.(1998) Recent advances in radiology of the interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 4: 281-287.
137. Polak J, Homolka J, Vasakova M, Svobodova L, Gorcikova E. High resolution computed tomography in the diagnosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. Correlation with pulmonary function and bronchoalveolar lavage. *Cas Lek Cesk* 1996; 26; 135: 417-422.
138. Remy- Jardin M, Giraud F, Remy J et al. Importance of ground- glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease : Pathologic - CT correlation. *Radiology* 1993; 189: 693-698
139. Zompatori M, Fasano L, Battista G, Cavina M, Bertaccini P. Course of idiopathic pulmonary fibrosis of the Wells grade III at presentation. Study using high-resolution computerized tomography. *Radiol Med* 1997; 94:611-617

140. Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Yamagami H, Tomiyama N, Kondon H, Kido S, Arisawa J, Kozuka T. High- resolution CT and pulmonary function tests in collagen vascular disease: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 1994; 18: 113-121
141. Devenyi K, Czirjak L. High resolution computed tomography for the evaluation of lung involvement in 101 patients with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1995; 14 : 633-640
142. Staples CA, Muller NL Ostrow D, Miller RR. Usual Interstitial Pneumonia : Functional and radiologic correlations *Radiology* 1987; 162:377-381
143. Lee JS, Im JG, Ahn JM, Kim YM, Han MCh. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground glass attenuation at high resolution CT *Radiology* 1992; 184:451-454
144. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM The predictive value of appearances on thin section CT in fibrosing alveolitis *Am Rev Respir Dis* 1993; 1076-1082
145. van Krutgen M, Cobben NA, Lamers RJ, van Dieijen- Visser MP, Wagenaar SS, Wouters EF, Drent M. Serum LDH : a marker of disease activity and its response to therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Neth J Med* 1996; 48,220-3
146. Matusiewicz SP, Williamson IJ, Sime PJ, Brown PH, Wenham PR, Crompton GK, Greening AP. Plasma lactate dehydrogenase: a marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and extrinsic allergic alveolitis? *Eur Respir J* 1993; 6:1282-6
147. Drent M , Cobben NA , Van Dieijen- Visser MP, Braat SH, Wouters EF. Serum lactate dehydrogenase

- activity: indicator of the development of pneumonitis induced by amiodarone. *Eur Heart J* 1998; 19 : 969-70
148. Fujita J, Yamadori I, Suemitsu I, Yoshinouchi t, Ohtsuki Y, Yamazi Y, Kamei T, Kobayashi M, Nakamura Y, Takahara J. Clinical features of non specific interstitial pneumonia. *Respir Med* 199,93:113-8
149. Nakajima M, Toshiaki M, Yoshida K, Niki Y, Matsushima T. Evaluation of serum KL-6 in summer type hypersensitivity pneumonitis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998; 36:763-70
150. Kohno N, Hamada H, Fujioka S, Hiwada K, Yamakido M, Akiyama M. Circulating antigen KL-6 and lactate dehydrogenase for monitoring irradiated patients with lung cancer. *Chest* 1992; 102:117-22
151. Yamanouchi H, Fujita J, Hojo S, Yoshinouchi T, Kamei T, Yamadori M, Ohttsuki Y, Ueda N, Takahara J. Neutrophil elastase: alpha-1-proteinase inhibitor complex in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998; 11: 120-5
152. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Current concepts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1085-1101
153. Tsutsumi T, Nagai S, Imai K, Setoyama Y, Uchiyama T, Izumi T. Soluble interleukin-2 receptor in blood from patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis* 1994; 11 : 102-9
154. Martinez JA, Nishimura C, Guatura SB, Sato E, King TE Jr. Elevation of soluble interleukin -2 receptor levels in the bronchoalveolar lavage from patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2001; 21:122-6
155. Reynolds SP, Jones KP, Edwards JH, Davies BH. Immunoregulatory proteins in bronchoalveolar lavage fluid in a comparative analysis of pigeon breeders' disease,

- sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis* 1989; 7 : 170
156. Nakama K, Miyazaki Y, Nasu M. Immunophenotyping of lymphocytes in the lung interstitium and expression of osteopontin and interleukin-2 mRNAs in two different murine models of pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1998 ; 24 : 57 -70
157. Meliconi R, Lalli E, Borzi RM, Sturani C, Galavotti V, Gunella G, Miniero r, Facchini A, Gasbarrini G. Idiopathic pulmonary fibrosis: can cell mediated immunity markers predict clinical outcome ? *Thorax* 1990 ; 45 : 536 – 40
158. Furuie H, Yamasaki H, Suga M, Ando M. Altered accessory cell function of alveolar macrophages : a possible mechanism for induction of Th 2 secretory profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10 :787-94
159. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pub Med* 2001, 7:255-61
160. Nakama K, Miyazaki Y, Nasu M. Immunophenotyping of lymphocytes in the lung interstitium and expression of osteopontin and interleukin-2 mRNAs in the different murine models of pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1998; 24: 57-70
161. Garcia H, Salter-Cid L, Stein- Streilein J. Persistent interleukin-2 activity and molecular evidence for expression of lymphotoxin in the hapten- immune model for pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 22-8
162. Meliconi R, Lalli E, Borzi RM, Sturani C, Galavotti V, Gunella G, Miniero R, Facchini A, Gasbarini G. Idiopathic pulmonary fibrosis: can cell mediated immunity

- markers predict clinical outcome? *Thorax* 1990; 45: 536-40
163. Lawrence EC, Berger MB, Brousseau KP, Rodriguez TM, Siegel SJ, Kurman CC, Nelson DL. Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptors in active pulmonary sarcoidosis: relative specificity and association with hypercalcemia. *Sarcoidosis* 1987; 4: 87-93
164. Vancheri C, Mastruzzo C, Tomaselli V, Sortino MA, D' Amico L, Beilis G, Pistorio MP, Salinaro ET, Palermo F, Mistretta A, Crimi N. Normal human lung fibroblasts differently modulate interleukin-10 and interleukin-12 production by monocytes: implications for an altered immune response in pulmonary chronic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 592-9
165. Martinez JA, King TE, Brown K, Jennings CA, Borish L, Montensori RL, Khan TZ, Bost TW, Riches DW. Increased expression of the interleukin- 10 gene by alveolar macrophages in interstitial lung disease. *Am J Physiol* 1997; 273 : 676-83
166. Fluaux F, Arras M, Vink A, Renauld JC, Lison D. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors p55 and p75 and interleukin-10 downregulate TNF-alpha activity durin the lung response to silica particles in NMRI mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 137-45
167. Zhou Y, Giscombe R, Huang D, Levfert AK. Novel genetic association of Wegener's granulomatosis with the interleukin 10 gene. *J Rheumatol* 2002; 29: 317-20
168. Hosoya T. Steroid resistance and lung - tissue cytokines in experimental bleomycin - induced lung fibrosis. *Nihon Kyobu Shikkan Zasshi* 1997 ; 35 : 766-775
169. John M, Oltmanns U, Fietze I, Witt C, Jung K. Increased production of matrix metalloproteinase-2 in alveolar macrophages and regulation by interleukin-10 in

- patients with acute pulmonary sarcoidosis. *Exp Lung Res* 2002; 28:55-68
170. Huaux F, Louahed J, Hudspith B, Meredith C, Delos M, Renauld JC, Lison D. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1998 ; 18 : 51-9
171. Arai T, Abe K, Matsuoka H, Yoshida M, Mori M, Goya S, Kida H, Nishino K, Osaki T, Tachibana I, Kaneda Y, Hayashi S. Introduction of the interleukin- gene into mice inhibited bleomycin- lung injury in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278:914-22
172. Avdiushko R, Hongo D, Lake- Bullock H, Kaplan A, Cohen D. IL-10 receptor dysfunction in macrophages during chronic inflammation. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 624-32
173. Forlani S, Ratta L, Bulgheroni A, Cascina A, Paschetto E, Cervio G, Luinetti O, Fietta AM, Meloni F. Cytokine profile of broncho-alveolar lavage in BOOP and UIP. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2002; 19:37-53
174. Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM . Interleukin - 8 (IL -8): the major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res* 1991; 17 : 17-23
175. Carra P, Mortenson R, King T, Noble P, Sable C, Riches D. Increased expression of the interleukin-8 gene by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. A potential mechanism for the recruitment and activation of neutrophils in lung fibrosis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1802-10
176. Lynch JP, Standiford TJ, Rolfe MW, Kunkel SL, Strieter RM. Neutrophilic alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. The role of interleukin -8. *Am Rev Resp Dis* 1992 ; 145 : 1433-9

177. Xaubet A, Agusti C, Luburich P, Barbera JA, Carrion M, Ayuso M, Roca J, Rodriguez- Roisin R. Interleukin - 8 expression in bronchoalveolar lavage cells in the evaluation of alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 1998 ; 92 : 338-44
178. Nakamura H, Fujishima S, Waki Y, Urano T, sayama k, Sakamaki F, Terashima T, soejima k, Tasaka S, Ishizaka A, Kawashiro T, Kanazawa M. Priming of alveolar macrophages for interleukin - 8 production in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1579-86
179. Ozaki T, Hayashi H, Tani K, Ogushi F, Yasuoka S, Ogura T. Neutrophil chemotactic factors in the respiratory tract of patients with chronic airway diseases or idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:85-91
180. Southcot AM, Jones KP, Li D, Majumdar S, Cambey AD, Pantelis P, Black M, Laurent GJ, davies BH, Jeffery PK. Interleukin-8. Differential expression in lone fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1604-12
181. Ogushi F, Tani K, Maniwa K, Ichikawa W, Tada H, Kawano T, Soho S. Interleukin-8 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis or idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Invest* 1997; 44:53-88
182. Car BD, Meloni F, Luisetti M, Semenzato G, Gialdroni- Grassi G, Walz A. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 655-9
183. Ziegenhagen MW, Schrum S, Zissel G, Zipfel PF, Schlaak M, Muller K, Quernheim J. Increased expression of proinflammatory chemokines in bronchoalveolar lavage



- cells of patients with progressing idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *J Investig Med* 1998; 46:223-31
184. Losa Garcia JE, Rodriguez FM, Martin de Cabo MR, Garcia Saiga MJ, Losada JP, Villaron LG, Lopez AJ, Arellano JL. Evaluation of inflammatory cytokine secretion by human alveolar macrophages. *Mediators Inflamm* 1999; 8: 43-51
185. Keane MP, Arenberg DA, Lynch JP, Whyte RI, Iannetoni MD, Burdick MD, Wilke CA, Morris SB, Glass MC, DiGiovine B, Kunk SL, Strieter RM. The CXC chemokines, IL-8 and IP-10, regulate angiogenic activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1997; 159: 1437-43
186. Reynaud-Gaubert M, Marin V, Thirion X, Farnarier C, Thomas P, Barrier M, Bongrand P, Giudicelli R, Fuentes P. Upregulation of chemokines in bronchoalveolar lavage fluid as predictive marker of post-transplant airway obliteration. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:721-30
187. Sempowski GD, Derdak S, Phipps RP. Interleukin-4 and Interferone-gamma Discordantly Regulate Collagen Biosynthesis by Functionally Distinct Lung Fibroblast Subsets. *Journal of Cellular Physiology* 1996; 167 : 290-296
188. Ando M, Miyazaki E, Fukami T et al. Interleukin-4-producing cells in idiopathic pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Respirology* 1999 ; 4 : 383-91
189. Buttner C, Skupin A, Reimann T et al. Local production of interleukin-4 during radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis in rats : macrophages a prominent source of interleukin-4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997 ; 17 : 315-25

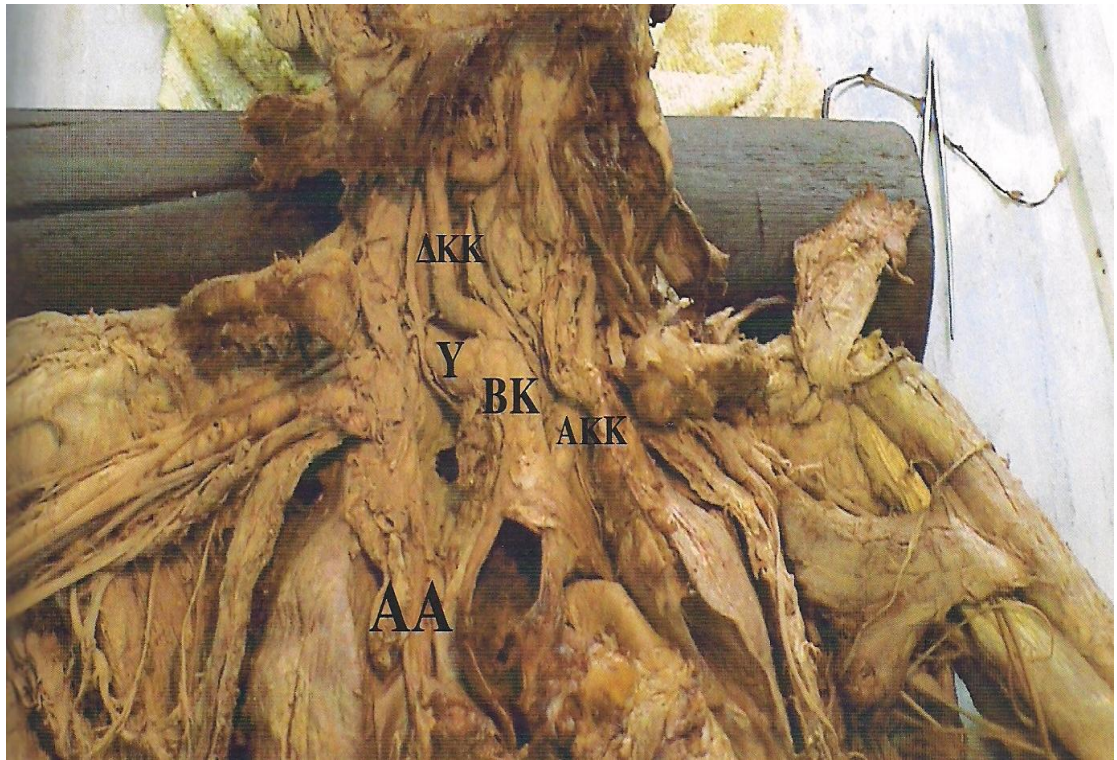
190. Atamas SP, Yurovsky W, Wise R, Wigley FM, Goter Robinson CJ, Henry P, Alms WJ, White B. Production of type 2 cytokines by CD8+ lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1168-78
191. Wallace WA, Howie SE. Immunoreactive interleukin 4 and interferon- gamma expression by type II alveolar epithelial cells in interstitial lung disease. *J Pathol* 1999; 187: 475-80
192. Izbicki G, Or R, Christensen TG, Segel MJ, Fine A, Goldstein RH, Bre R. Bleomycininduced lung fibrosis in IL-4-overexpressing and knockout mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:1110-6
193. Lesur OJ, Mancini NM, Humbert JC et al. Interleukin -6, interferone-gamma, and phospholipid levels in the alveolar lining fluid of human lungs. Profiles in coal worker's pneumoconiosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994 ; 106 : 407-13
194. Prior C, Haslam PL. In vivo levels and in vitro production of interferone-gamma in fibrosing interstitial lung diseases. *Clin Exp Immunol* 1992 ; 88 : 280-287
195. Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Molecular mechanisms of antifibrotic effect of interferone-gamma in bleomycin-mouse model of lung fibrosis. Downregulation of TGF-beta and Procollagen I and III. *Experimental Lung Research* 1995; 21 :791-808
196. Awad M, Pravica V, Perrey C, El Camel A, Yonan N, Sinnott PJ, Hutchinson IV. CA repeat allele polymorphism in the first intron of the human interferon-gamma gene is associated with lung allograft fibrosis. *Hum Immunol* 1999;60:343-6

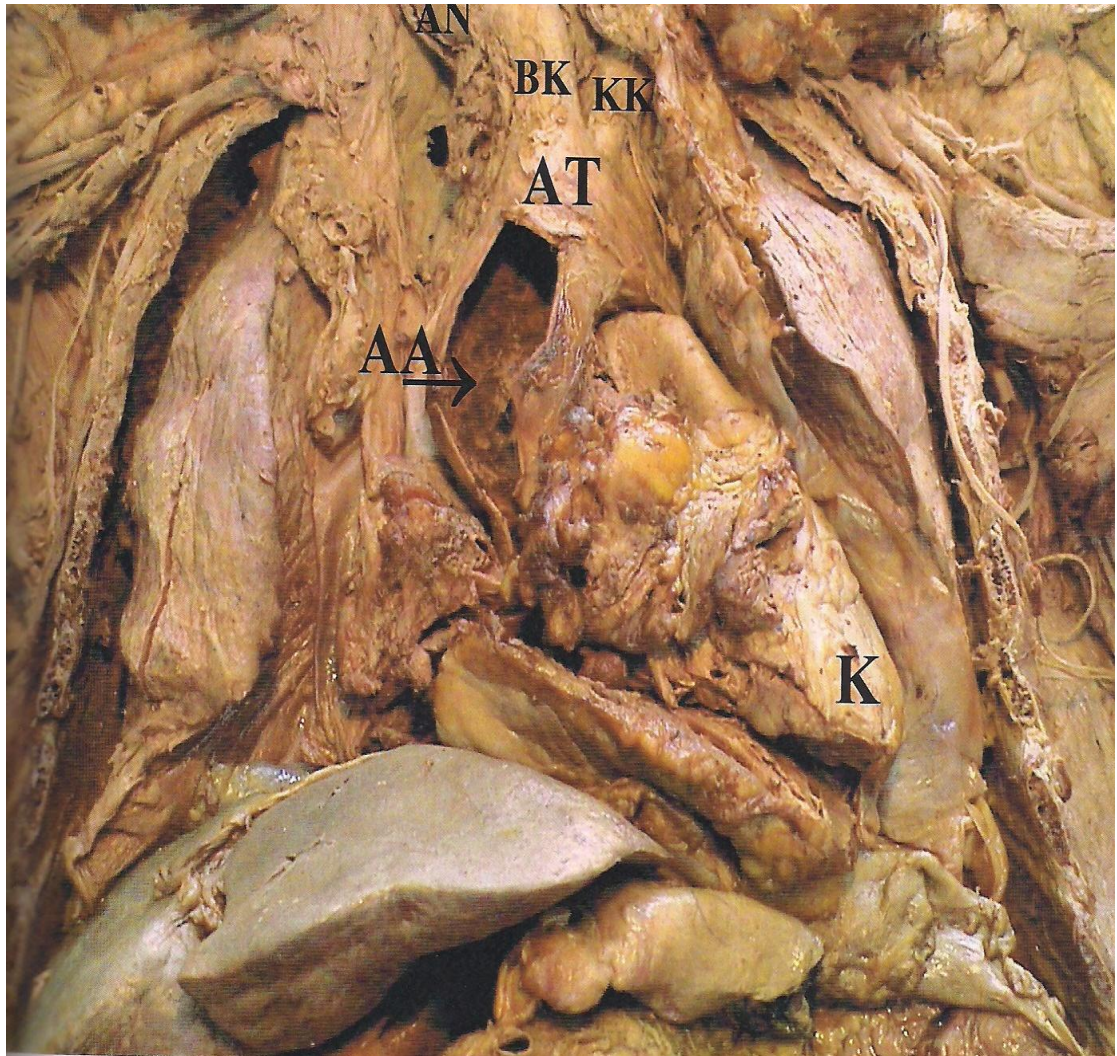
197. Robinson BW, Rose AH. Pulmonary gamma interferon production in patients with fibrosing alveolitis. *Thorax* 1990; 45:105-108
198. Keane M, Belperio J, Arewnberg D, Burdick M, Xu Z, Xue Y, Strieter R. IFN- $\gamma$  inducible protein-10 attenuates bleomycin- induced pulmonary fibrosis via inhibition of angiogenesis. *The Journal of Immunology*, 1999; 163: 5686-5692
199. Wallace WA, Howie SE. Immunoreactive interleukin 4 and interferon- gamma expression by type II alveolar epithelial cells in interstitial lung disease. *J Pathol* 1999; 187 : 475-80
200. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of longterm treatment with interferon gamma -1b and low dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* 1999;21: 1264-69
201. Huaux F, Lardot C, Arras M et al. Lung fibrosis induced by silica particles in NMRI mice is associated with an upregulation of the p40 subunit of IL-12 and Th-2 manifestations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20 : 561-72
202. Huaux F, Arras M, Tomasi D, Barbarin V, Delos M, Coutelier JP, Vinleux S, Phan SH, Renauld JC, Lison D. A profibrotic function of IL-12p40 in experimental pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2002; 169: 2653-61
203. Sakamoto H, Zhao LH, Jain F, Kradin R. Il-12p40(-/-) mice treated with intratracheal bleomycin exhibited decreased pulmonary inflammation and increased fibrosis. *Exp Mol pathol* 2002;72:1-9
204. Kuwano K, Kaneko Y, Hagimoto N, Kawasaki M, Kunitake R, Tanaka T, Maeyama T, Miyazaki H, Matsuba T, Hara N. Expression of B7-1, B7-2 and interleukin-12 in

- anti-Fas antibody -induced pulmonary fibrosis in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119:112-9
205. Zhang- Hoover J, Sutton A, Stein- Streilein j. CD40/CD40 ligand interactions are critical for elicitation of autoimmune- mediated fibrosis in the lung. *J Immunol* 2001;166:3556-63
206. Maeyama T, Kuwano K, Kawasaki M, Kunitake R, Hagimoto N, hara N. Attenuation of bleomysin- induced pneumopathy in mice by monoclonal antibody to interleukin-12. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280:1128-37
207. Davis GS, Holmes CE, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Lymphocytes, lymphokines and silicosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001,1: 53-65
208. Shijubo N, Imai K, Aoki S, Hirasawa M, Sugawara H, Koba P, Tsujisaki M, Sugiyama T, Hinoda Y, Yachi A. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM- 1 ) antigen in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 58-62
209. Kasper M, Koslowski R, Luther T, Schuh D, Muller M, Wenzel KW. Immunohistochemical evidence for loss of ICAM-1 by alveolar epithelial cells in pulmonary fibrosis. *Histochem Cell Biol* 1995; 104:397-405
210. Hubbard AK, Thibodeau M, Giardina C. Cellular and molecular mechanisms regulating silica- induced adhesion molecule expression in mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001;20 Suppl 1:45-51
211. Takehara H, Tada S, Kataoka M, Matsuo K, Ueno Y, Ozaki S, Miyake L, Fujimori Y, Yamadori I, Harada M. Intercellular adhesion molecule -1 in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Acta Med Okayama* 2001;55:205-11

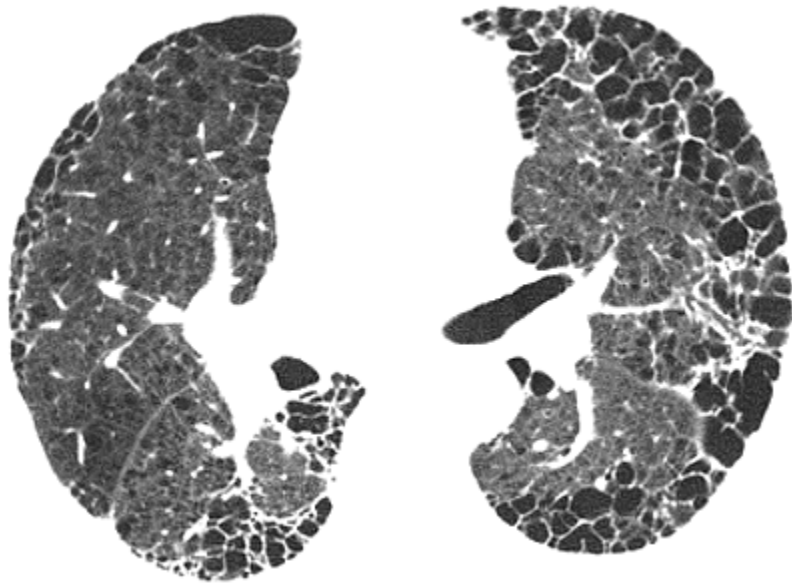
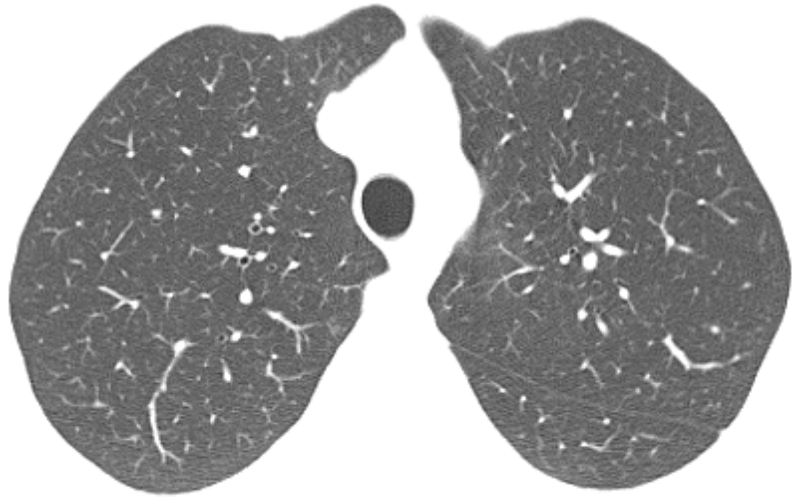
212. Hamguchi Y, Nishizawa Y, Yasui M, Hasegawa M, Kaburagi Y, Korn K, Nagaoka T, saito E, Shimada Y, Takehara K, Kadono T, Steeber D, Tedder TF, Sato S. Intercellular adhesion molecule-1 and L- selectin regulate bleomycin- induced lung fibrosis. *Am J Pathol* 2002;161:1607-18
213. Epperly MW, Sikora CA, DeFilippi SJ, Gretton JE, Bar-Sagi D, Arche P, Carlos T, Guo H, Greenberger JS. Pulmonary irradiation- induced expression of VCAM-1 and ICAM-1 is decreased by manganese superoxide dismutase- plasmid /liposome ( MnSOD-PL) gene therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8: 175-87
214. Hallahan DE, Geng L, Shyr Y. Effects of intercellular adhesion molecule 1 ( ICAM-1) null mutation on radiation- induced pulmonary fibrosis and respiratory insufficiency in mice. *J Natl Cancer Inst* 2002; 15:94:733-41
215. Barquin N, Chou P, Ramos C, Montano M, Pardo A, selman M. Increased expression of intercellular adhesion molecule 1, CD11/CD18 cell surface adhesion glycoproteins and alpha 4 beta integrin in a rat model of chronic interstitial lung fibrosis. *Pathobiology* 1996; 64:187-92

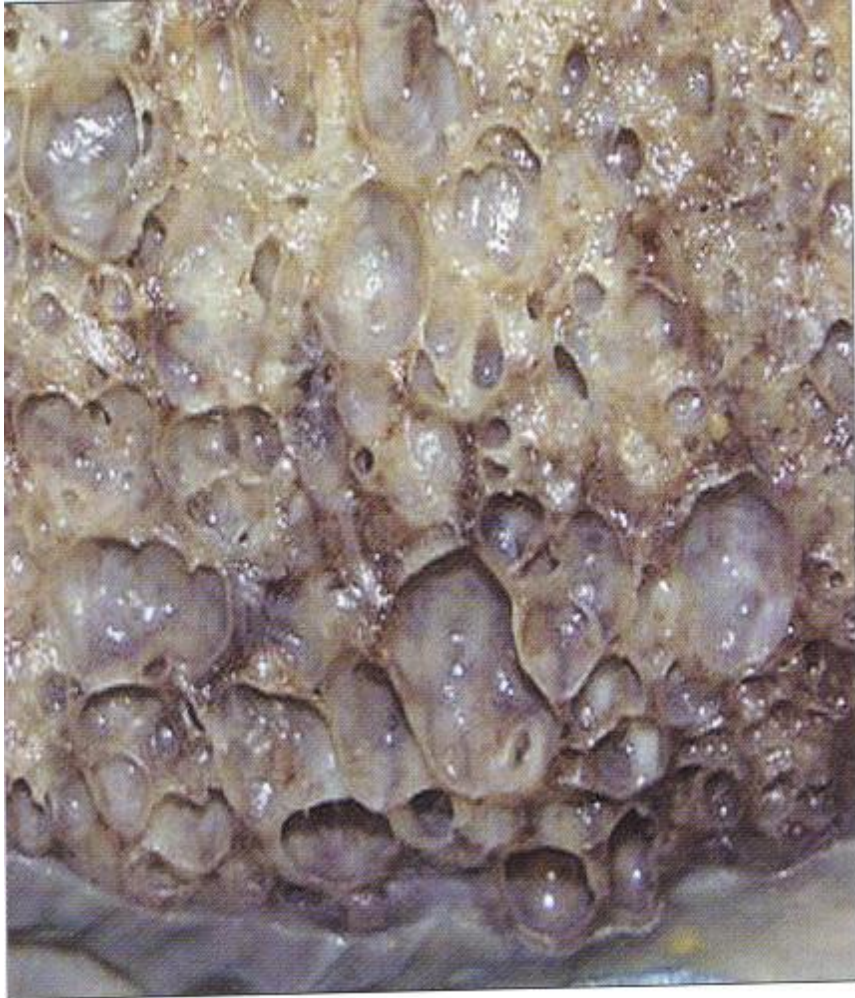
# **ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΚΟ ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**











2011 02 17

