

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Βασίλειος Γ. Γοργόλης
Διευθυντής - Καθηγητής

Το ABC... της επείγουσας Ιατρικής

A: Airway

B: Breathing

C: Circulation

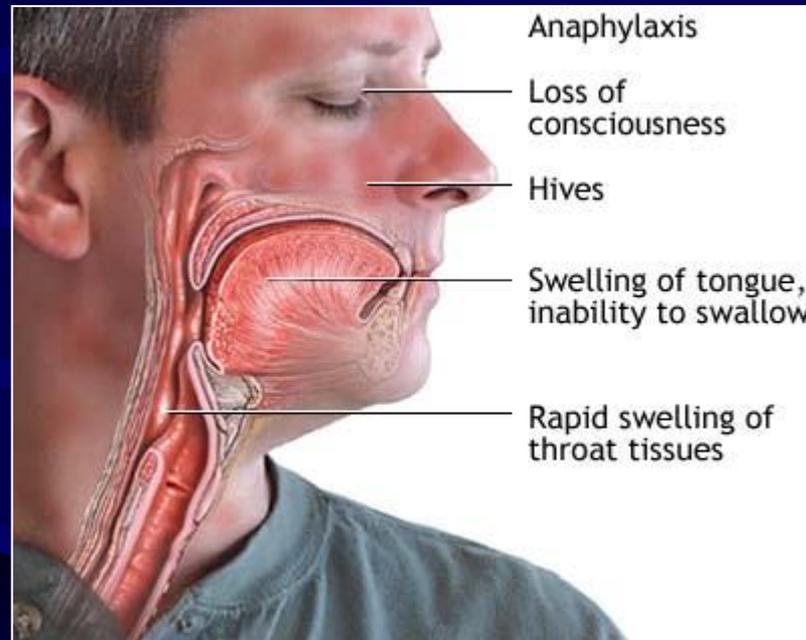
D: Disability

E: Exposure

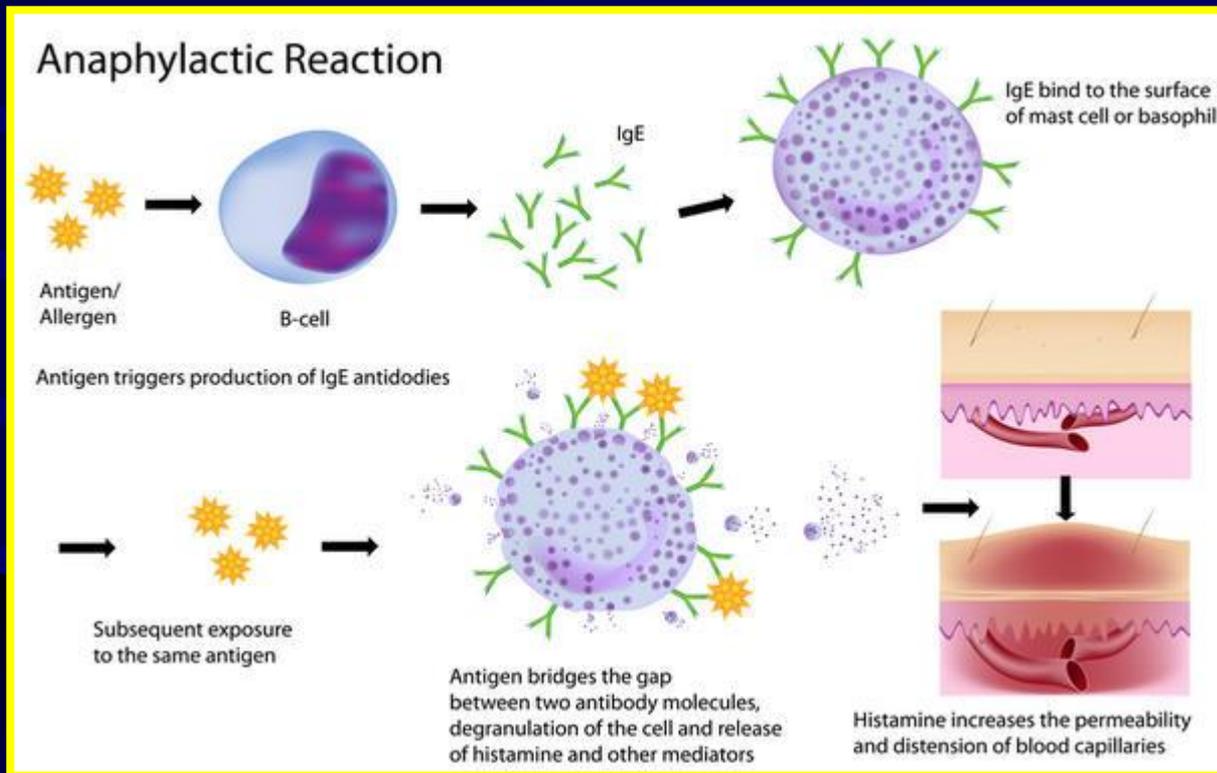
Τι παρατηρείται ?



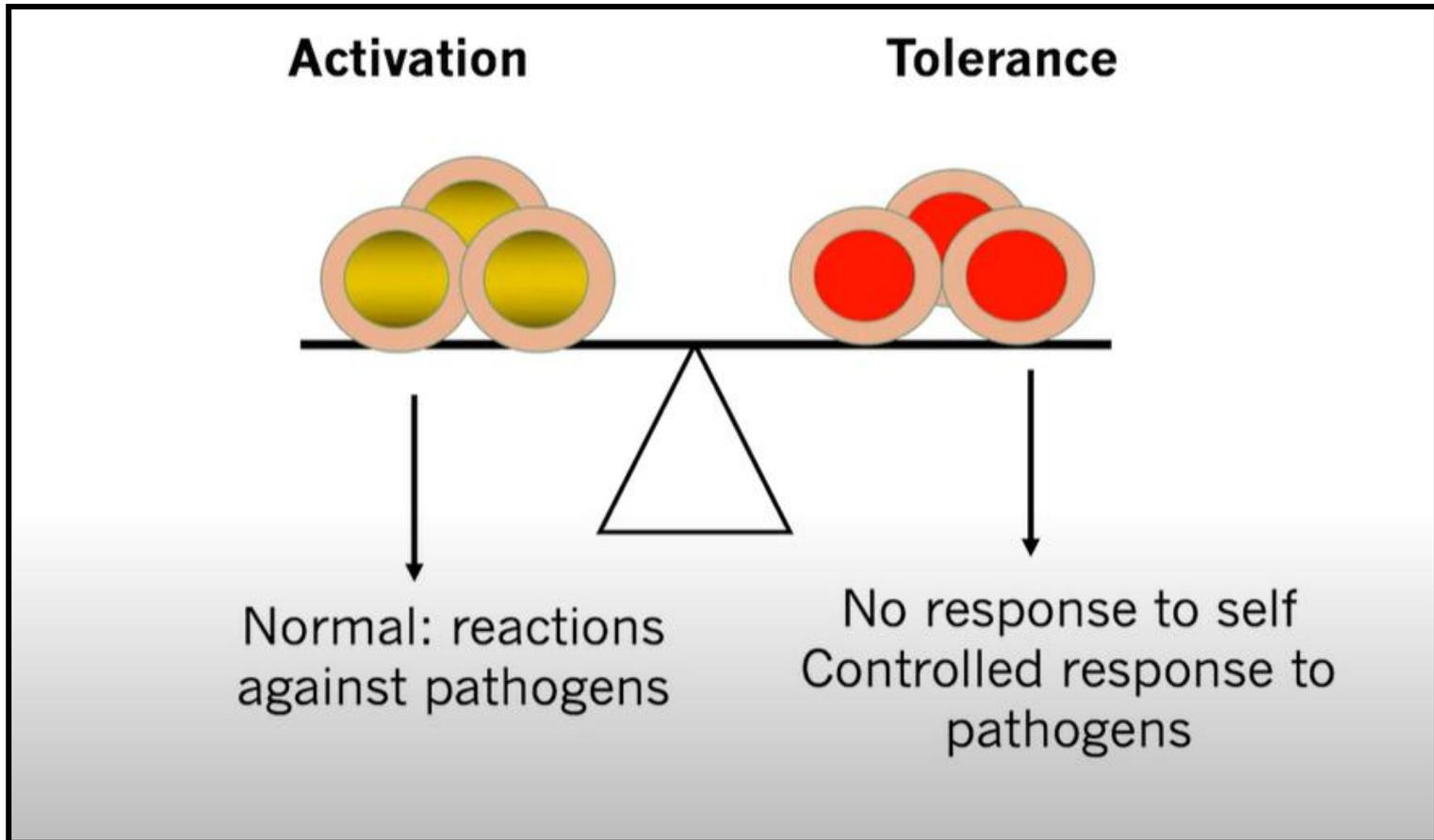
Αλλεργική αντίδραση - Αναφυλαξία



Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I

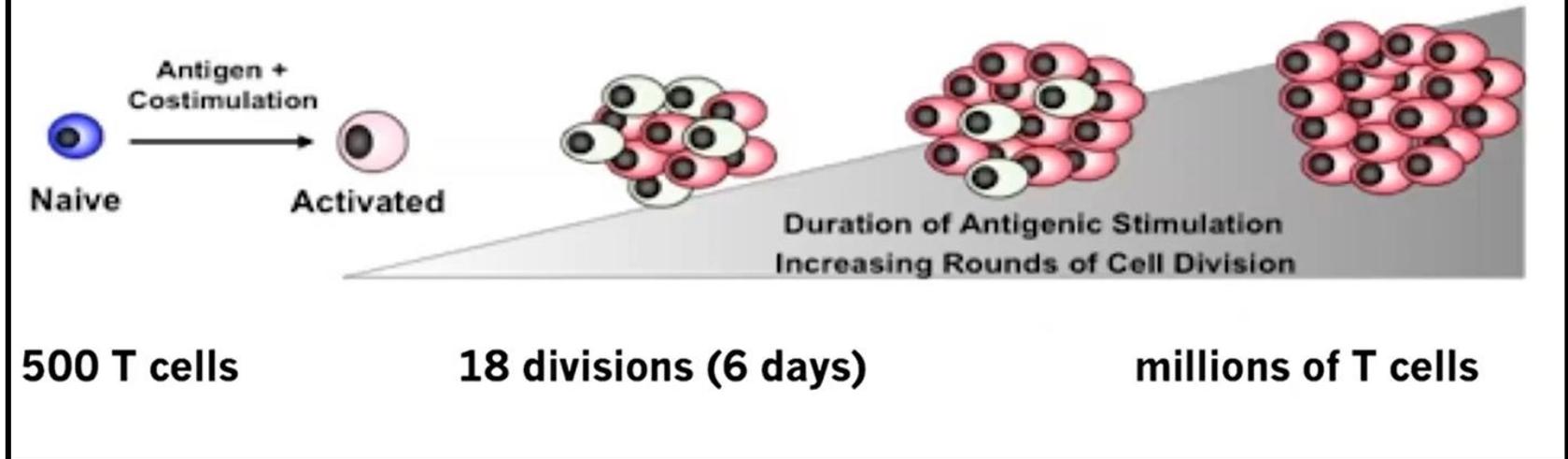


ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ: ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ (I)



ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ: ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ (II)

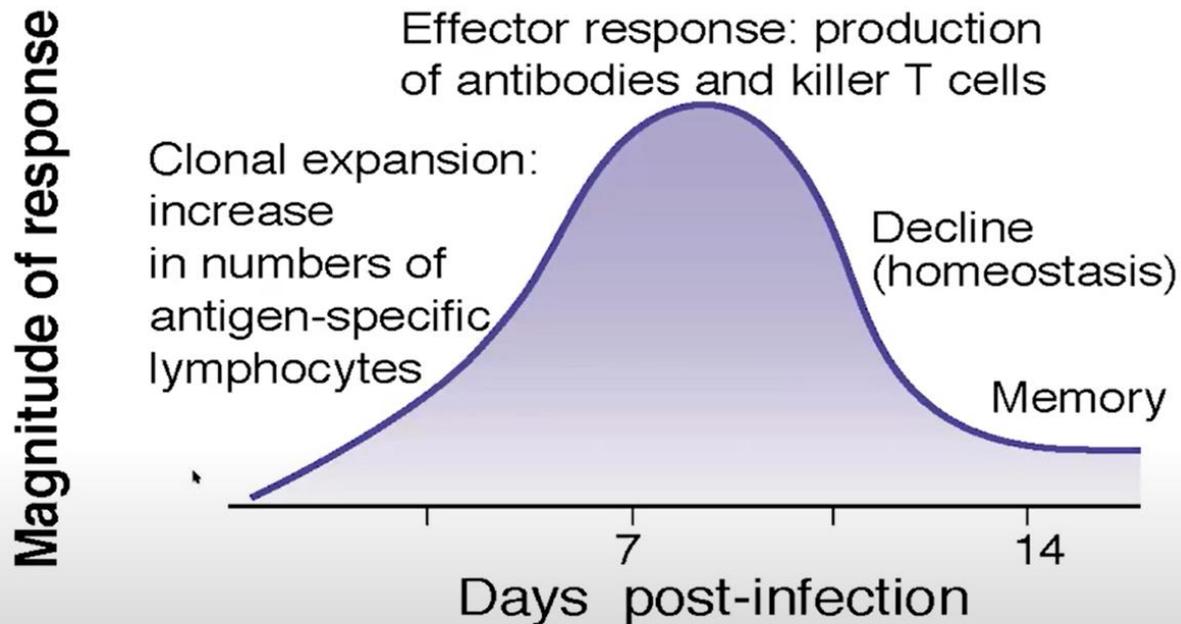
**T lymphocytes can kill infected cells:
rapidly expand following activation**



T cell can expand 50x fold in just one week

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ: ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ (III)

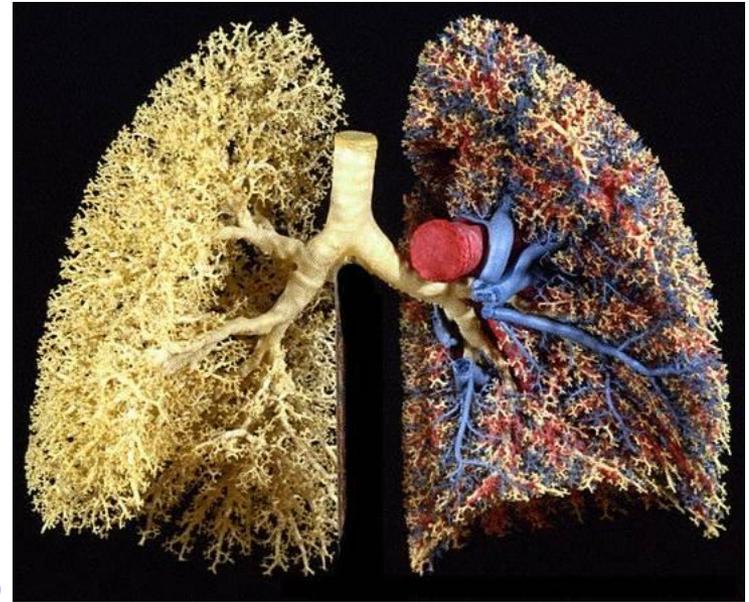
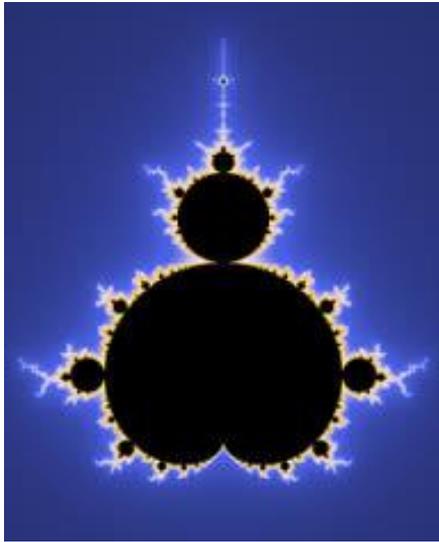
Phases of immune responses



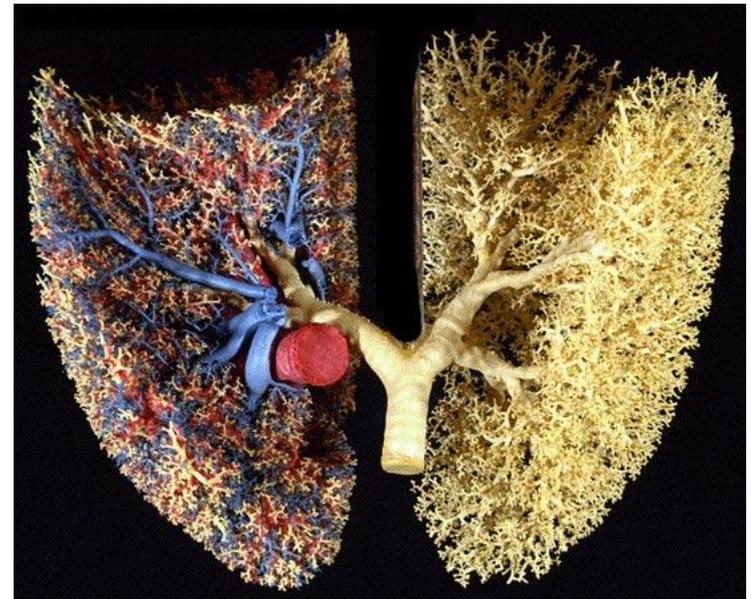
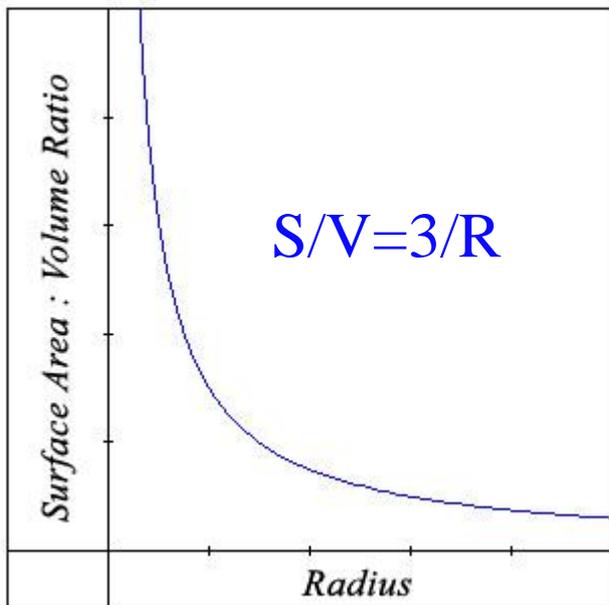
Passive mechanisms: responses against pathogens decline as infection eliminated

Active mechanisms: balance activation and control

Ο ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ ΕΙΝΑΙ ΜΟΡΦΟΚΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΔΟΜΗ (FRACTAL)



$(c, c^2 + c, (c^2+c)^2 + c, ((c^2+c)^2+c)^2 + c, (((c^2+c)^2+c)^2+c)^2 + c, \dots)$



ΠΟΡΕΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΑΕΡΑ

ΑΝΩΤΕΡΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΟΔΟΣ

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΟΔΟΣ

Α. ΑΝΩΤΕΡΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΟΔΟΣ

Ρινική κοιλότητα

Ρινοφάρυγγας

Επιγλωττίδα

Λάρυγγας

Τραχεία

Κύριοι βρόγχοι

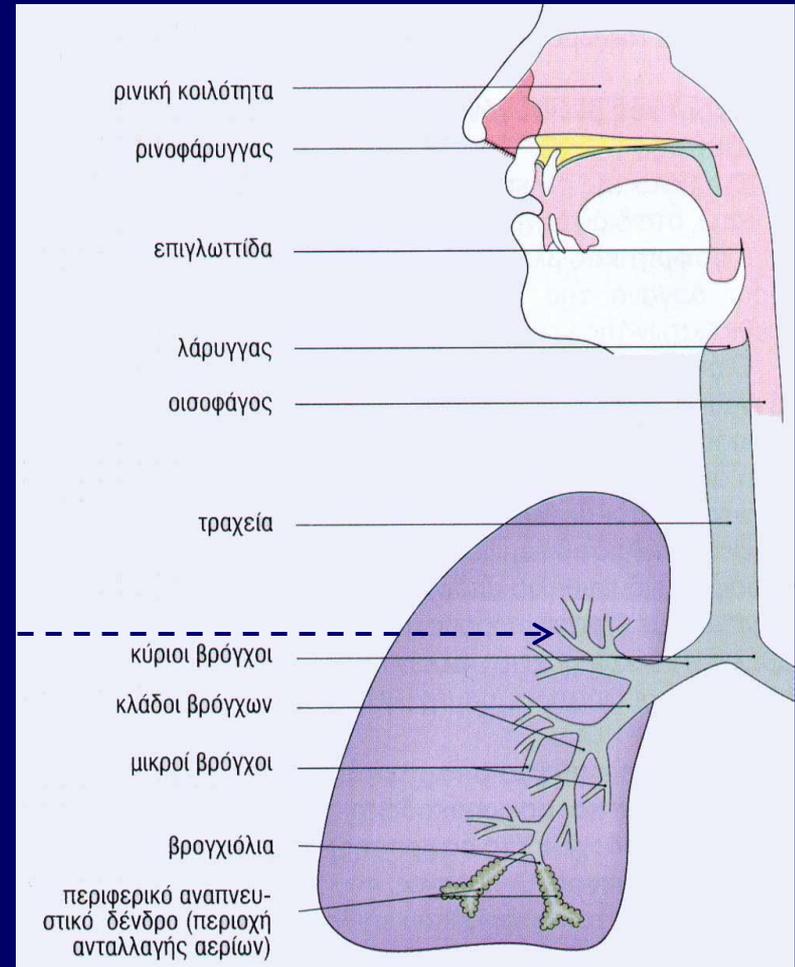
Ο δεξιός κύριος βρόγχος είναι βραχύτερος και ευρύτερος από τον αριστερό κύριο βρόγχο

Λοβαίοι βρόγχοι (κυκλική διάταξη χόνδρ. ελασμ.)

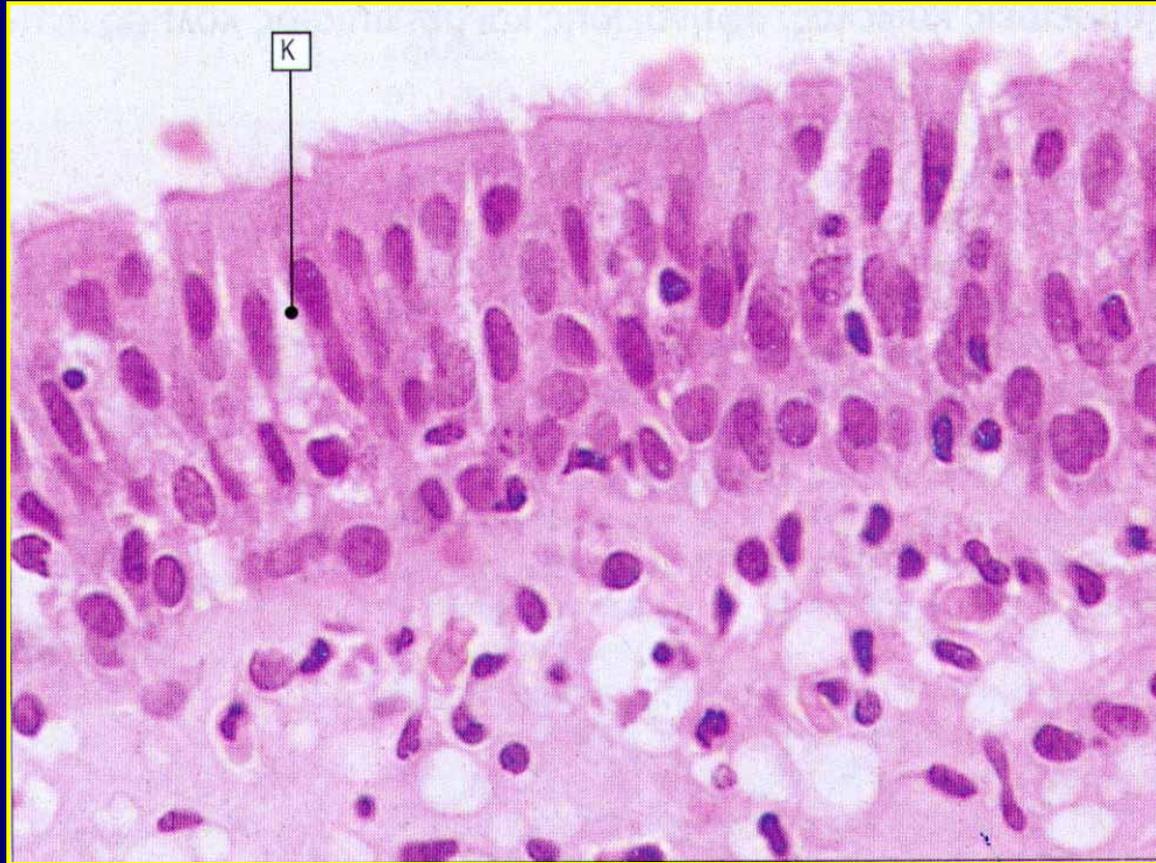
Τμηματικοί βρόγχοι

Περαιτέρω διαίρεση βρόγχων

Βρογχιόλια (μονόστιβο κροσσωτό επιθήλιο – **κύτταρα Clara**)



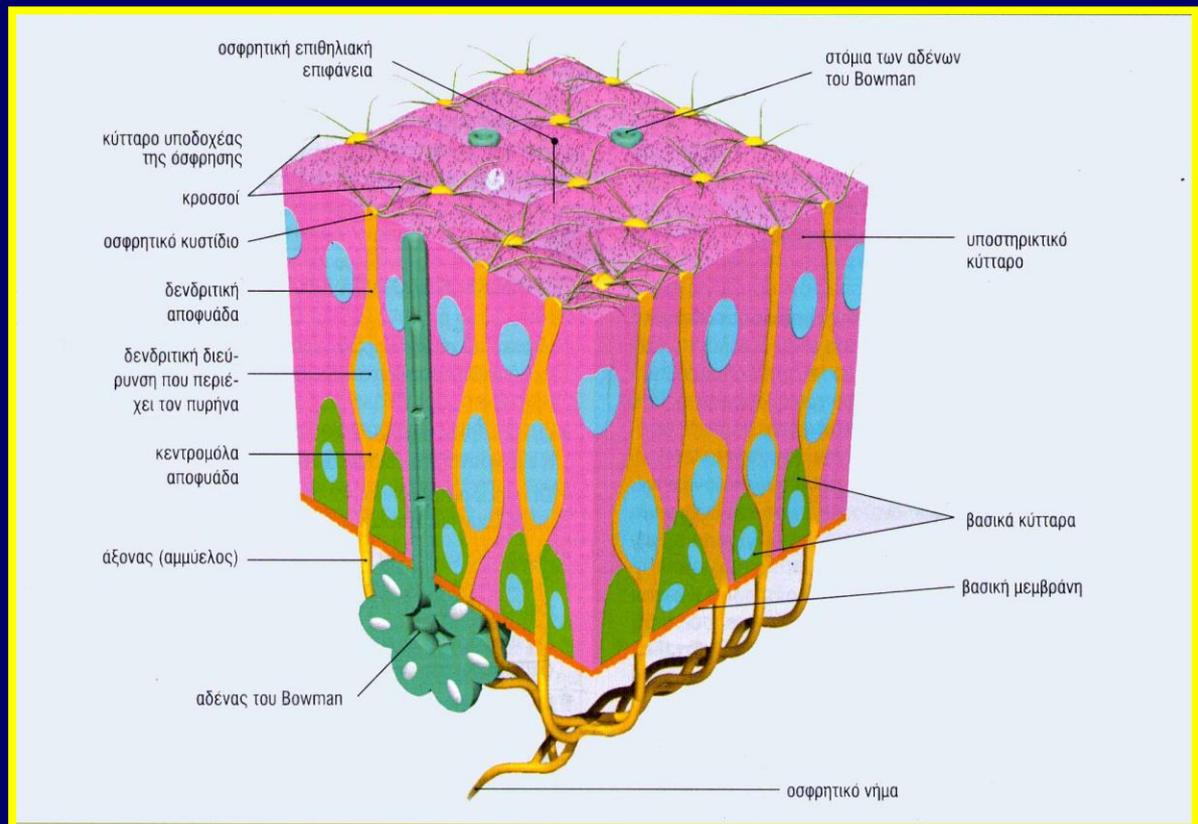
Ρινική κοιλότητα και **οι παραρρίνιοι κόλποι** καλύπτονται στην μεγαλύτερη έκτασή τους από **αναπνευστικού τύπου επιθήλιο**



Στον θόλο της ρινικής κοιλότητας βρίσκεται ο οσφρητικός βλεννογόνος

Αποτελείται από τους κάτωθι τύπους κυττάρων:

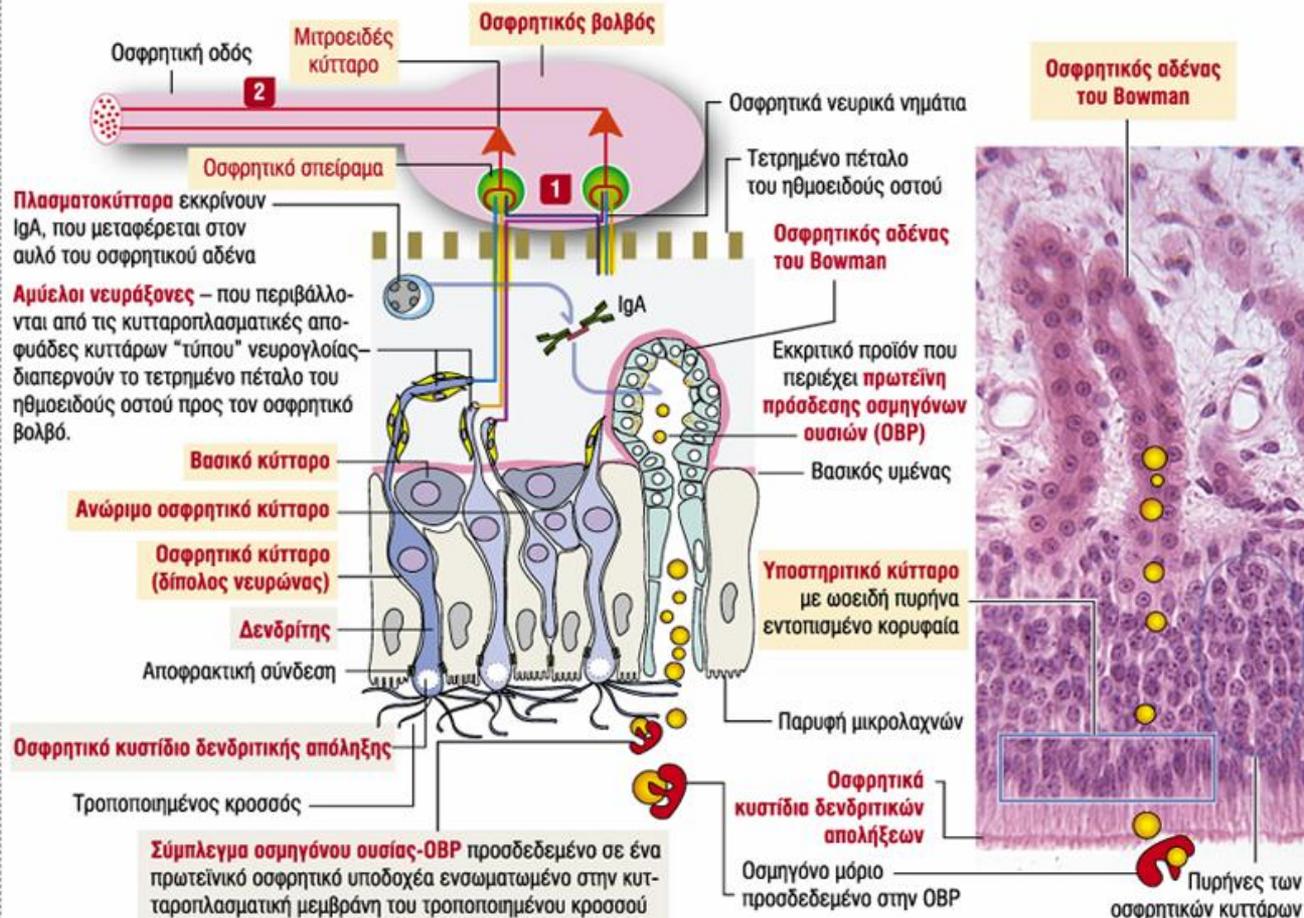
- Βασικά
- Υποστηρικτικά
- Οσφρησεοδεκτικά



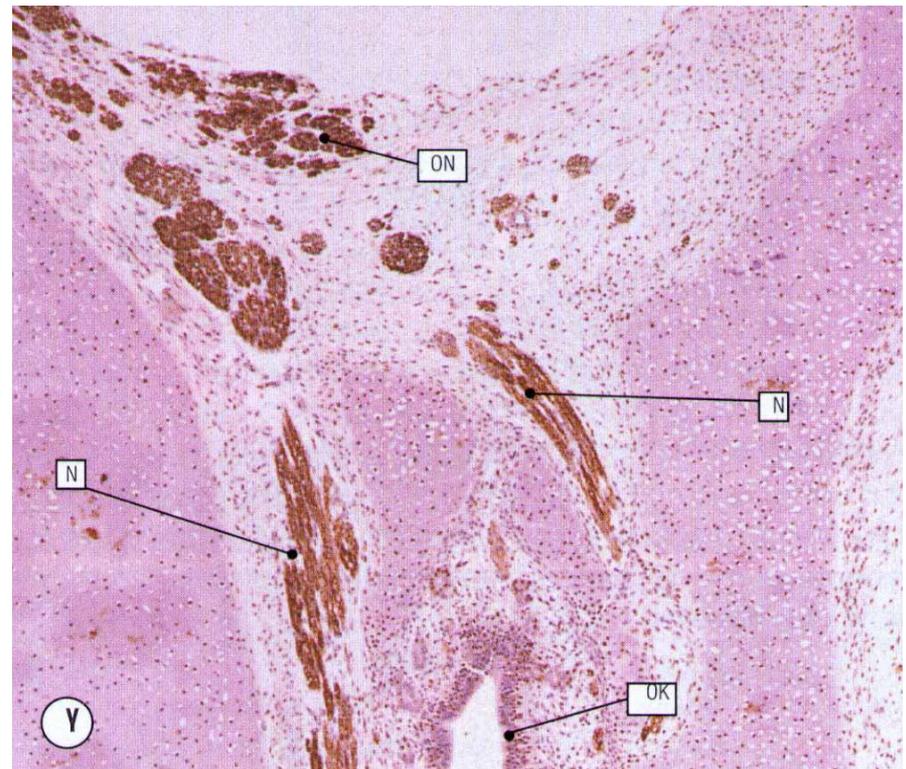
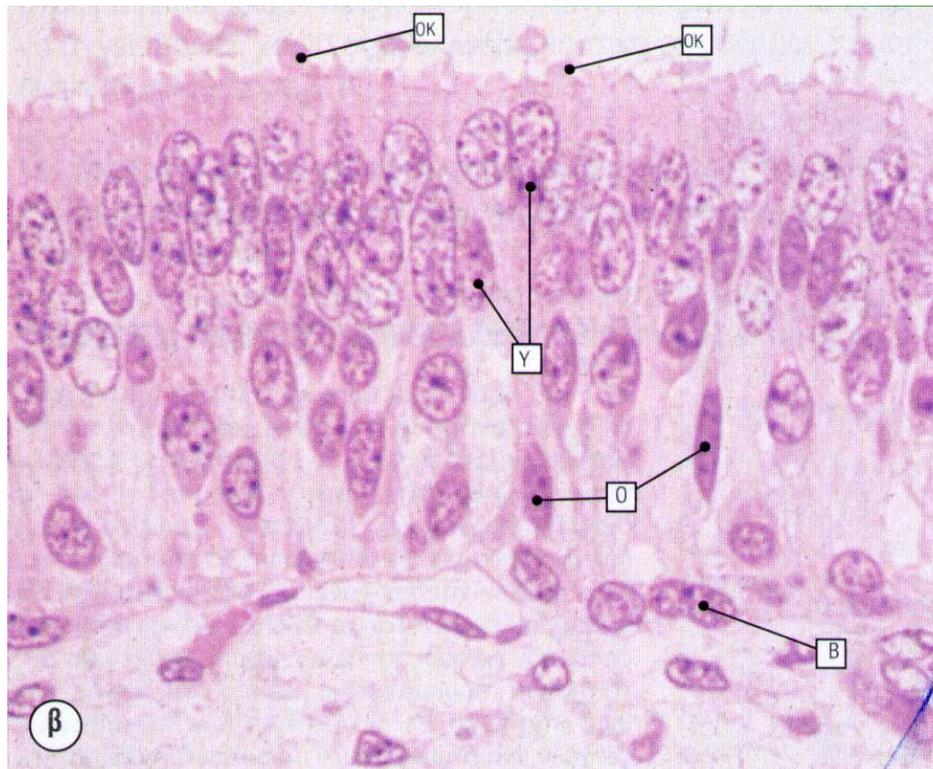
ΟΣΦΡΗΤΙΚΟΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΣ

1 Τα **οσφρητικά νευρικά νημάτια** σχηματίζουν δεσμίδες 10 έως 100 νηματίων και διαπερνούν το τετρημένο πέταλο του ηθμοειδούς οστού, καταλήγοντας στον **οσφρητικό βολβό**. Στον οσφρητικό βολβό, οι νευραξονικές απολήξεις συνδέονται με τις συναπτικές απολήξεις των **μιτρωειδών κυττάρων**, σχηματίζοντας συναπτικές δομές, που αποκαλούνται **σπειράματα**.

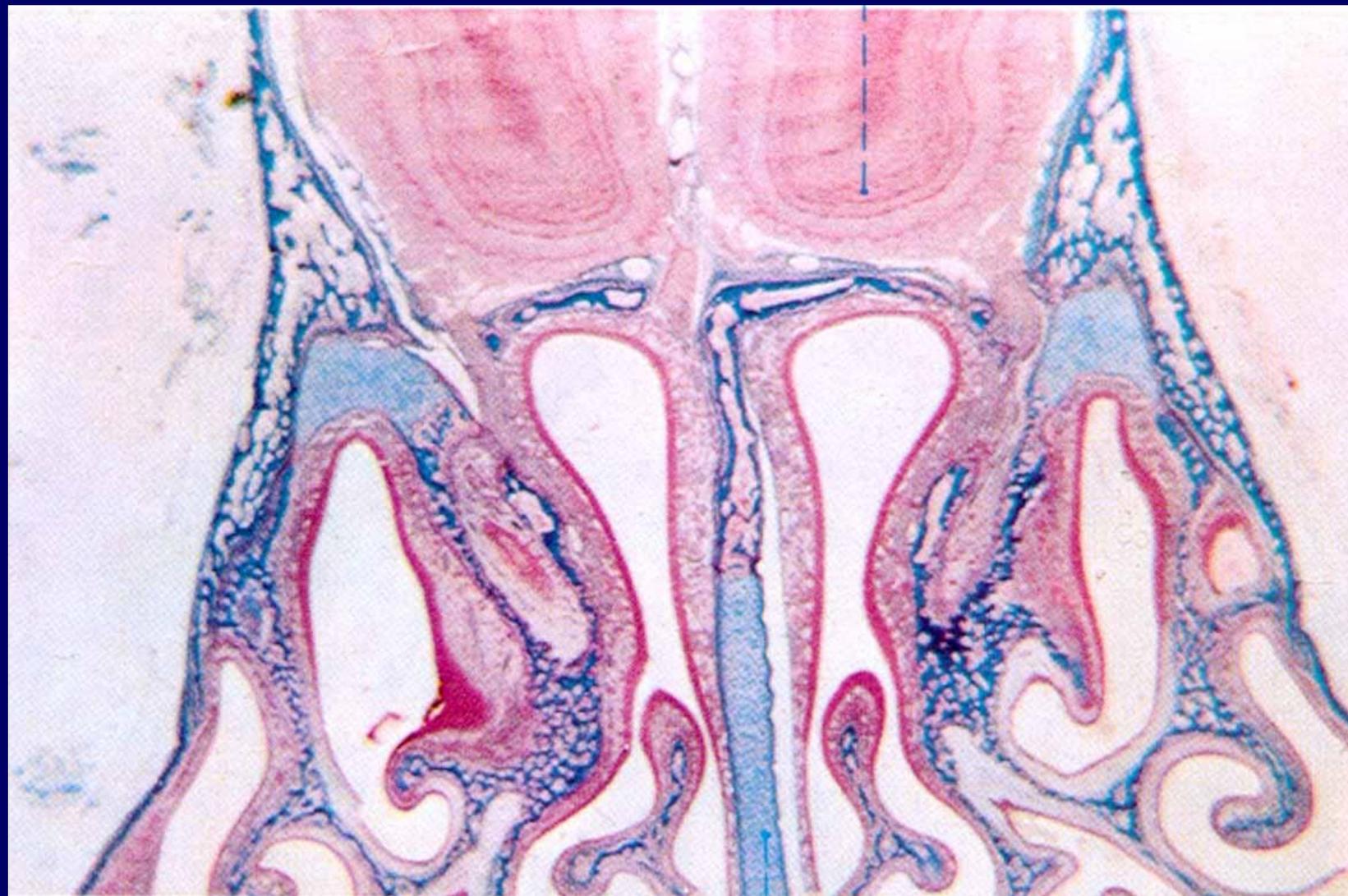
2 Το οσφρητικό σήμα αποστέλλεται από τα **μιτρωειδή κύτταρα** – διαμέσου της **οσφρητικής νευρικής οδού** – στη **φλοιώδη μέση μοίρα του αμυγδαλοειδούς πυρήνα του εγκεφάλου**.



ΟΣΦΡΗΤΙΚΟΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΣ



ΟΣΦΡΗΤΙΚΟΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΣ ΓΑΛΗΣ



Ο υποβλεννογόνιος της ρινός και των παραρρίνιων κόλπων είναι αγγειοβριθής και περιέχει βλεννώδεις και ορώδεις αδένες



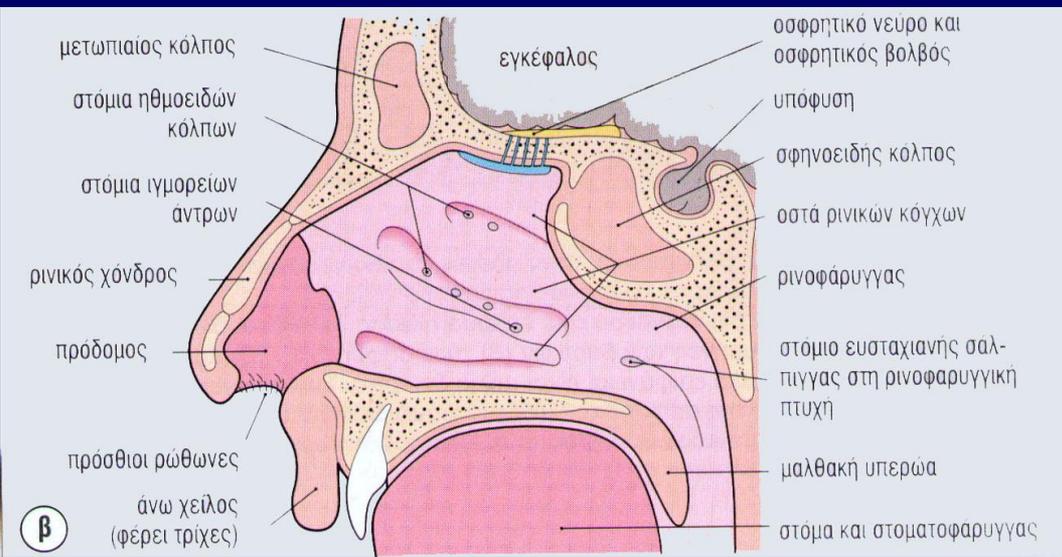
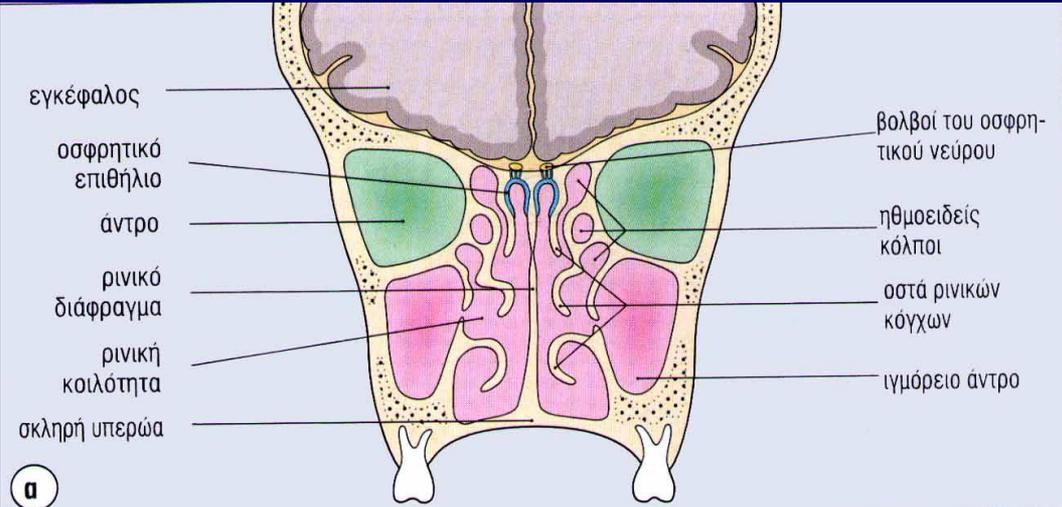
Οι παραρρίνιοι κόλποι είναι σπηλαιώδεις χώροι:

Ανω γνάθο

Ηθμοειδές οστούν

Σφηνοειδές οστούν

Μετωπιαίο οστούν



Ο ρινοφάρυγγας αποτελεί την προς τα πίσω
συνέχεια της ρινικής κοιλότητας
Επενδύεται από τρία είδη επιθηλίου:

Αναπνευστικού τύπου

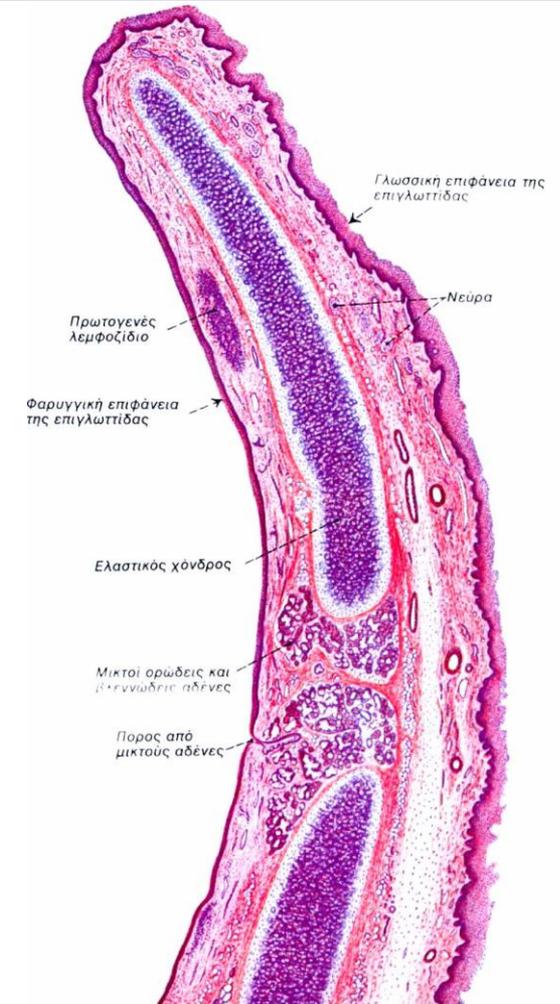
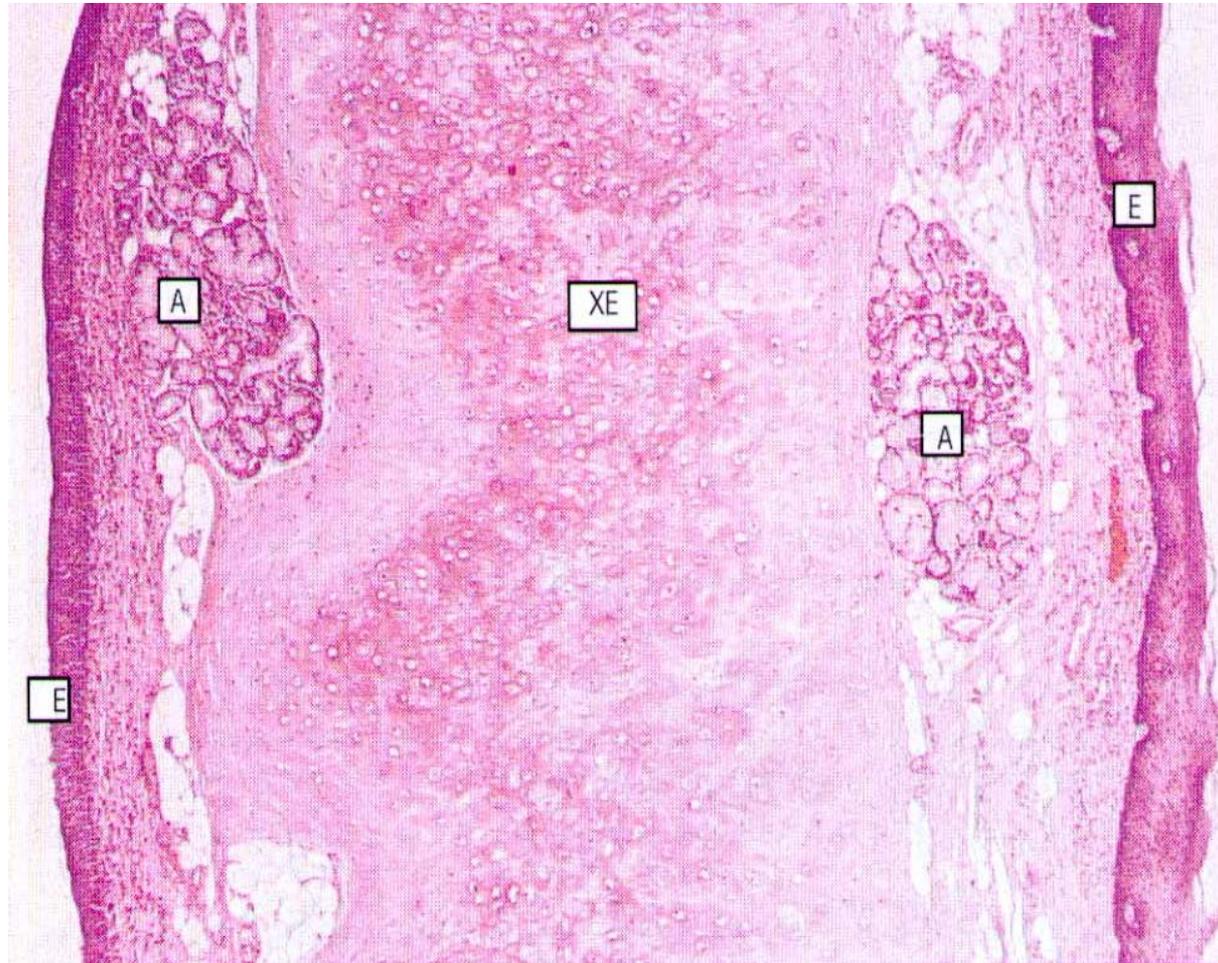
Πολύστοιβο πλακώδες ... ?

Περιοχές ενδιάμεσου επιθηλίου που μοιάζει
με το Ουροθήλιο

Κάτω από τον ρινοφαρυγγικό βλεννογόνο
βρίσκεται ο **Δακτύλιος του Waldeyer**

Η επιγλωττίδα αποτελείται:

1. Κεντρικά από ελαστικό χόνδρο
2. Καλυπτόμενος στις δύο επιφανείες του από βλεννογόνο

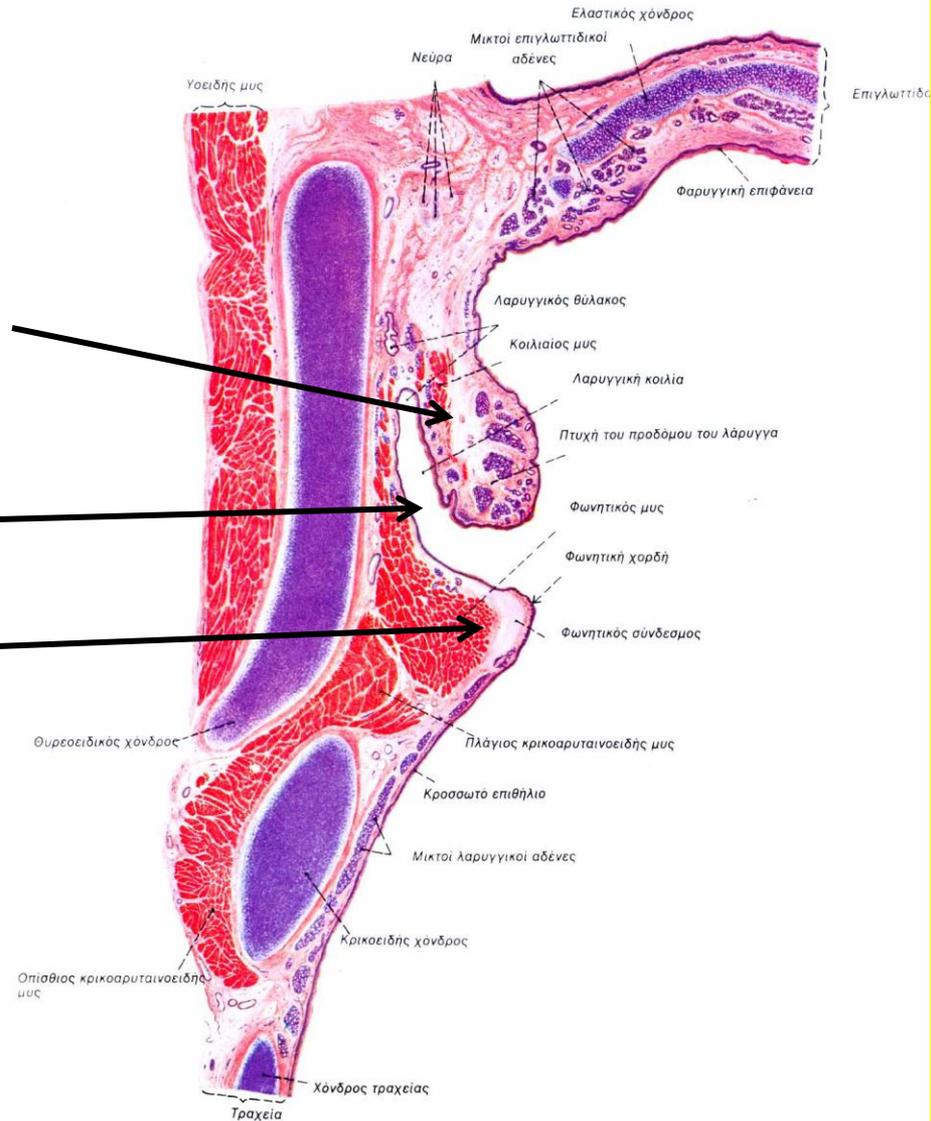


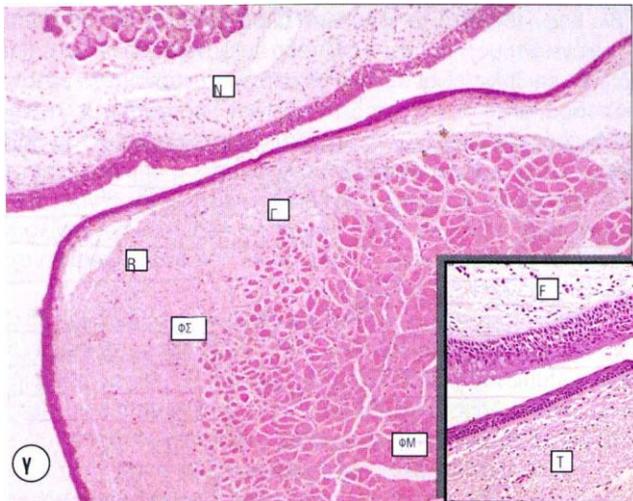
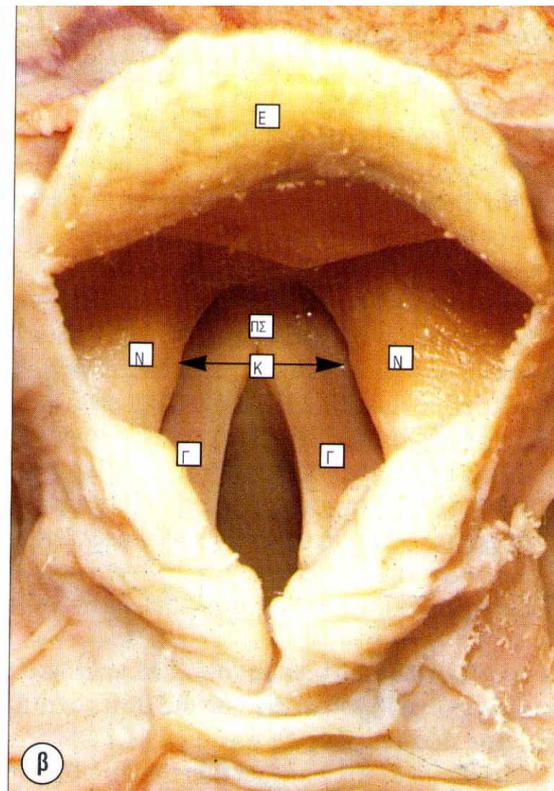
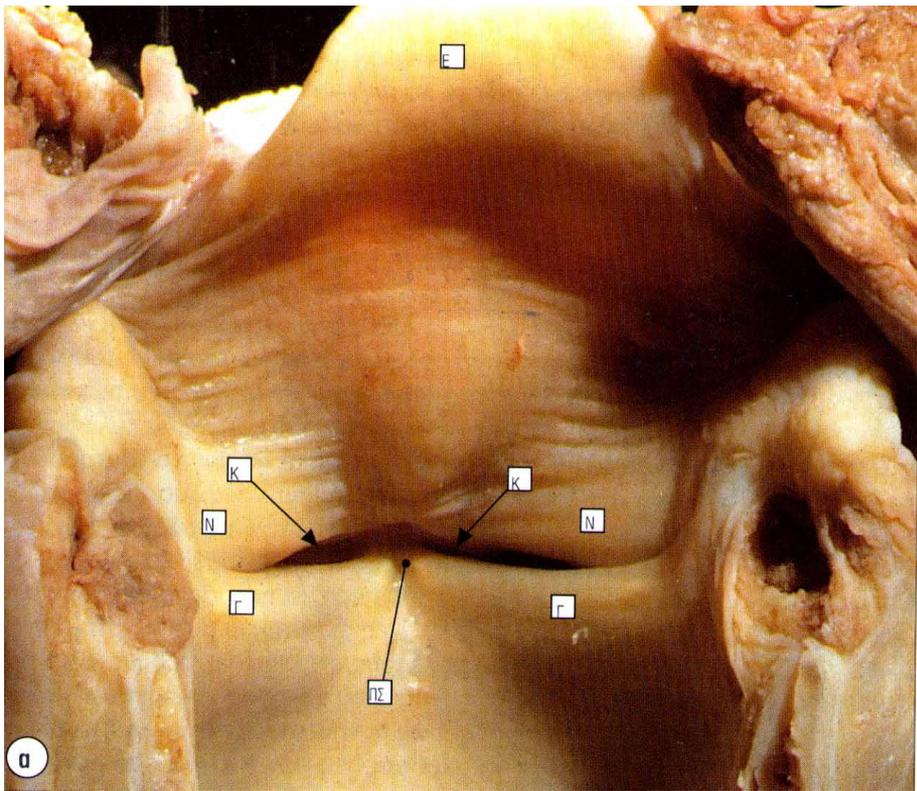
Λάρυγγας αποτελείται:

Νόθες φωνητικές χορδές (Αναπνευστικού τύπου επιθήλιο)

Ανάμεσά τους η Λαρυγγική κοιλία

Γνήσιες φωνητικές χορδές
(Μη κερατινοποιούμενο πολύστοιβο πλακ. επιθ.)





Βρογχικό δένδρο

Τραχεία (15-20 χόνδρινα ημικρίκια)

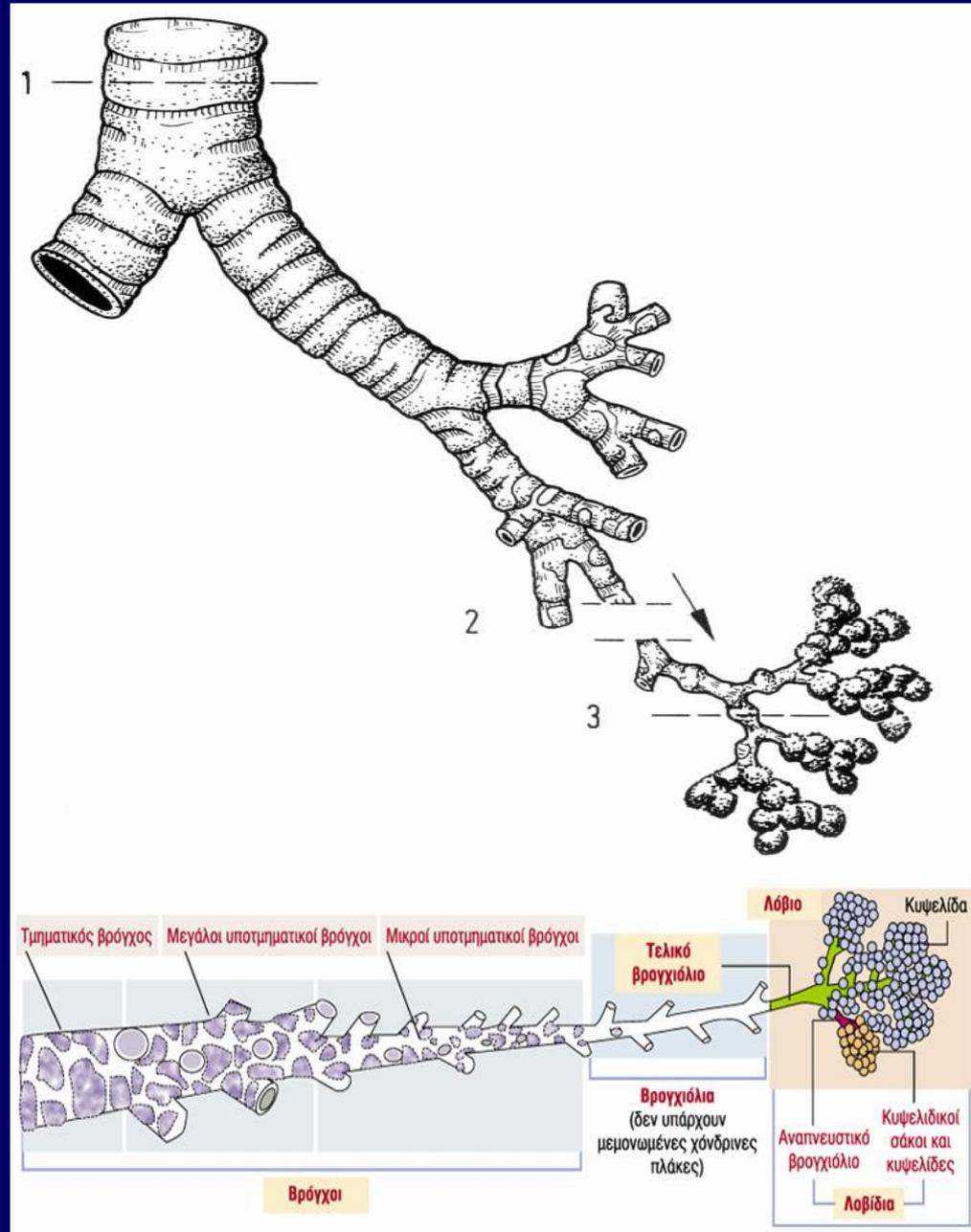
Κύριοι βρόγχοι

Λοβιαίοι βρόγχοι

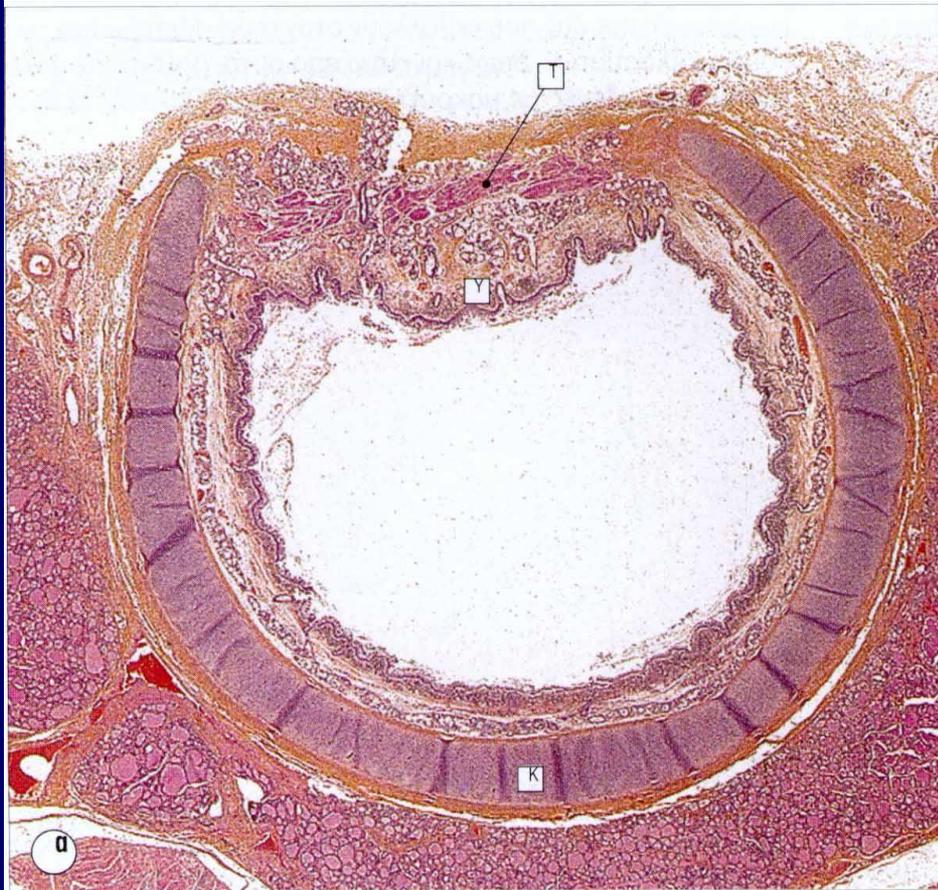
Τμηματικοί βρόγχοι

Περαιτέρω διαίρεση βρόγχων

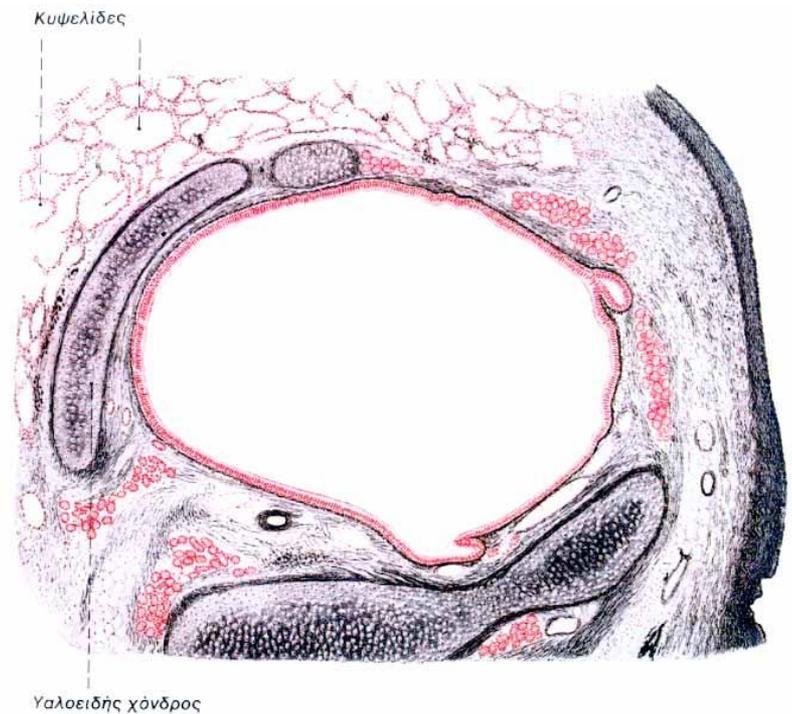
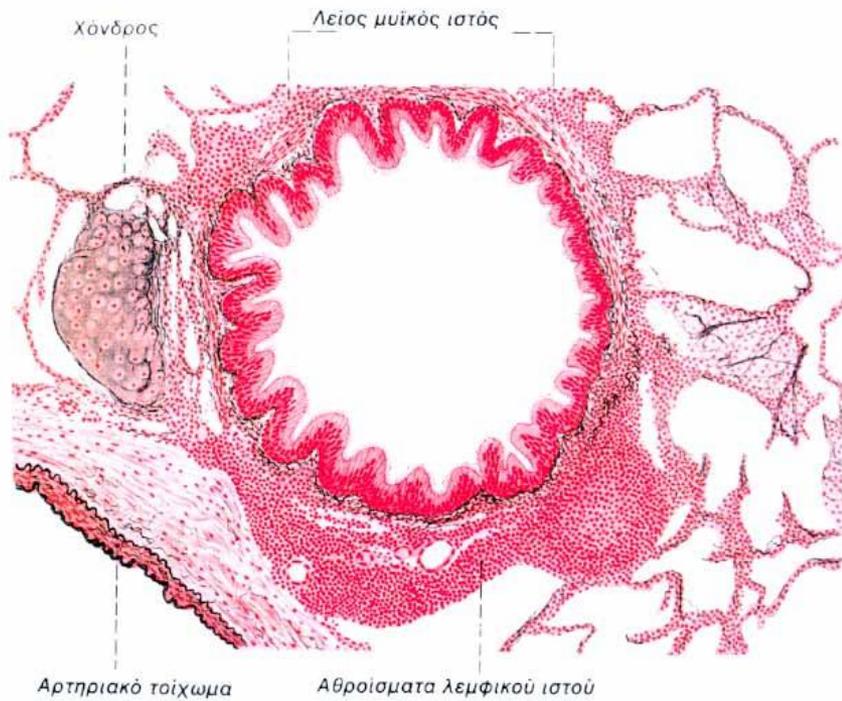
Βρογχιόλια



Τραχεία



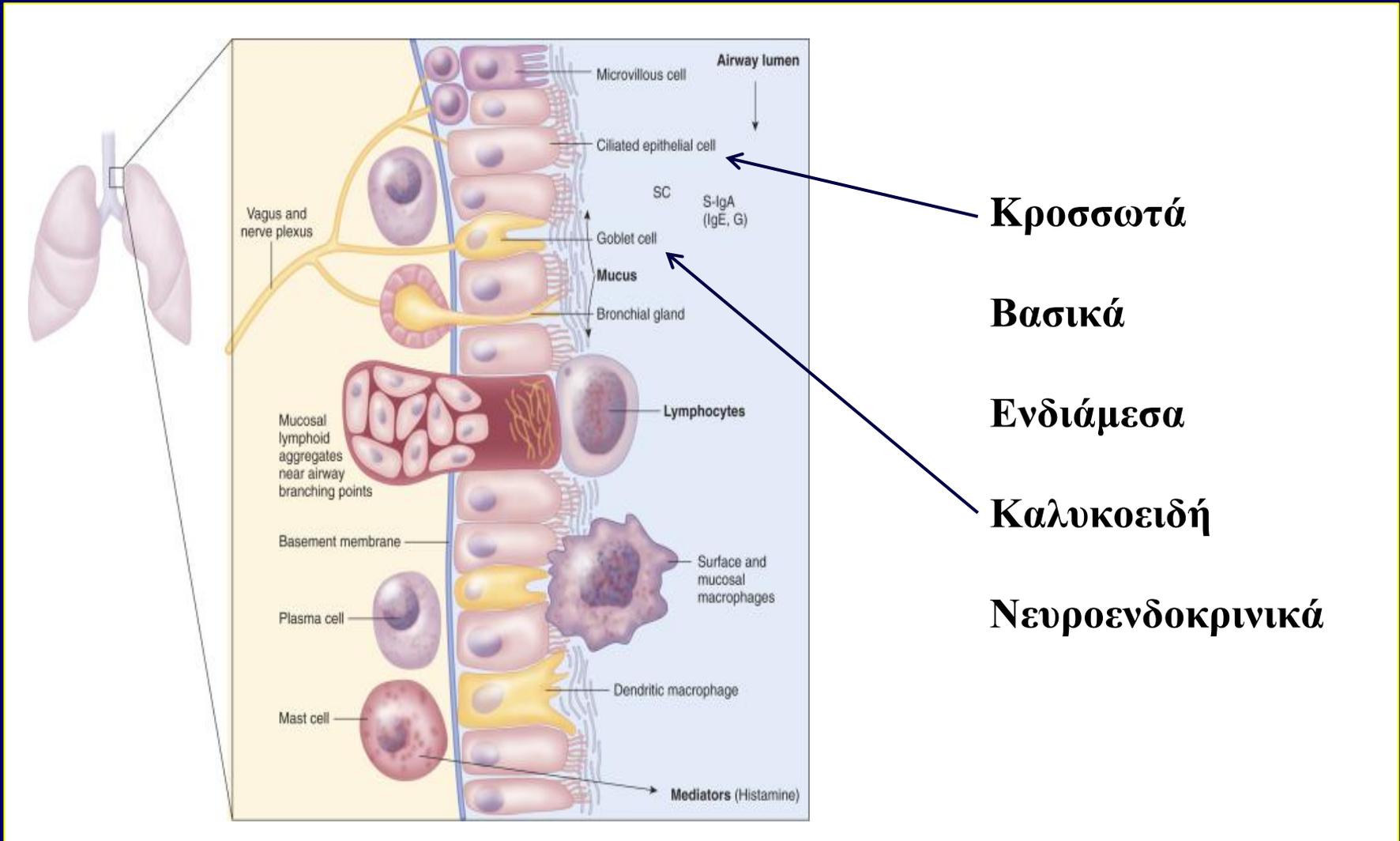
Βρόγχοι



Η βασική δομή του **ανώτερου αναπνευστικού** συνίσταται:

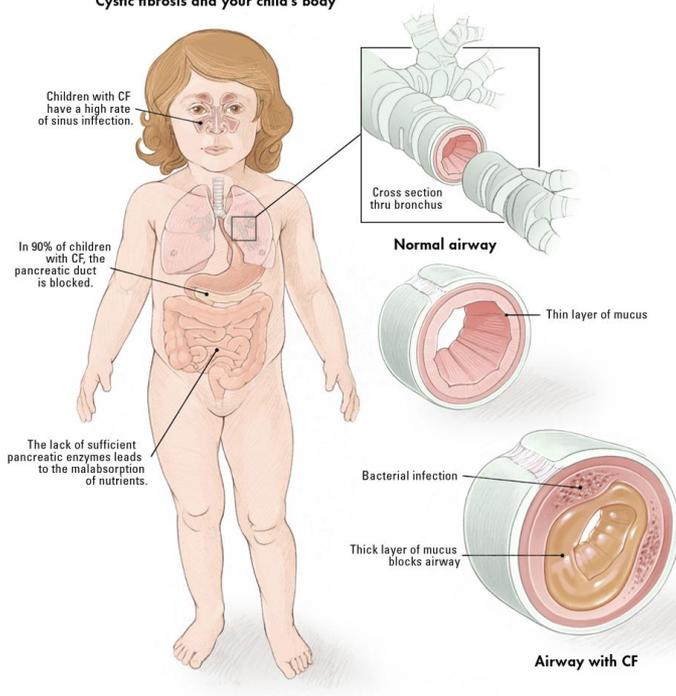
1. Αναπνευστικού τύπου επιθήλιο
2. Υποεπιθηλιακό ινοκολλαγονώδη ιστό + οροβλεννώδεις αδένες
3. Λείο μυϊκό ιστό (Τραχεία: τραχειακός μύς) + ελαστικές ίνες επιμήκως διατεταγμένες
4. Μεταβλητό αριθμό χόνδρινων ημικρικών (εξωπνευμονικοί βρόγχοι: κανονικά χόνδρινα ημικρίκια, ενδοπνευμονικοί βρόγχοι:κυκλική διάταξη χόνδρων)

Τα κύτταρα του βρογχικού επιθηλίου

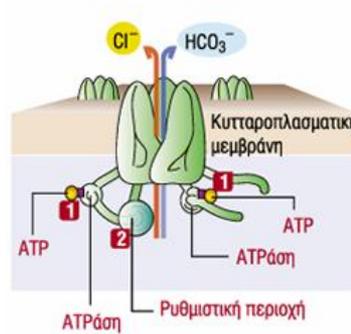


ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Cystic fibrosis and your child's body



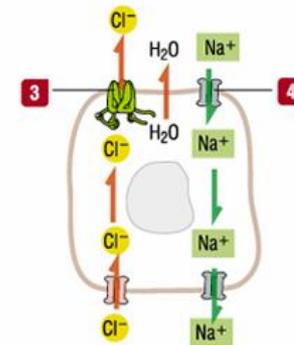
Διαμεμβρανικός ρυθμιστής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR)



Τρεις κυτταροπλάσματικές περιοχές ρυθμίζουν το διαπερατό στο χλώριο διάλυο CFTR:

- 1** Δύο περιοχές πρόσδεσης του ATP (ATPάση)
- 2** Μια ρυθμιστική περιοχή.

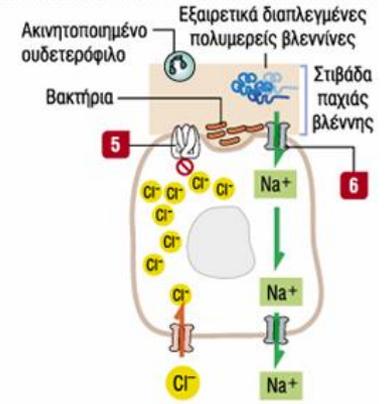
Ο διάλυος καθιστάται διαπερατός στο Cl^- , όταν το ATP προσδένεται και **φωσφορυλιώνεται η ρυθμιστική περιοχή**. Ο διάλυος CFTR επίσης μεταφέρει HCO_3^- .



Στα **φυσιολογικά άτομα**, τα επιθηλιακά κύτταρα, που επενδύουν τους αεραγωγούς, περιέχουν δύο τύπους διαύλων:

- 3** Το διάλυο CFTR, που απελευθερώνει Cl^- .
- 4** Το δεύτερο διάλυο, που προσλαμβάνει Na^+ . Το νερό ακολουθεί την κίνηση του Cl^- μέσω όσμωσης.

Αυτός ο μηχανισμός διατηρεί τη βλεννή, που παράγουν τα καλικοειδή κύτταρα και οι βλενοεκκριτικοί αδένες, υγρή και λιγότερο παχύρρευστη.



Σε **ασθενείς με κυστική ίνωση**,

- 5** Ένας ελαττωματικός ή απών διάλυος
- 6** CFTR εμποδίζει τη μετακίνηση του Cl^- .

Το κύτταρο προσλαμβάνει επιπλέον Na^+ . Η ελαττωμένη έκκριση Cl^- και η αυξημένη απορρόφηση Na^+ έχουν ως αποτέλεσμα μια βλεννή με ανεπαρκές υγρό. Η βλεννή, που περιέχει διαπλεγμένα πολυμερή βλεννίνης, γίνεται παχύρρευστη και παγιδεύει ουδετερόφιλα και βακτήρια. Επέρχεται η καταστροφή του κυττάρου.

ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

1 Ένα εισπνεόμενο αλλεργιογόνο διασχίζει το βρογχικό επιθήλιο.

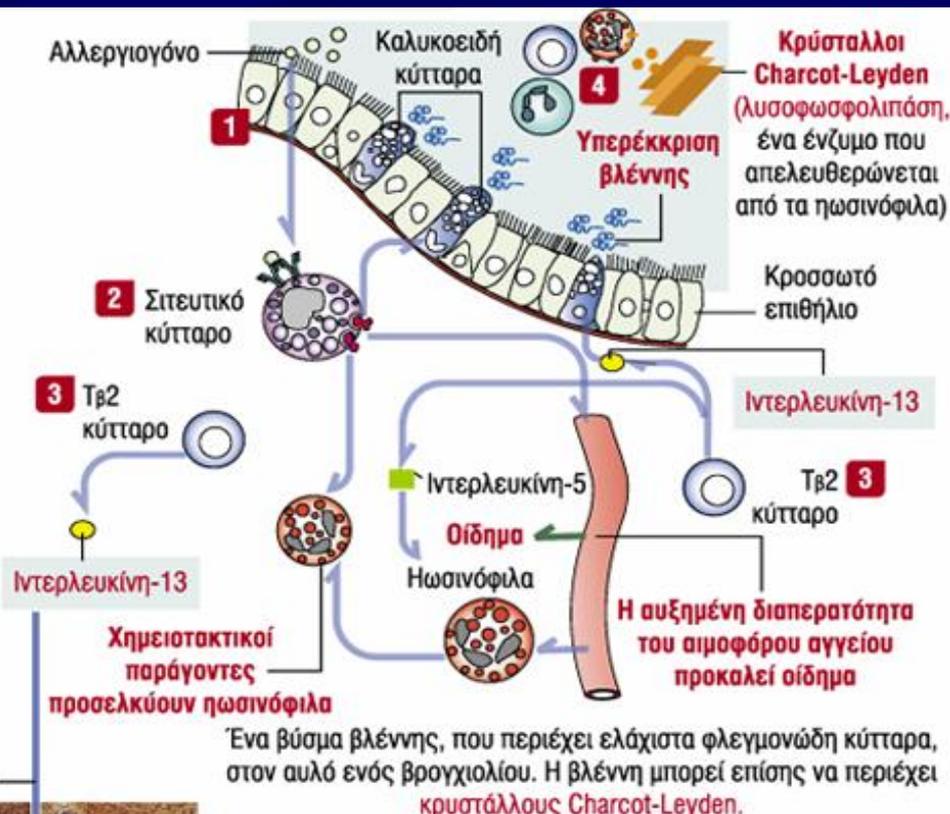
2 Το αλλεργιογόνο αλληλεπιδρά με **υποδοχείς IgE** πάνω στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων και επάγει την **αποκοκκίωσή** τους.

Οι απελευθερωμένοι μεσολαβητές (ισταμίνη, λευκοτριένια, ηωσινόφιλος χημειοτακτικός παράγοντας και άλλοι) επάγουν:

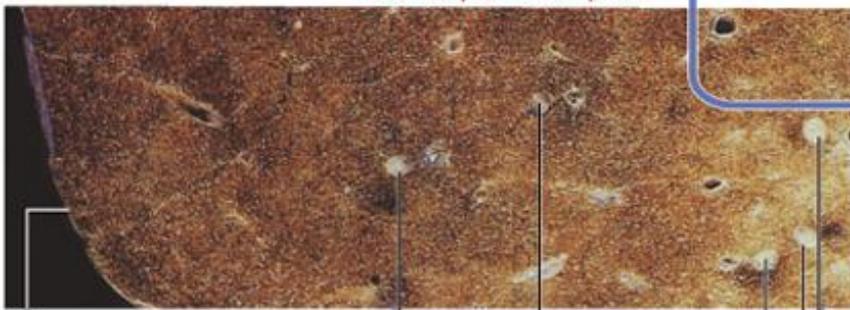
1. Τη χημειοταξία των **ηωσινόφιλων**.
2. Την αυξημένη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων (**οίδημα**).
3. Τη σύσπαση των λείων μυών (**βρογχόσπασμος**).
4. Την υπερέκκριση βλέννης από τα καλυκοειδή κύτταρα.

3 Παρουσία ενός αλλεργιογόνου, τα T_H2 κύτταρα εκκρίνουν **ιντερλευκίνη-13**, η οποία προκαλεί τη στένωση των αεραγωγών και την αυξημένη παραγωγή βλέννης. Τα T_H2 κύτταρα εκκρίνουν **ιντερλευκίνη-5**, η οποία είναι ουσιώδης για την ωρίμανση των ηωσινόφιλων.

4 Φλεγμονώδη κύτταρα και **κρύσταλλοι Charcot-Leyden** στο βρογχικό αυλό.

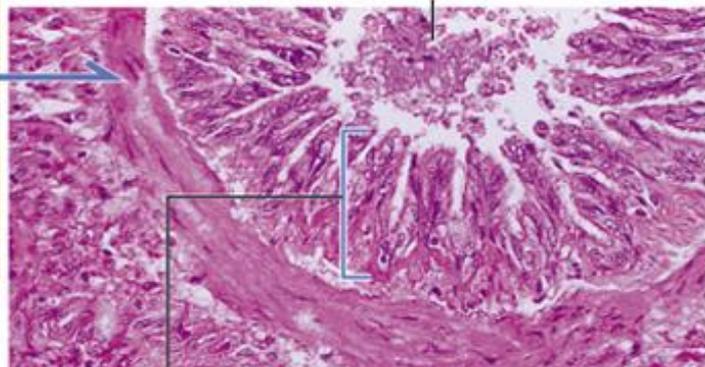


Σύσπαση των λείων μυών



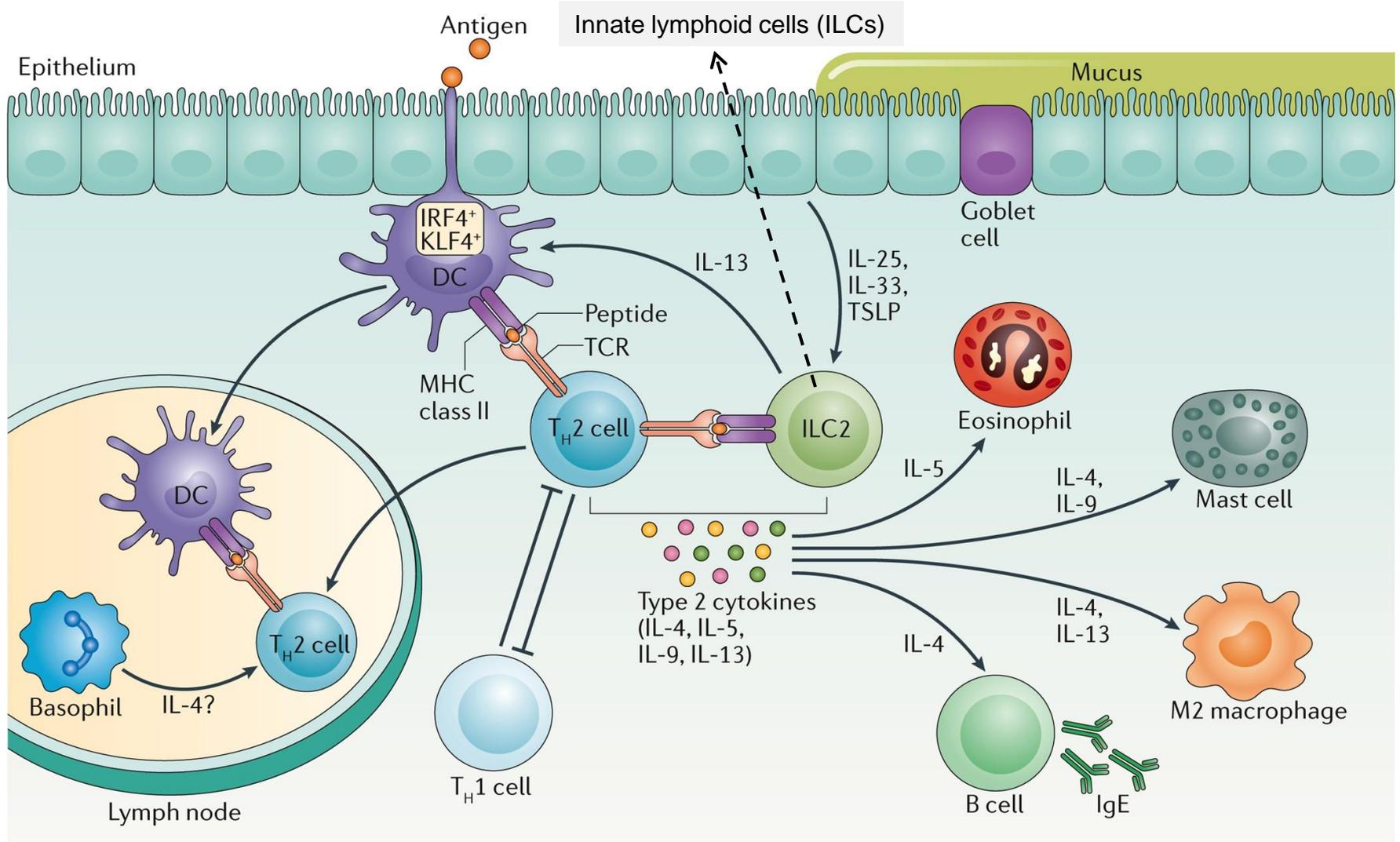
Σπλαγγχνικός υπεζωκότας

Ο αυλός του βρογχιολίου καταλαμβάνεται από βύσματα παχιάς βλέννης



Μακροφωτογραφία φωτεινολογική μακροσκοπικού επιπέδου. Δομή: J. Pridmore, A. Coler, M. S. Lewis, M. W. 2000.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ: Επίκτητη ανοσία



Βροχιόλια

Χαρακτηριστικά:

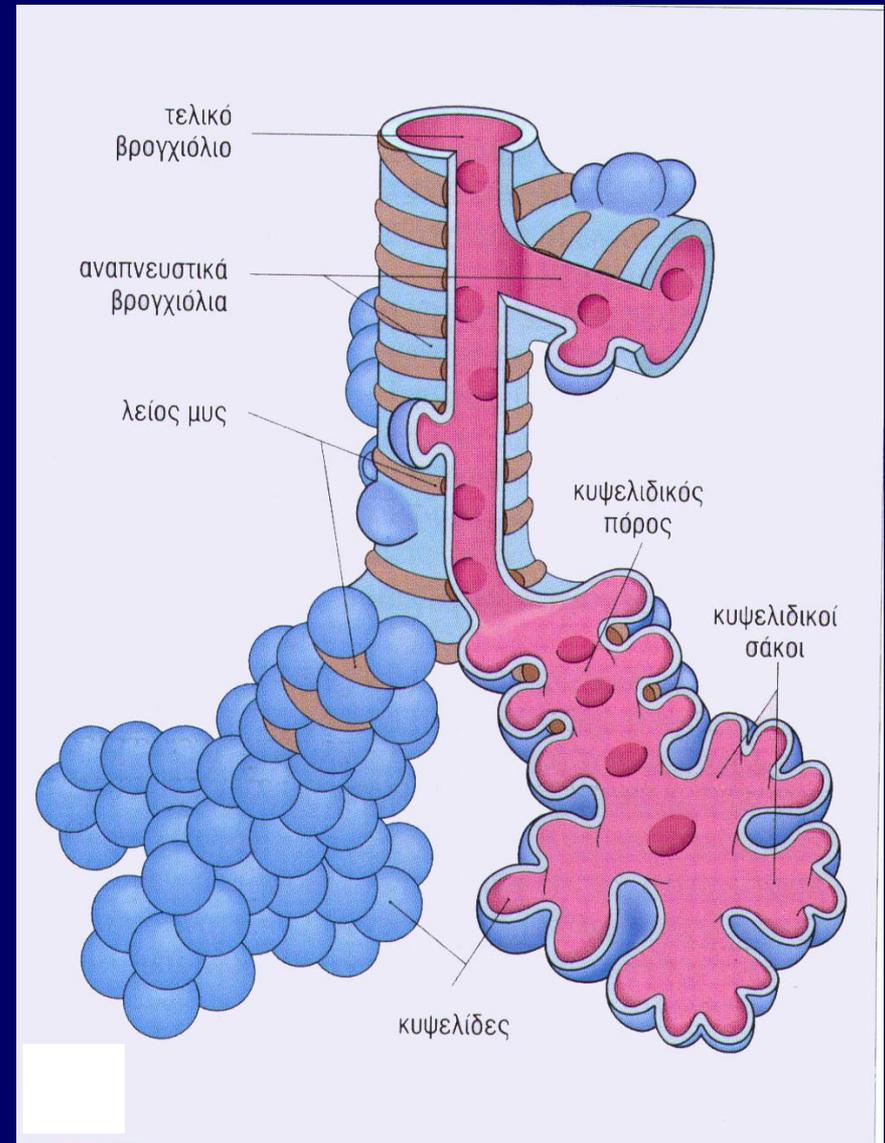
Δεν διαθέτουν χόνδρο

Επενδύονται από μονόστιβο κροσσωτό κυλινδρικό → κυβικό επιθήλιο (+ Clara cells)

Περιστασιακή παρουσία καλυκοειδών

Μικρός αριθμός νευροενδοκρινικών κυττάρων (σχημ. Νευροεπιθηλιακά σωματίδια)

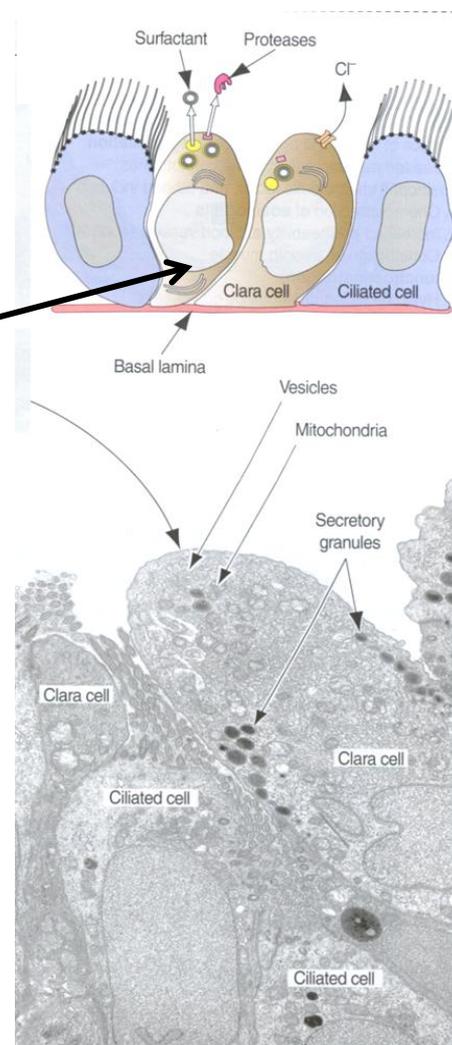
Δεν υπάρχουν οροβλεννώδεις αδένες



Βροχιόλια



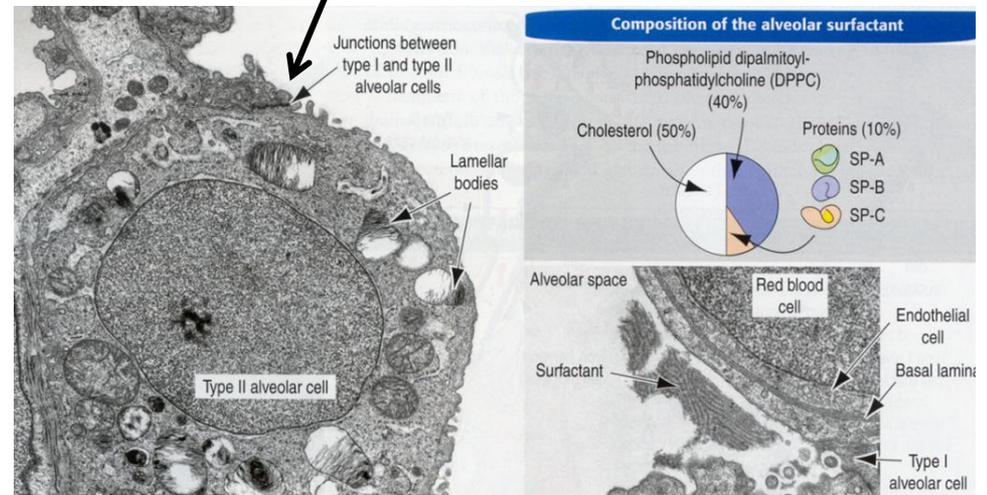
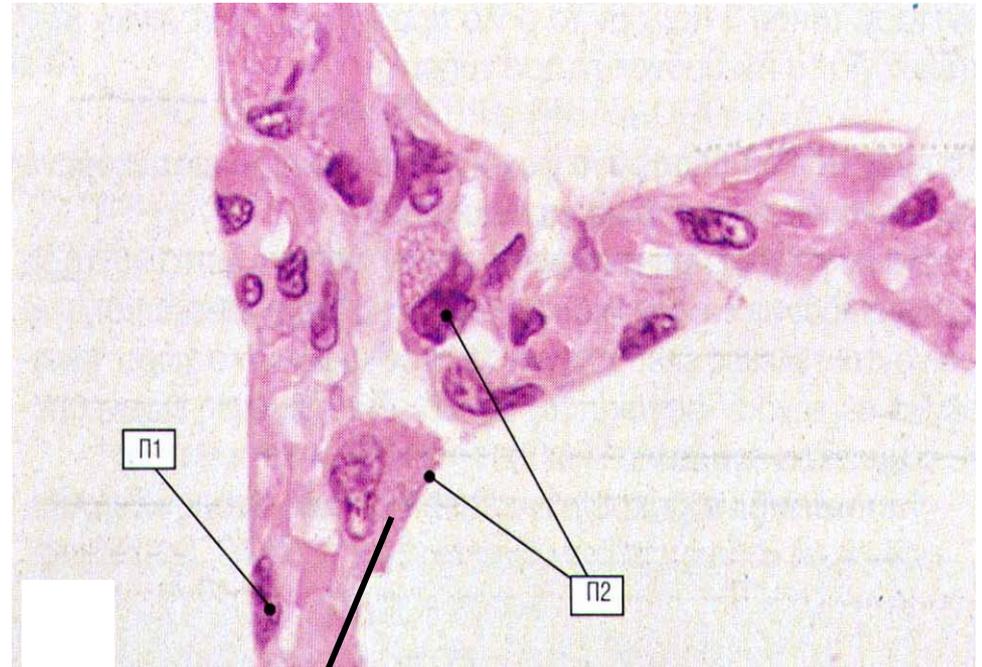
Λείος μυϊκός ιστός



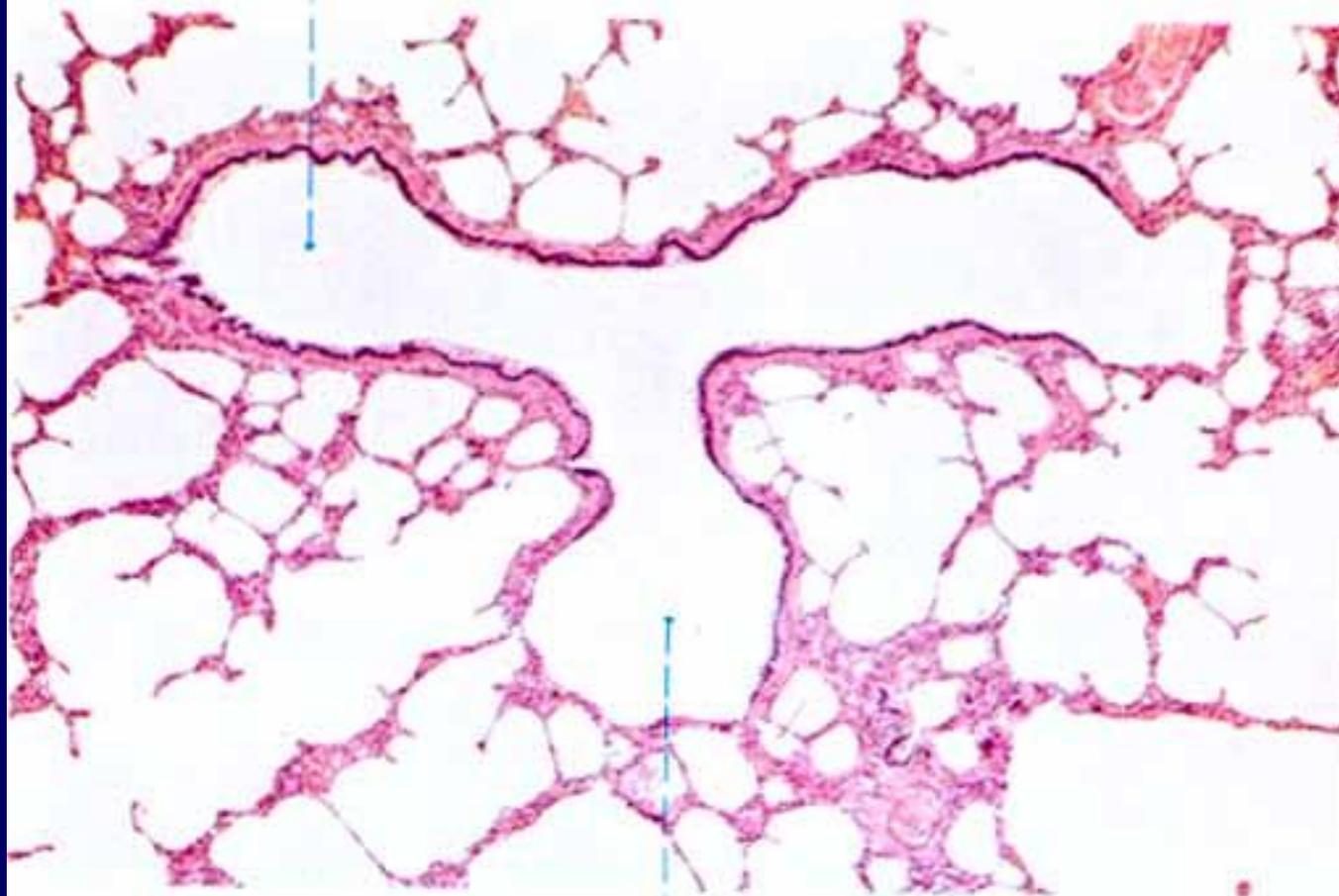
Β. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΟΔΟΣ

1. Αναπνευστικά βρογχιόλια
(κυβοειδές επιθήλιο)
2. Κυψελιδικοί πόροι
3. Κυψελιδικοί σάκοι → Κυψελίδες
(πνευμονοκύτταρα 1 και 2)

↓
90%
επιφάνειας
40% κυττάρων

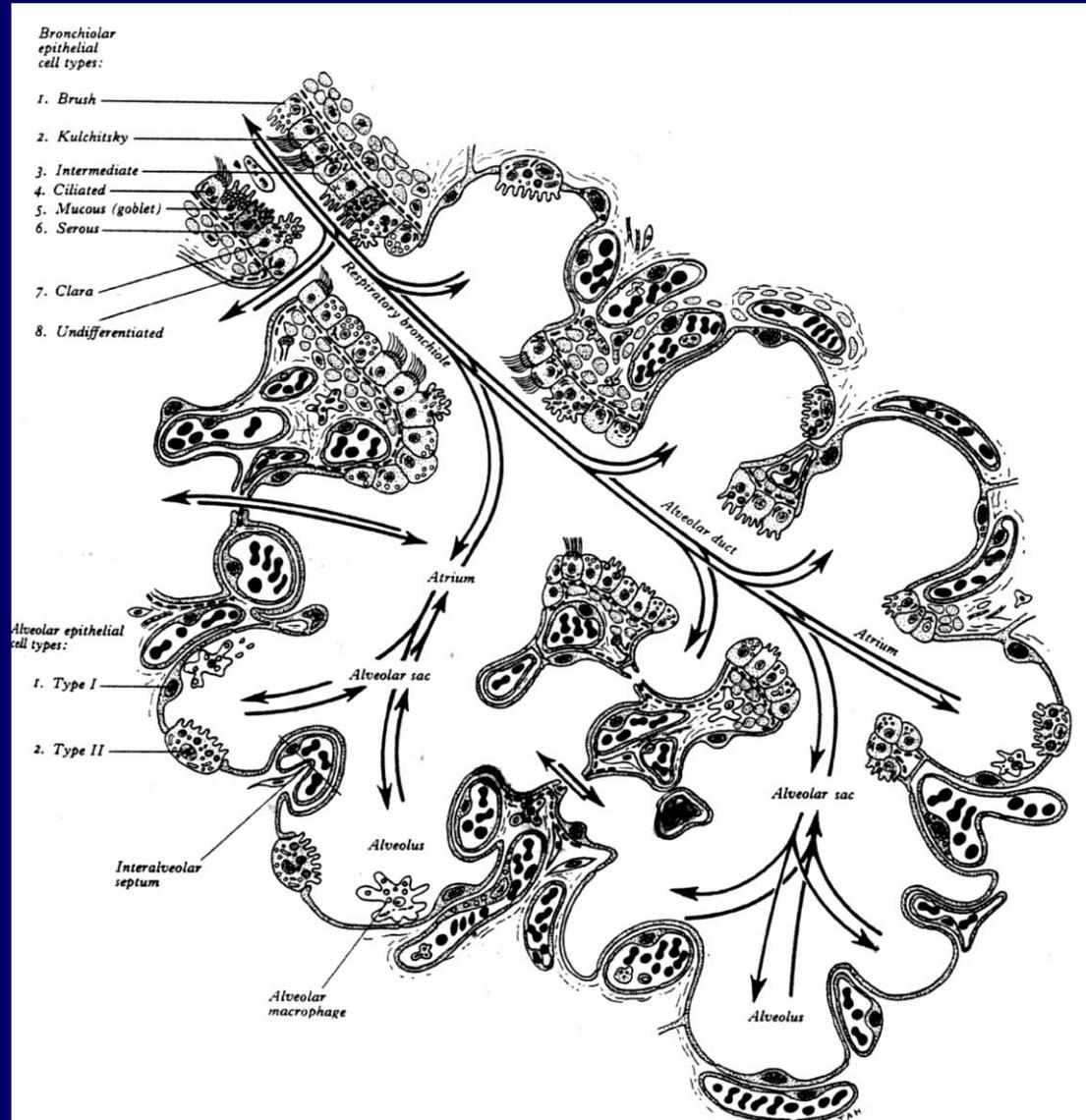


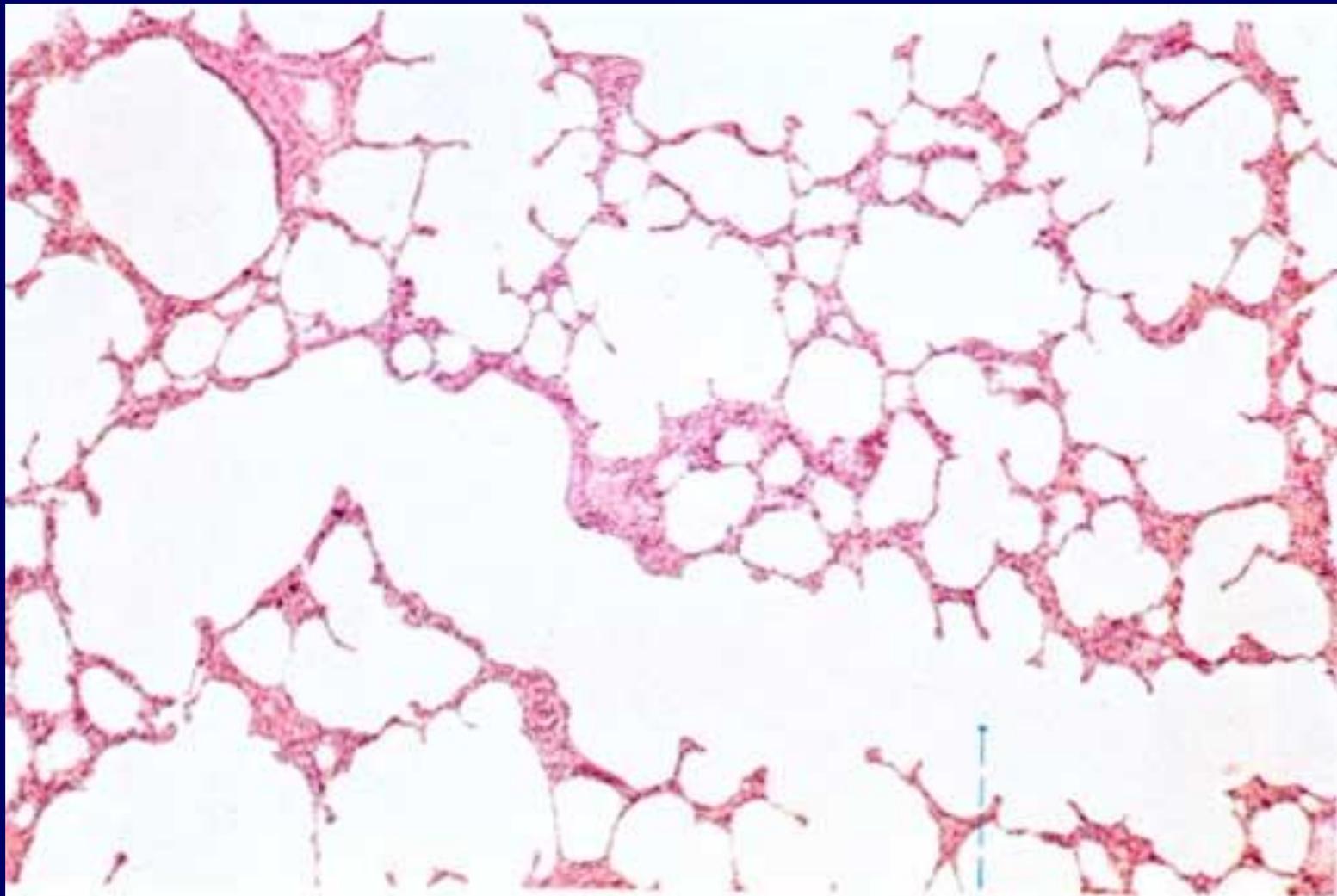
Τελικό βρογχιόλιο



Αναπνευστικό βρογχιόλιο

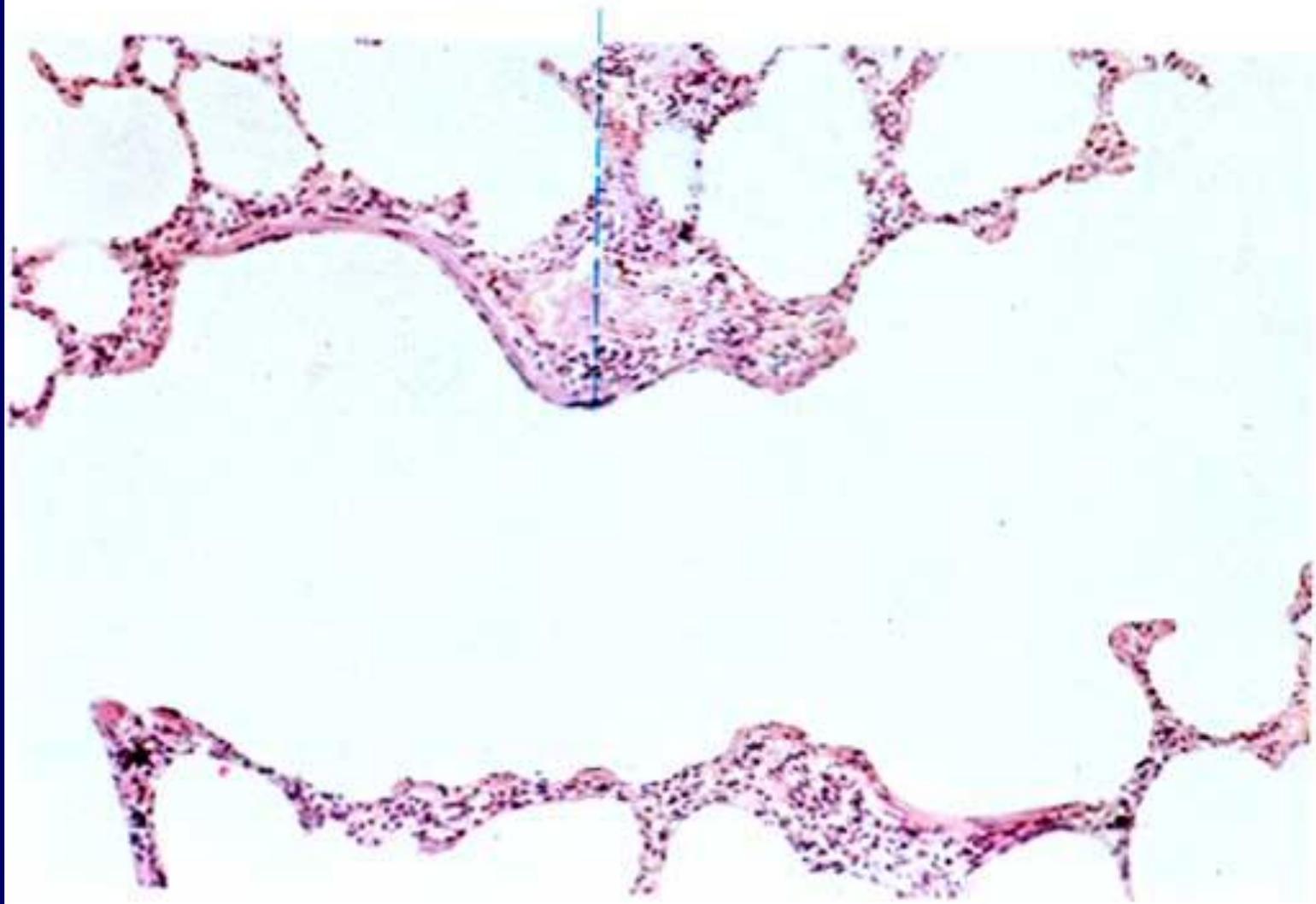
Τα κύτταρα του βρογχιολικού και κυψελιδικού επιθηλίου



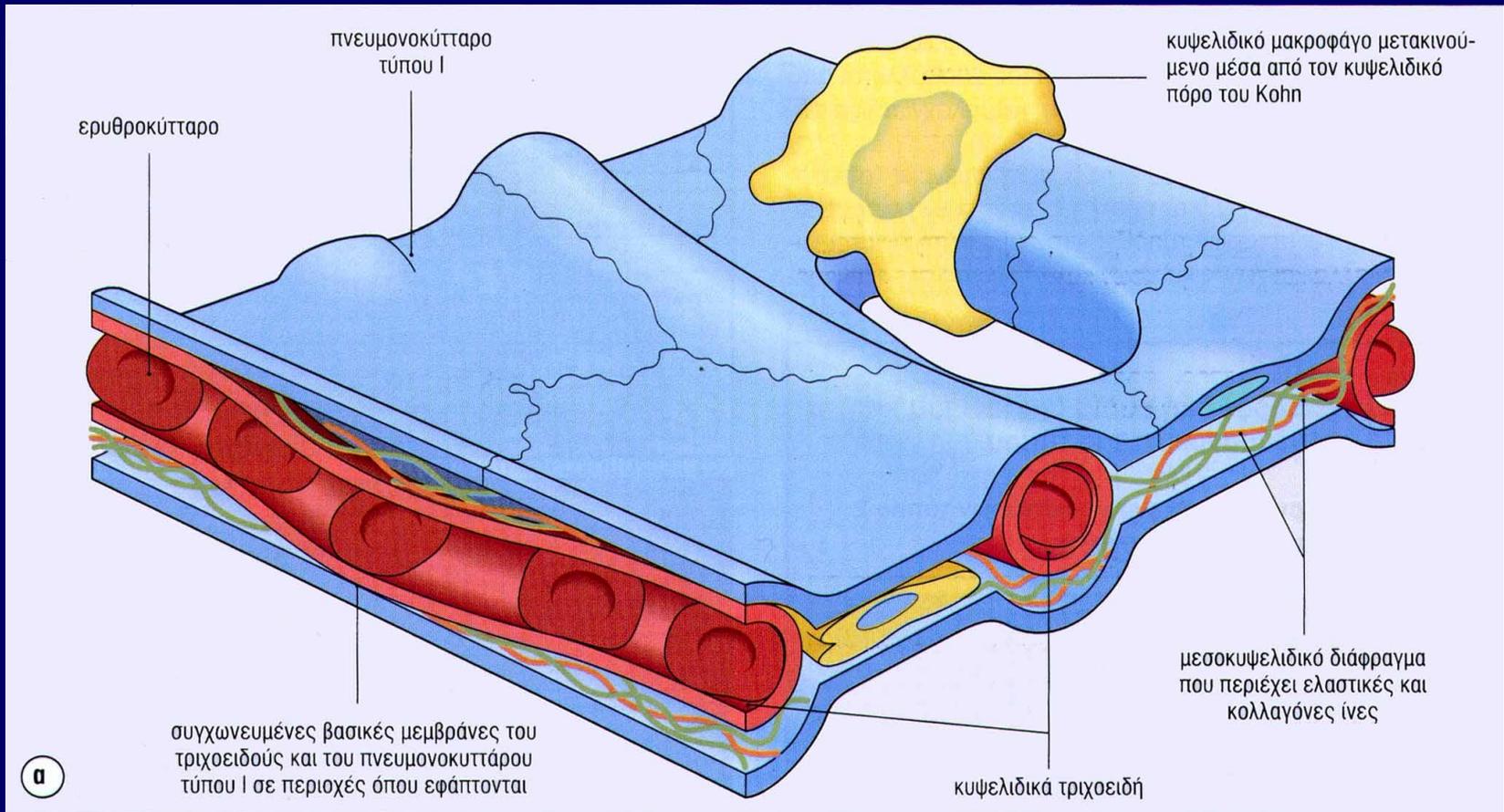


Κυψελιδικός πόρος

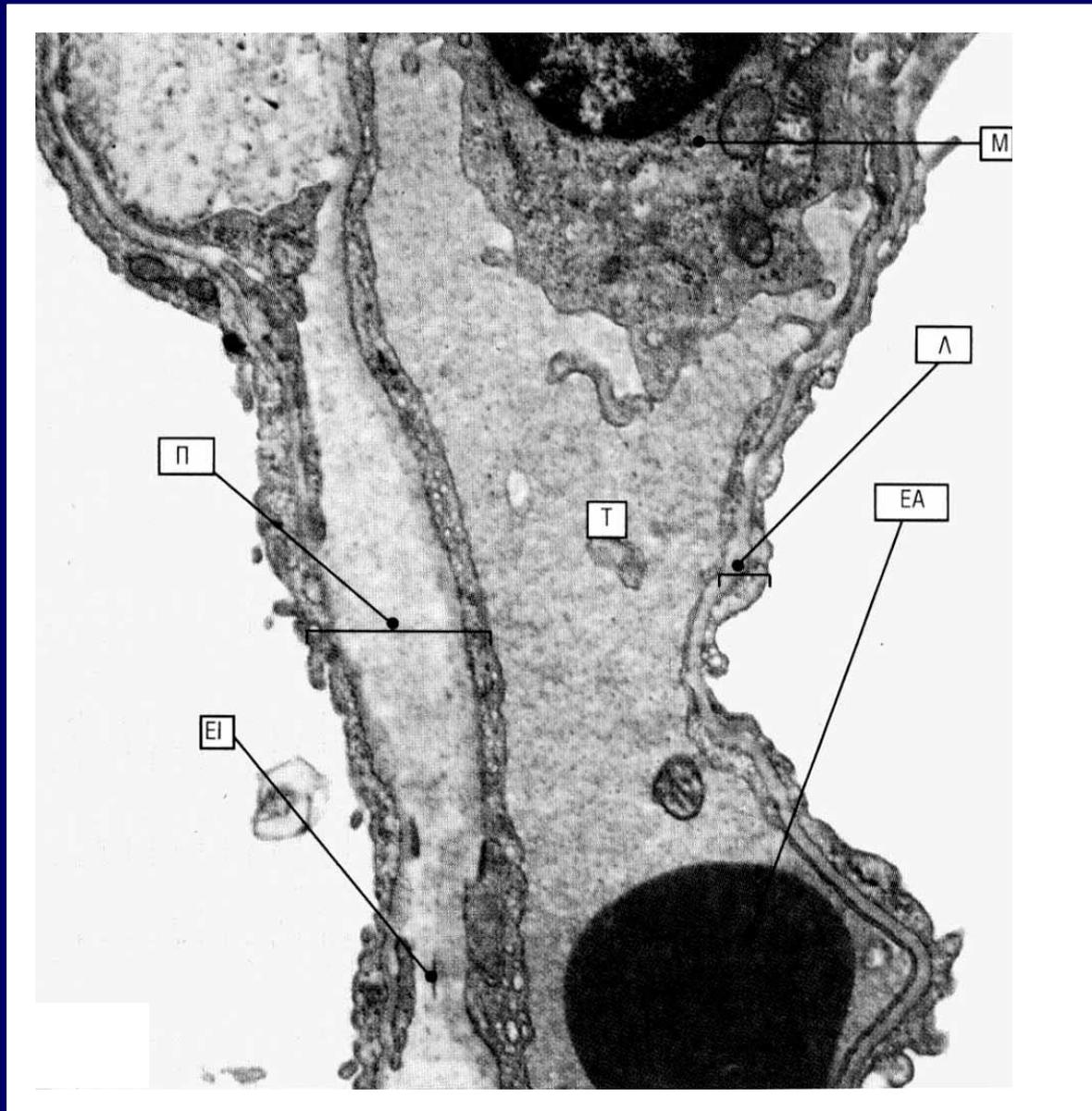
Υπολείμματα επιθηλίου



ΚΥΨΕΛΙΔΕΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ

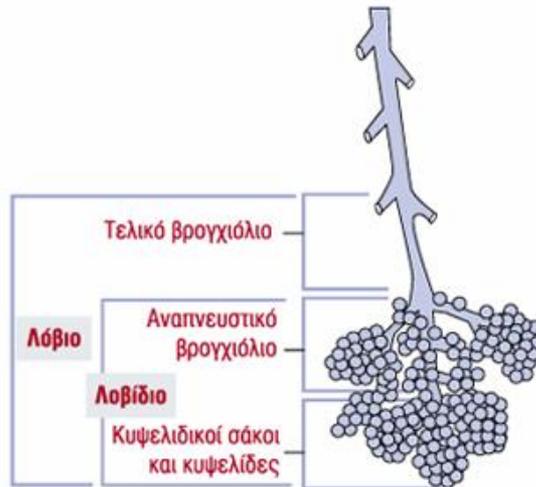


ΚΥΨΕΛΙΔΕΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ - ΗΜ



ΕΜΦΥΣΗΜΑ (I)

Οργάνωση του φυσιολογικού πνευμονικού λόβιου και του πνευμονικού λοβίδιου



Κεντρολοβιώδες εμφύσημα



Πανλοβιώδες εμφύσημα



Κεντρολοβιώδες εμφύσημα

Διατεταμένα αναπνευστικά βρογχιόλια στην κορυφή του αναπνευστικού λοβίδιου, περιβαλλόμενα από διατεταμένους κυψελιδικούς πόρους και κυψελίδες. Αυτή η μορφή του εμφύσηματος συναντάται στους καπνιστές.

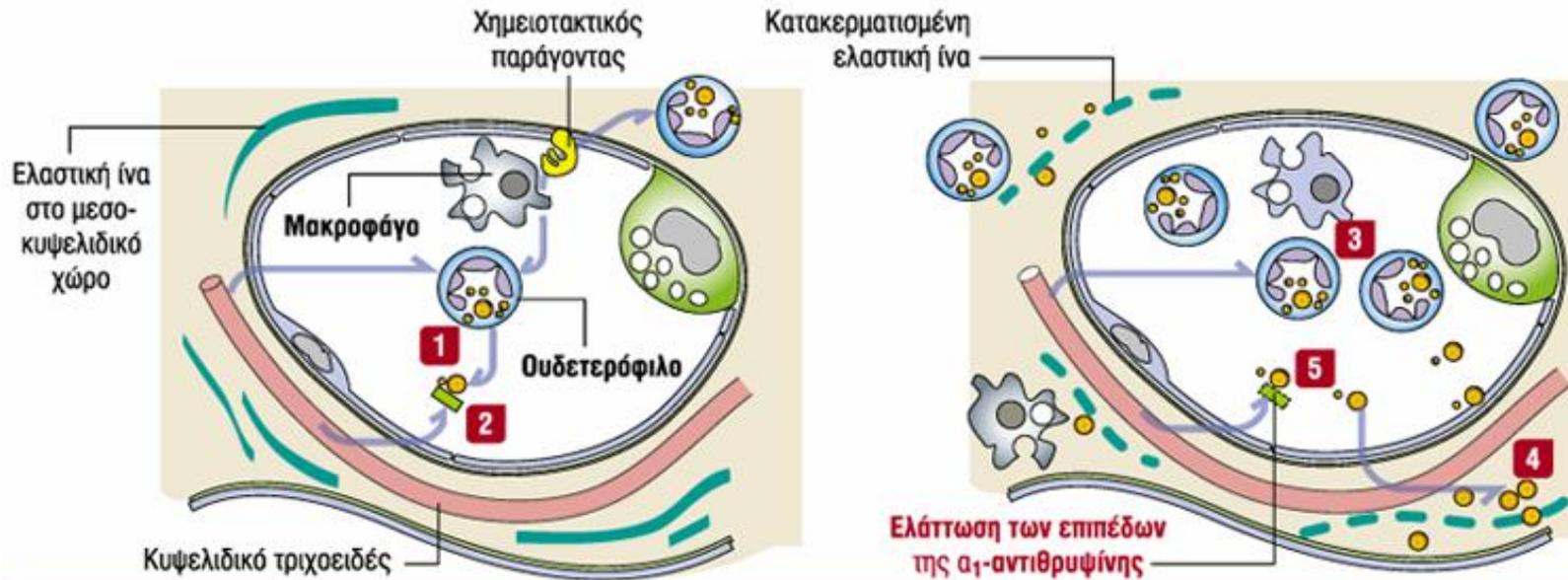


Πανλοβιώδες εμφύσημα

Λεπτοτοιχωματικοί αεροφόροι χώροι ποικίλου μεγέθους παρατηρούνται σε ολόκληρο το αναπνευστικό λοβίδιο. Τα όρια των κυψελίδων, των κυψελιδικών πόρων και των αναπνευστικών βρογχολίων εξαφανίζονται, εξαιτίας της συγχώνευσής τους μετά την καταστροφή του ελαστικού τους τοιχώματος. Αυτή η μορφή του εμφύσηματος είναι συχνή σε άτομα με ανεπάρκεια α₁-αντιθρυψίνης.



ΕΜΦΥΣΗΜΑ (II)



Παθογένεση του εμφυσήματος

Ένα ερέθισμα (π.χ. κάπνισμα) αυξάνει τον αριθμό των μακροφάγων, που εκκρίνουν **χημειοτακτικούς** παράγοντες για τα ουδετερόφιλα. Τα ουδετερόφιλα συσσωρεύονται στον κυψελιδικό αυλό και στο διάμεσο ιστό.

1 Τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν **ελαστάση** στον κυψελιδικό αυλό.

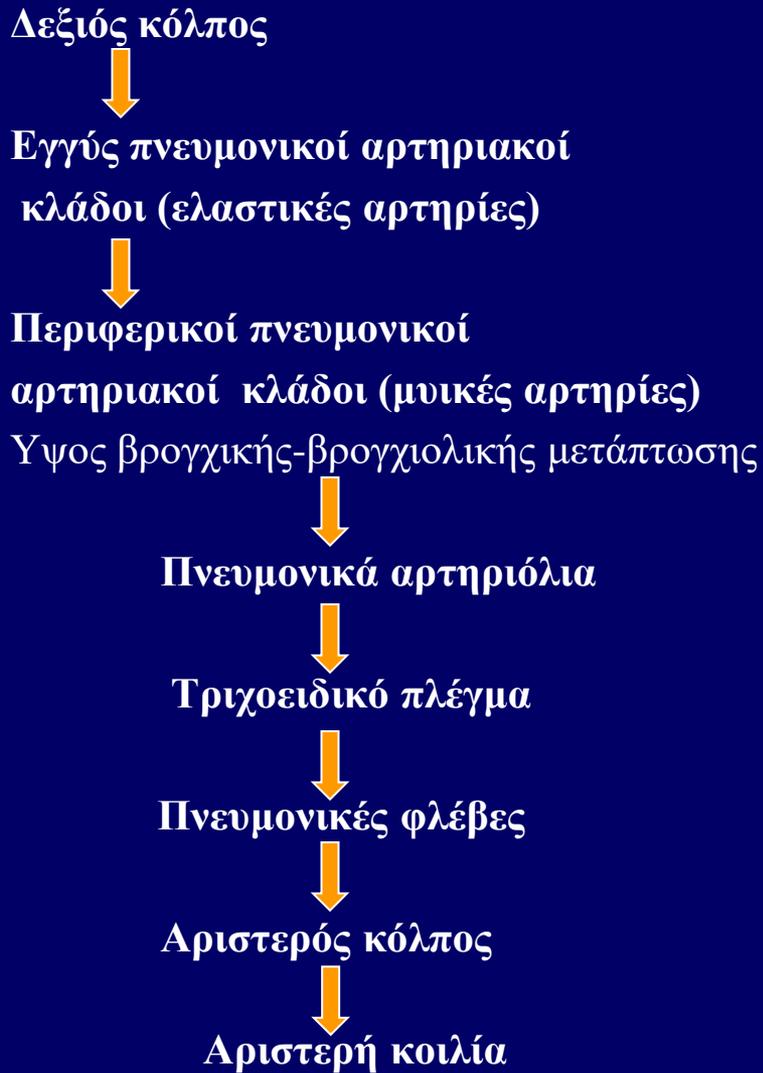
2 Η **α₁-αντιθρυψίνη** του ορού εξουδετερώνει την ελαστάση και εμποδίζει την καταστροφική της δράση πάνω στο κυψελιδικό τοίχωμα.

3 Ένα επίμονο ερέθισμα συνεχίζει να αυξάνει τον αριθμό των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων στον κυψελιδικό αυλό και στο διάμεσο ιστό.

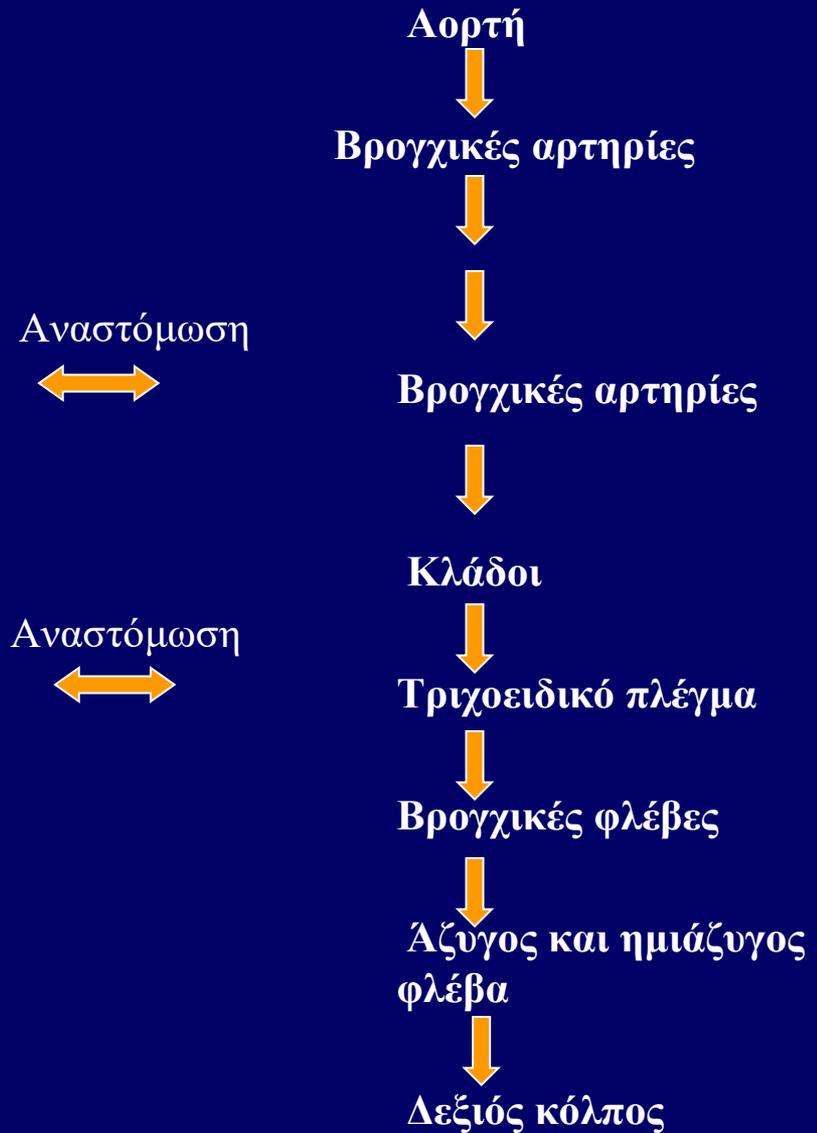
4 Τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν ελαστάση στον κυψελιδικό αυλό και στο μεσοκυψελιδικό χώρο.

5 Τα επίπεδα της **α₁-αντιθρυψίνης** στον ορό **ελαττώνονται** και η ελαστάση αρχίζει την καταστροφή των ελαστικών ινών, οδηγώντας στην ανάπτυξη του εμφυσήματος. **Οι καταστραμμένες ελαστικές ίνες δεν επανασυσπειρώνονται μετά τη διάτασή τους.**

Γ. ΑΓΓΕΙΩΣΗ-ΠΝΕΥΜΟΝΑ



ΥΠΑΡΧΕΙ ΛΑΘΟΣ ΚΑΙ ΠΟΥ?



ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ (εγγύς τμήμα: ελαστικού τύπου)

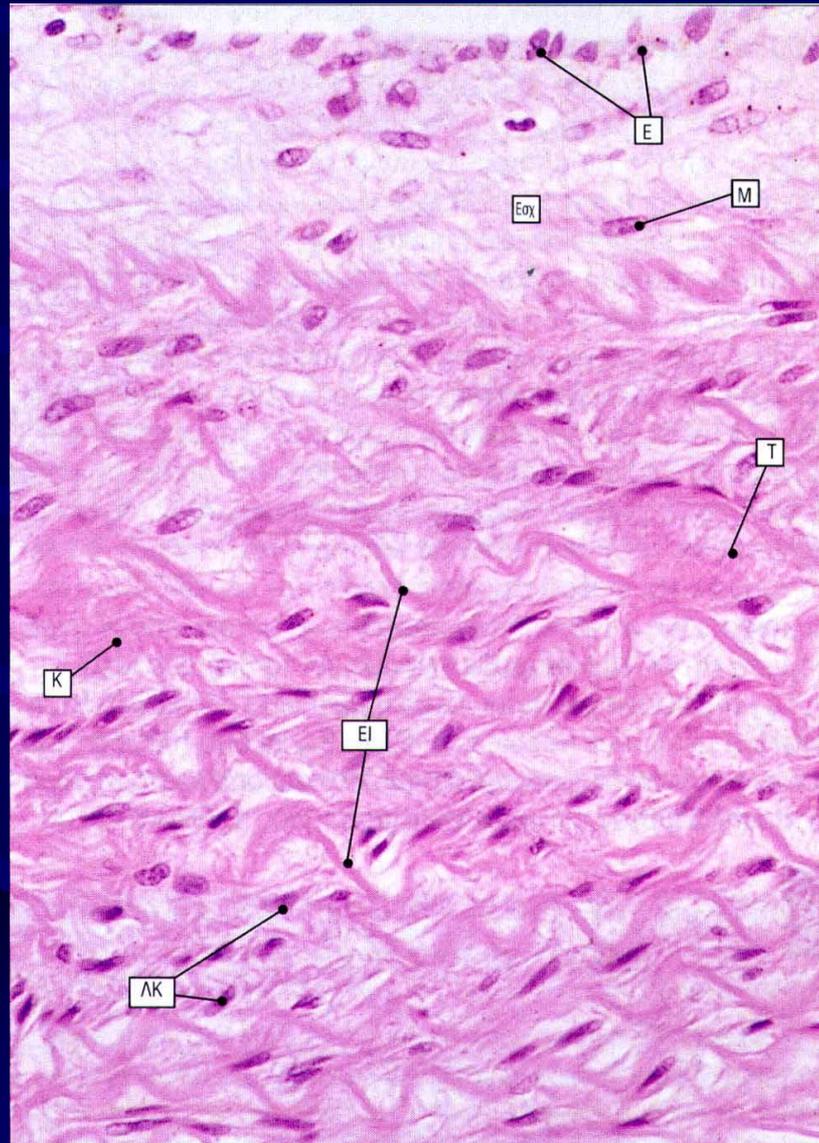
E: ενδοθήλιο

Εσχ: έσω χιτώνας

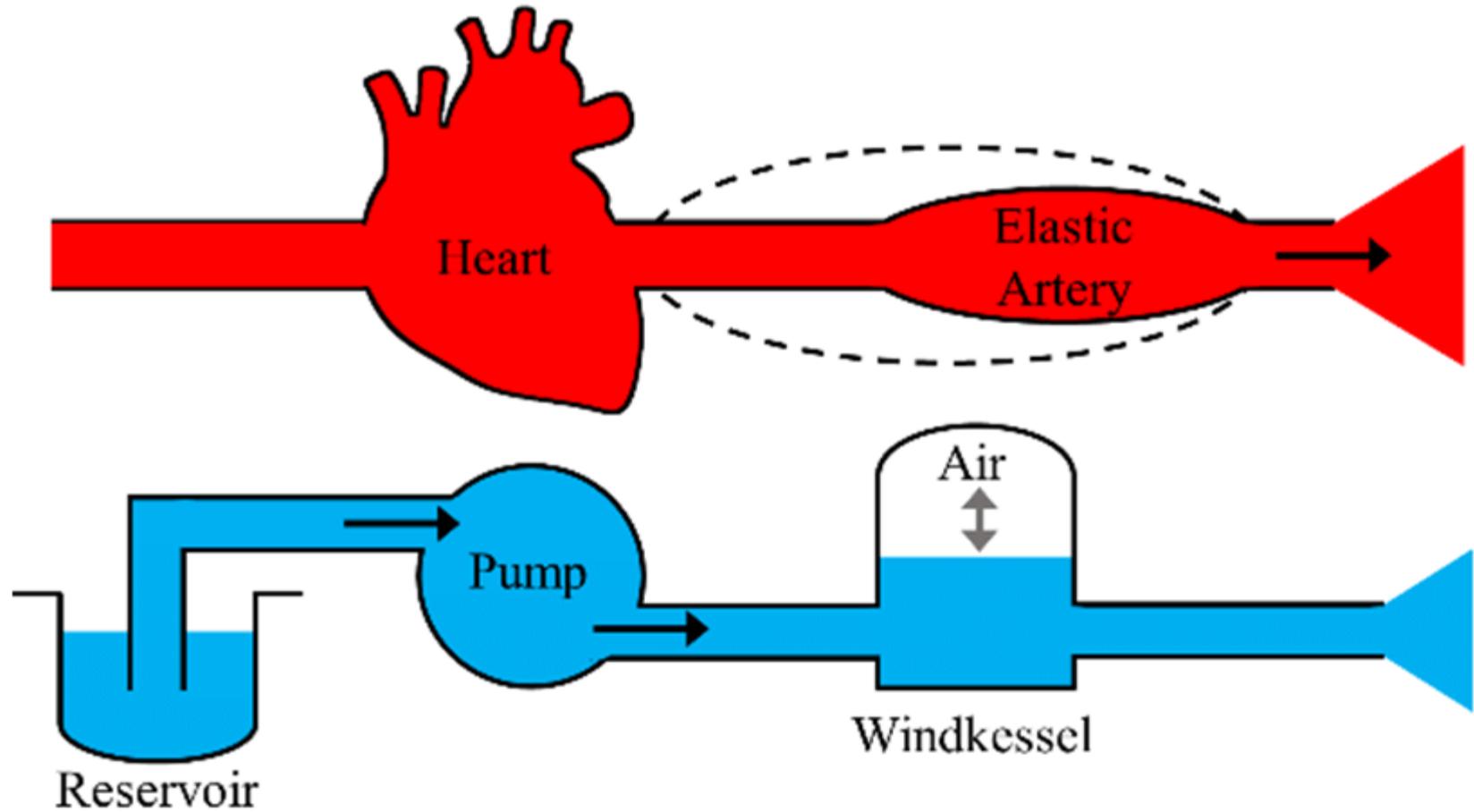
M: μυοϊνοβλάστες

Μέσο χιτώνα >

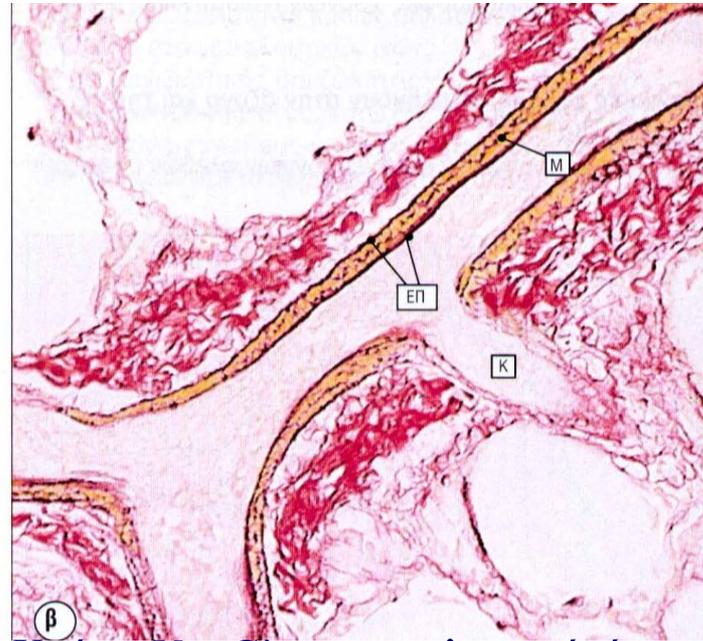
EI: πέταλα ελαστικών
ινών (EI) που
εναλλάσσονται με λεία
μυϊκά κύτταρα (ΛΚ)
καθώς και κολλαγόνες
ίνες (Κ)



ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ WINDKESSEL

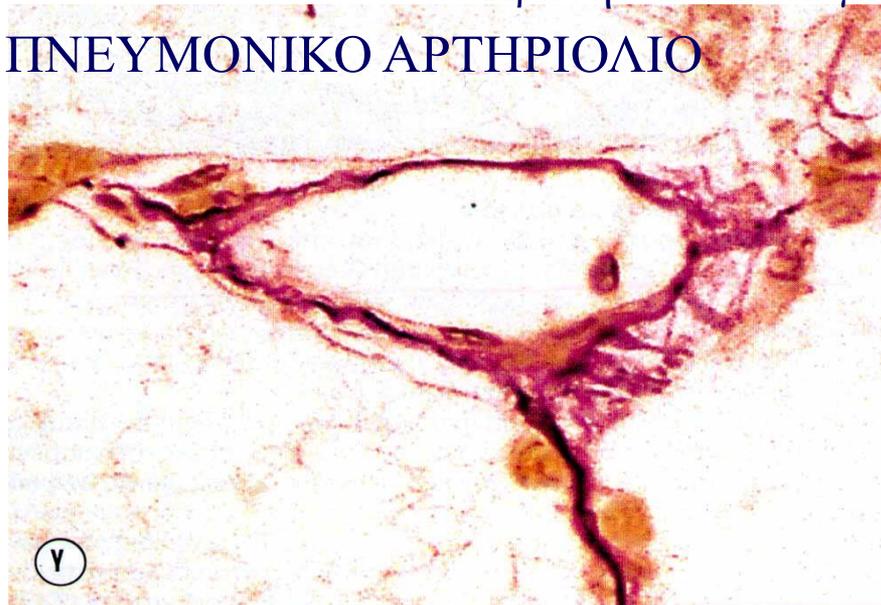


ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ (περιφερικό τμήμα: μυϊκού τύπου)

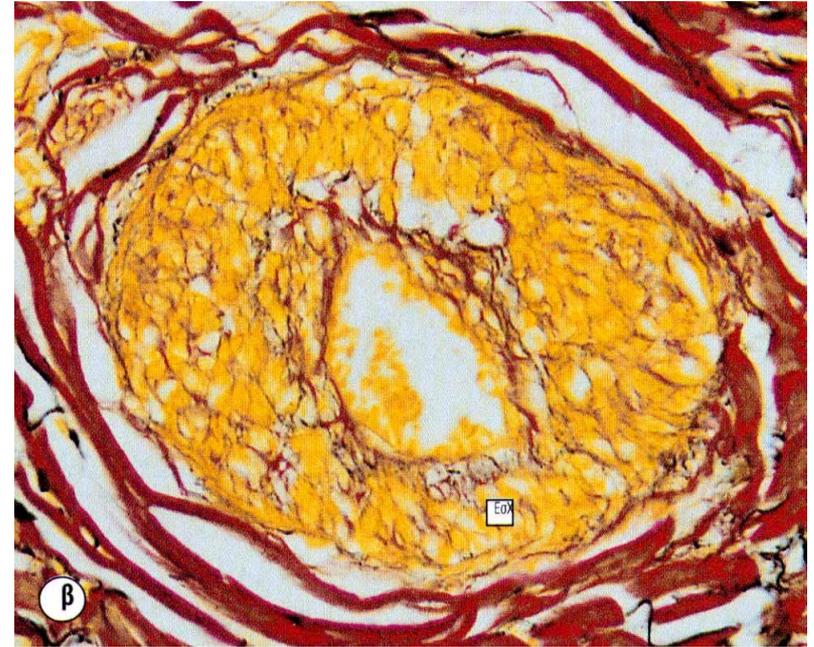
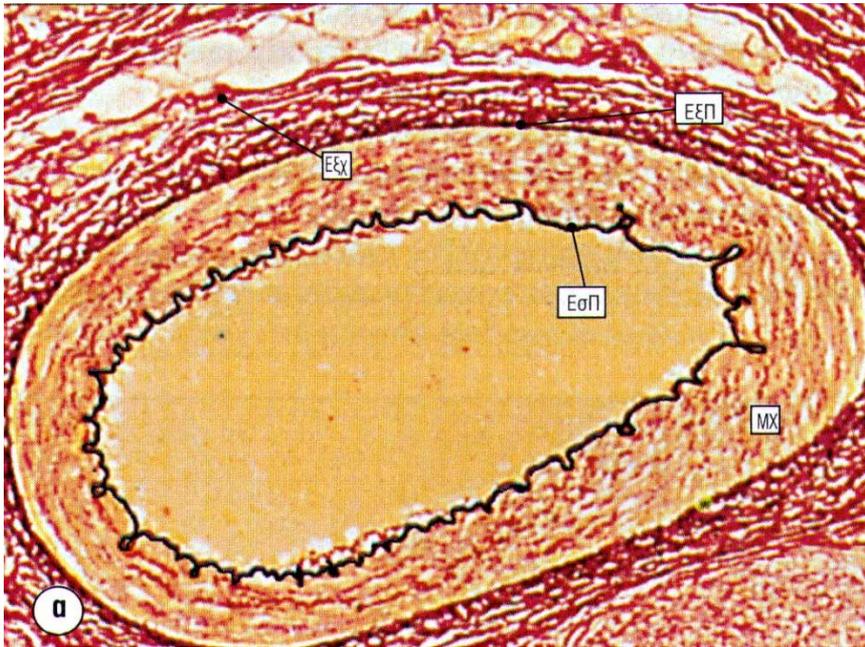


Χρώση Van Gieson για ελαστικές ίνες

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΑΡΤΗΡΙΟΛΙΟ

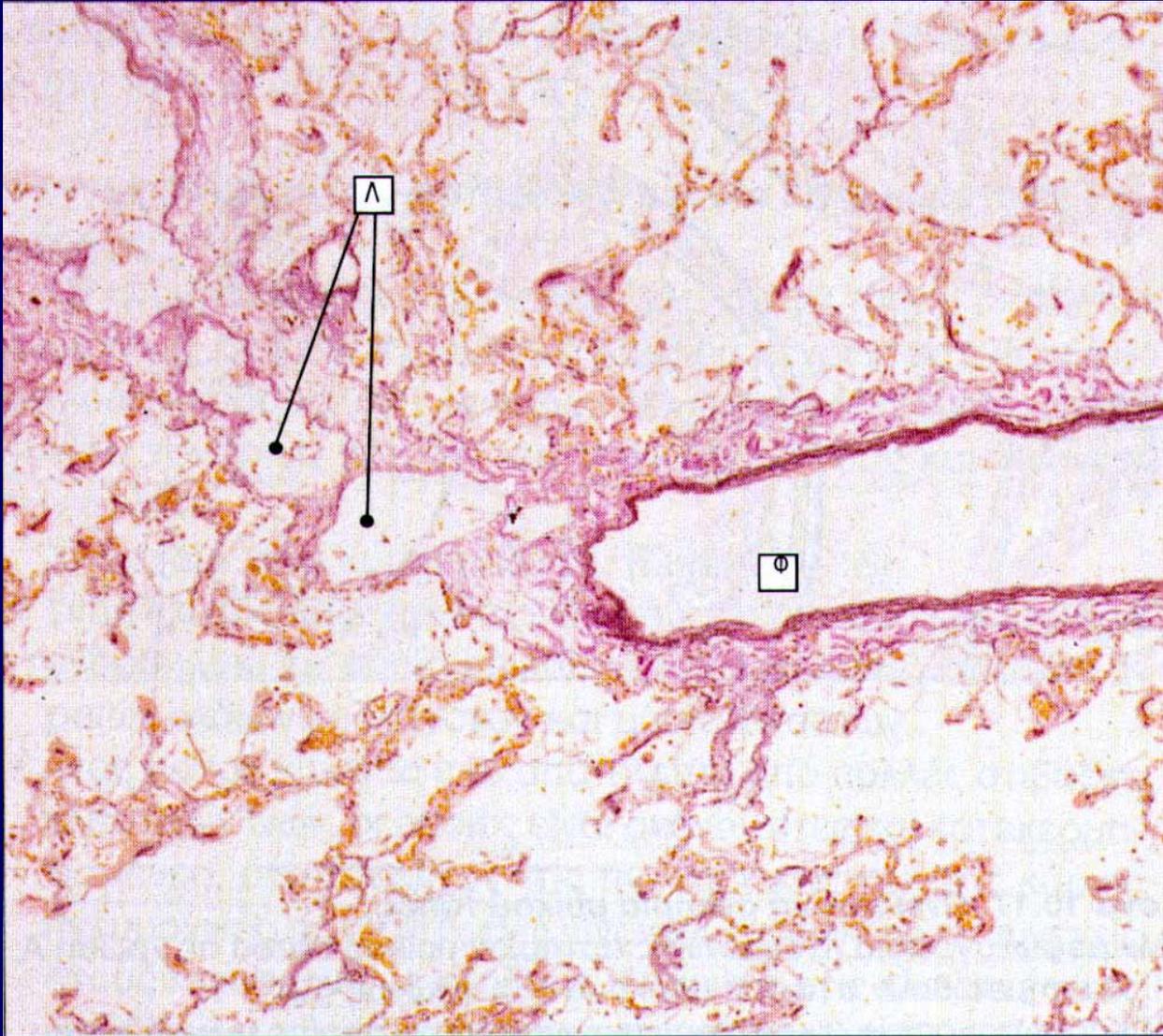


ΒΡΟΓΧΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ



Χρώση Van Gieson για ελαστικές ίνες

ΦΛΕΒΑ - ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΟ



Τα λεμφαγγεία αρχίζουν στο επίπεδο των αναπνευστικών βρογχιολίων

Δ. ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ

1. α. Υπεζωκότας σπλαγχνικός

β. Υπεζωκότας τοιχωματικός

2. Ιστολογικά (κοιλότητα → εσω)

α. Μεσοθηλιακά κύτταρα

β. Χαλαρό ινοκολλαγονώδη ιστό

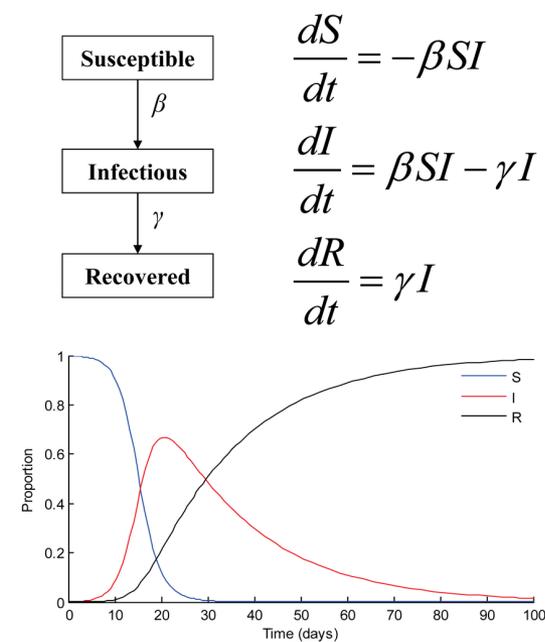
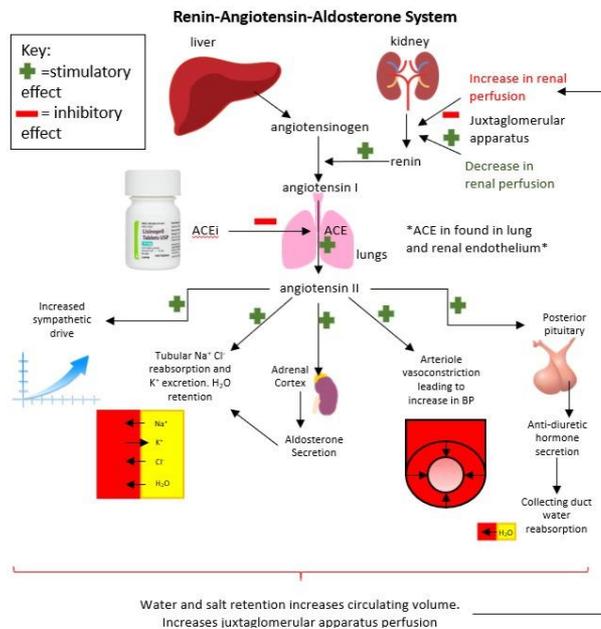
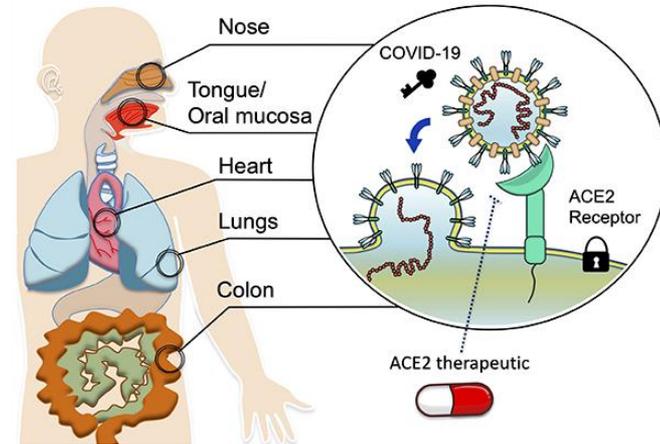
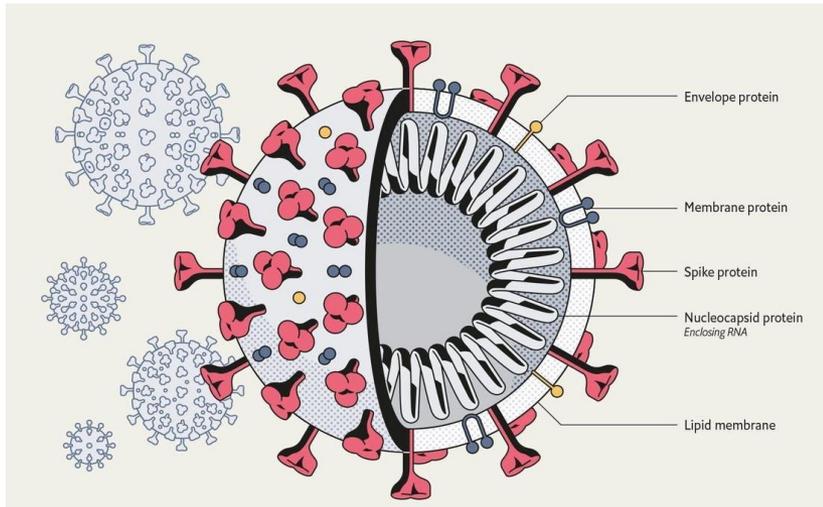
γ. Ακανόνιστη έξω ελαστική στιβάδα

δ. Διάμεση στιβάδα

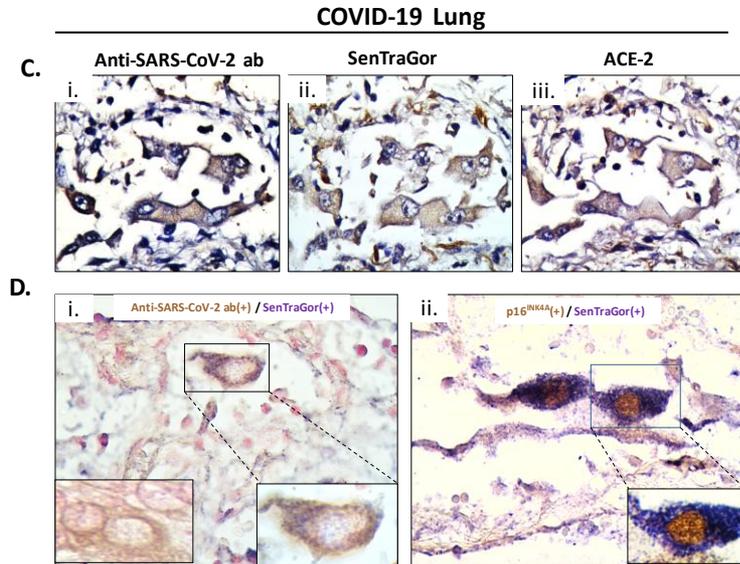
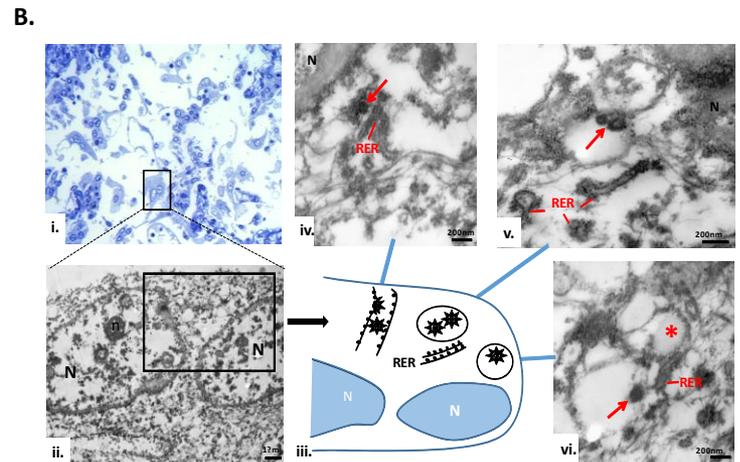
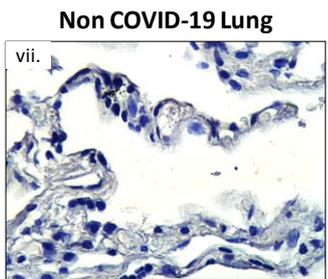
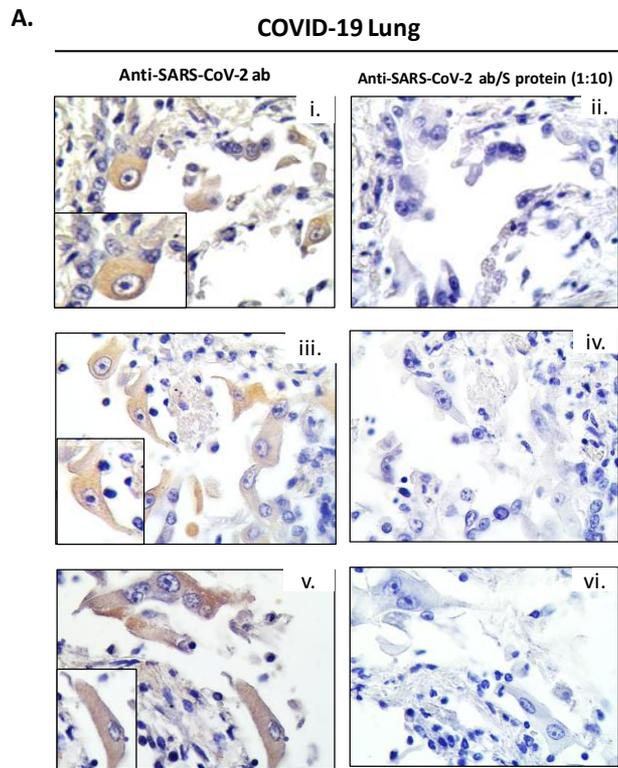
ε. Ασαφής έσω ελαστική στιβάδα



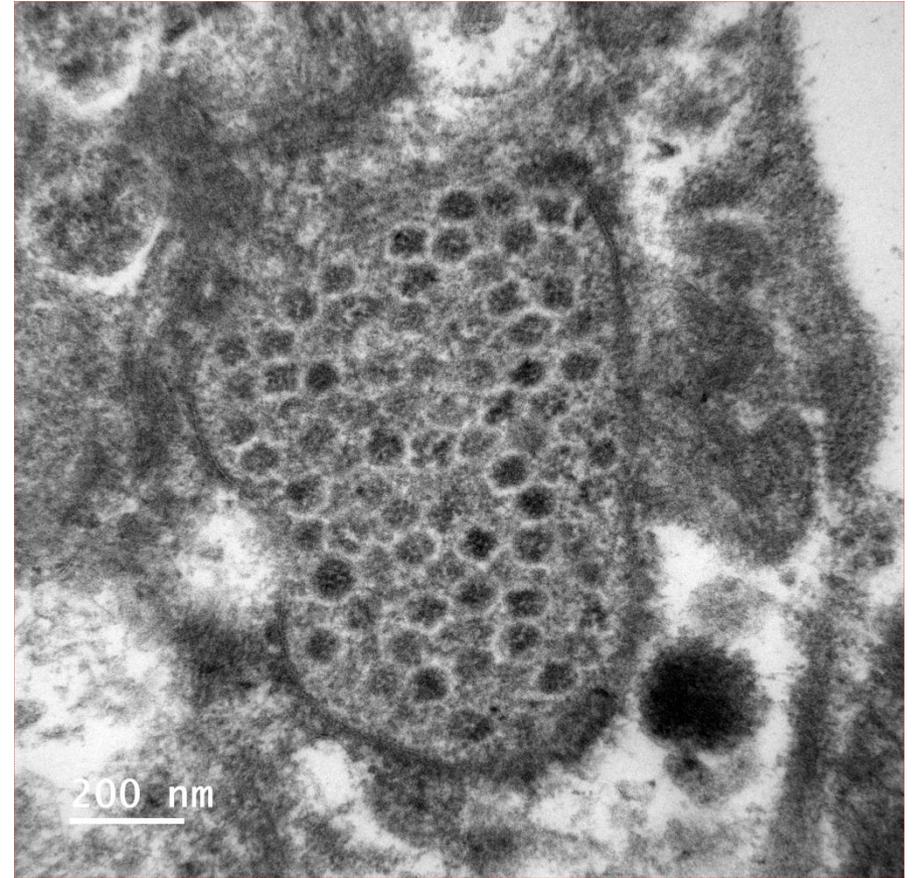
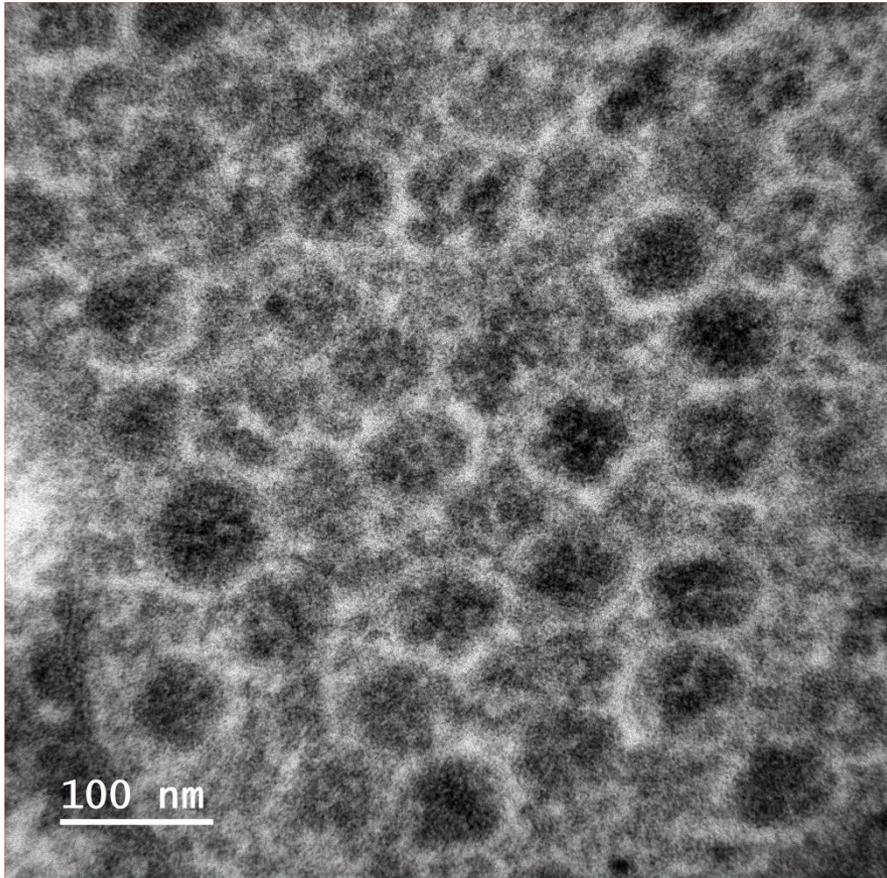
SARS-CoV-2 SIR MODEL



Ανίχνευση του ιού SARS-CoV-2 και της κυτταρικής γήρανσης σε ιστό πνεύμονα COVID-19 ασθενών (I)



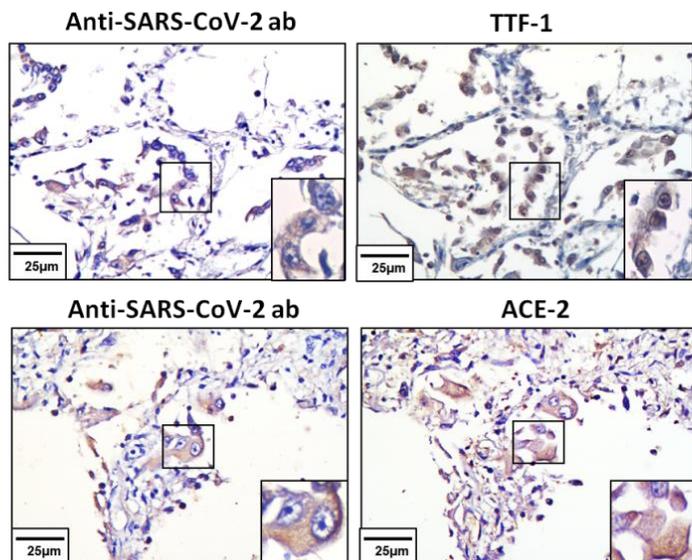
Ανίχνευση του ιού SARS-CoV-2 και της κυτταρικής γήρανσης σε ιστό πνεύμονα COVID-19 ασθενών (II)



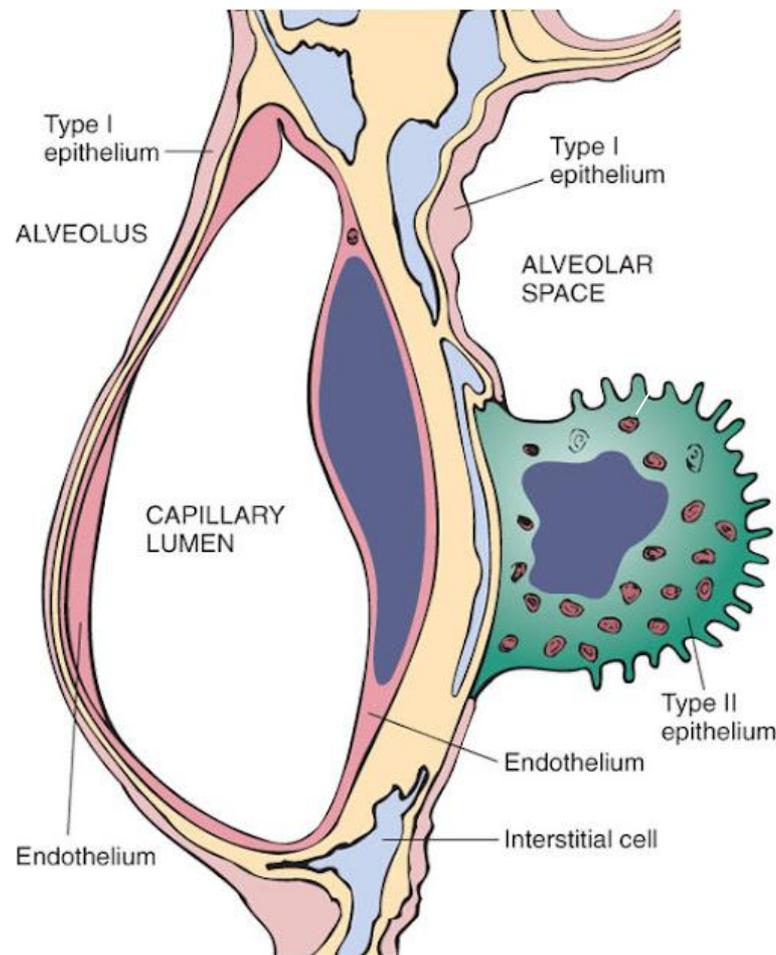
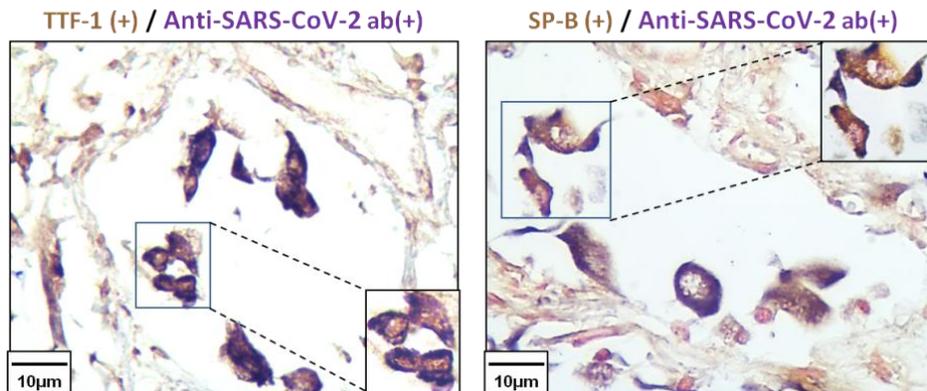
Τα SARS-CoV-2 θετικά κύτταρα είναι πνευμονοκύτταρα τύπου-II

COVID-19 Lung

1. Serial section analysis

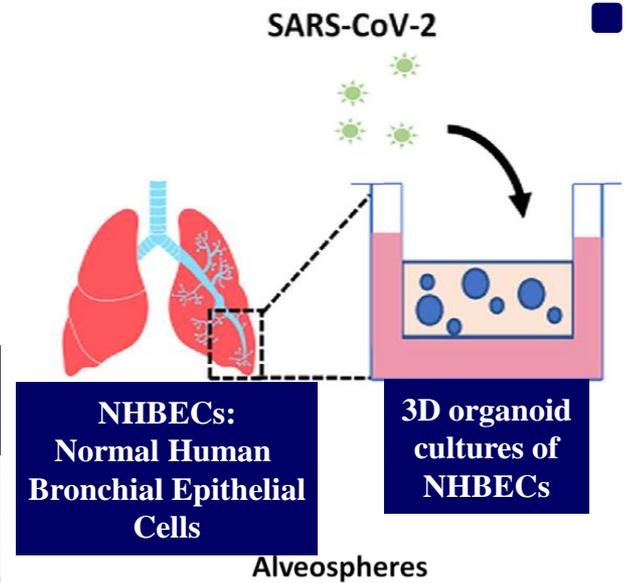
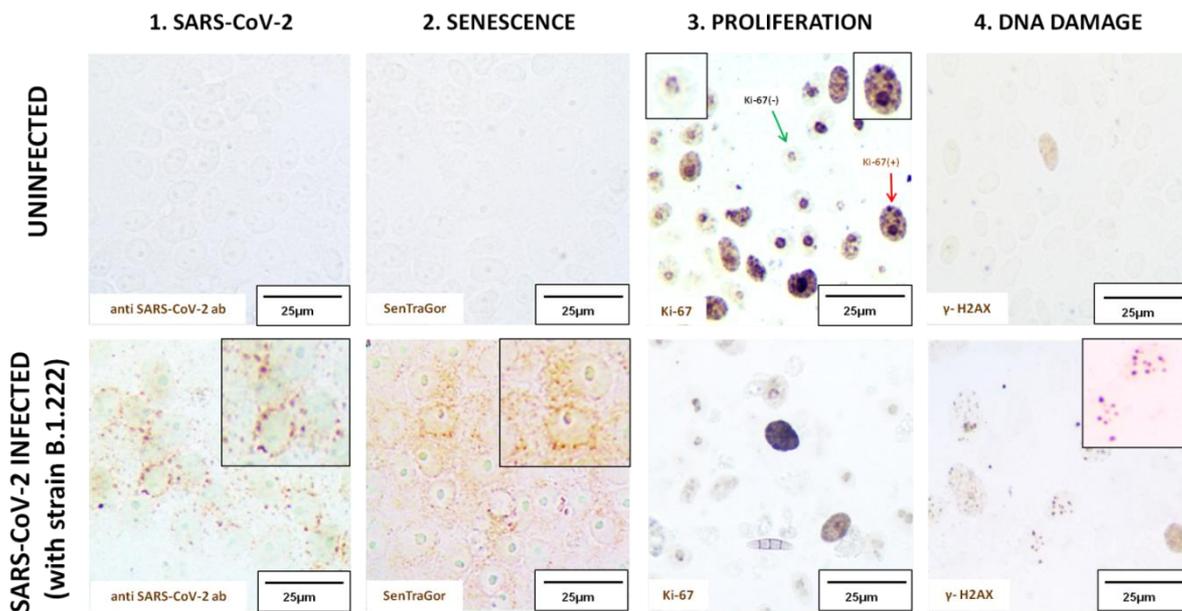


2. Double staining analysis

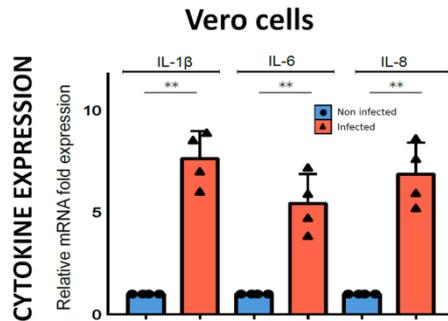


O SARS-CoV-2 προκαλεί κυτταρική γήρανση *in vitro*

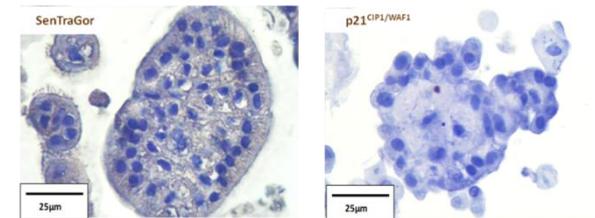
Vero cells



Alveospheres

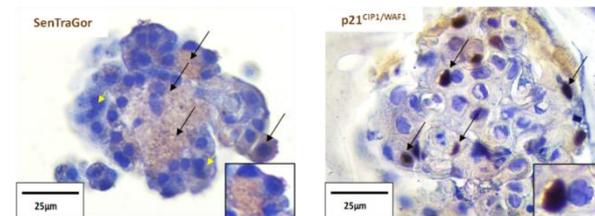


UNINFECTED

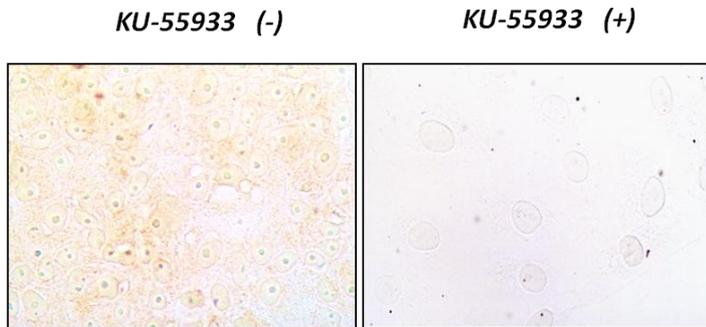


SENESENCE (+)

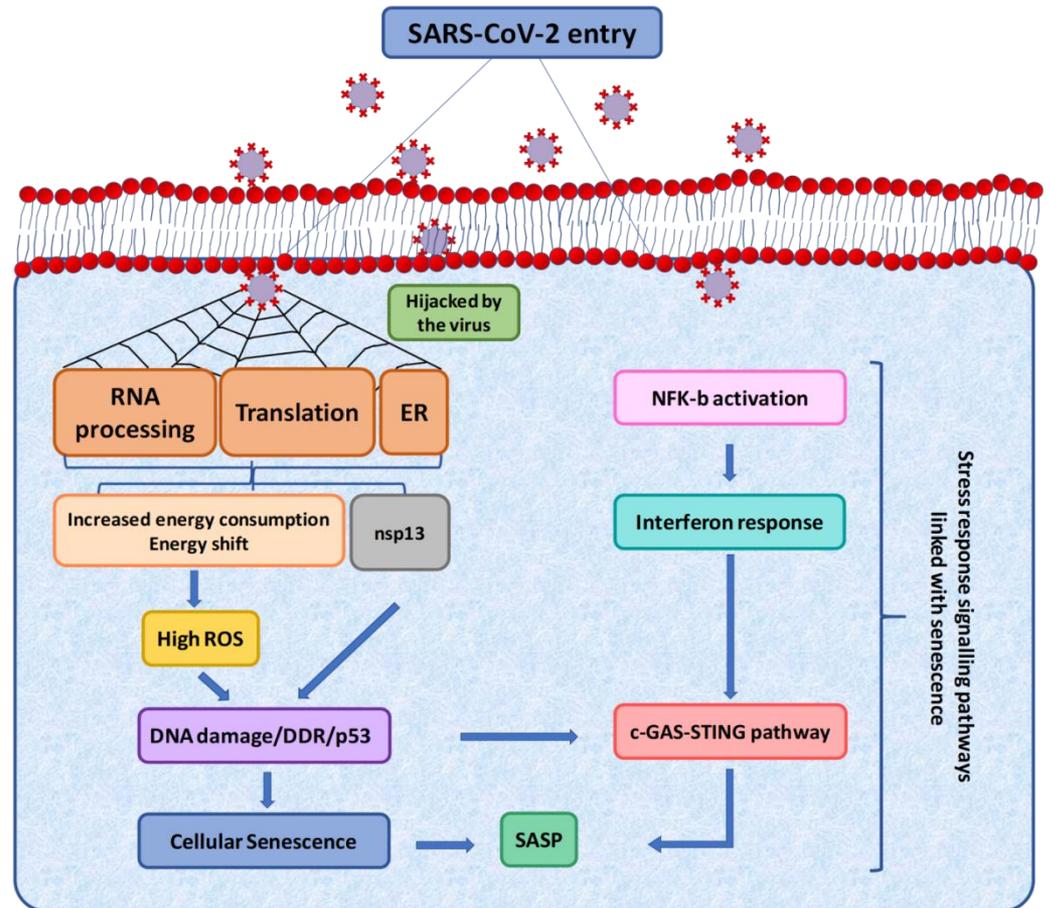
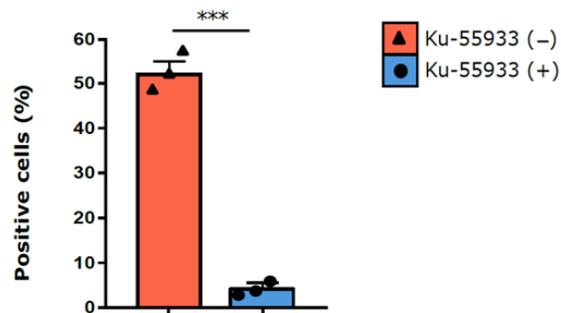
SARS-CoV-2 INFECTED



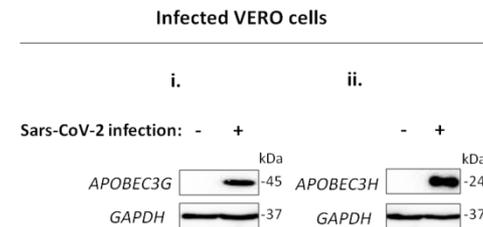
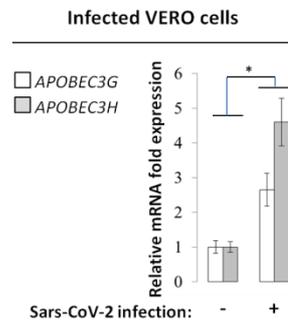
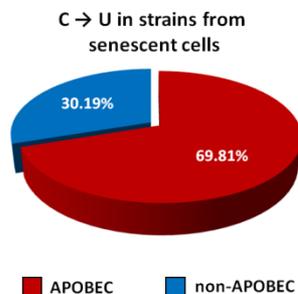
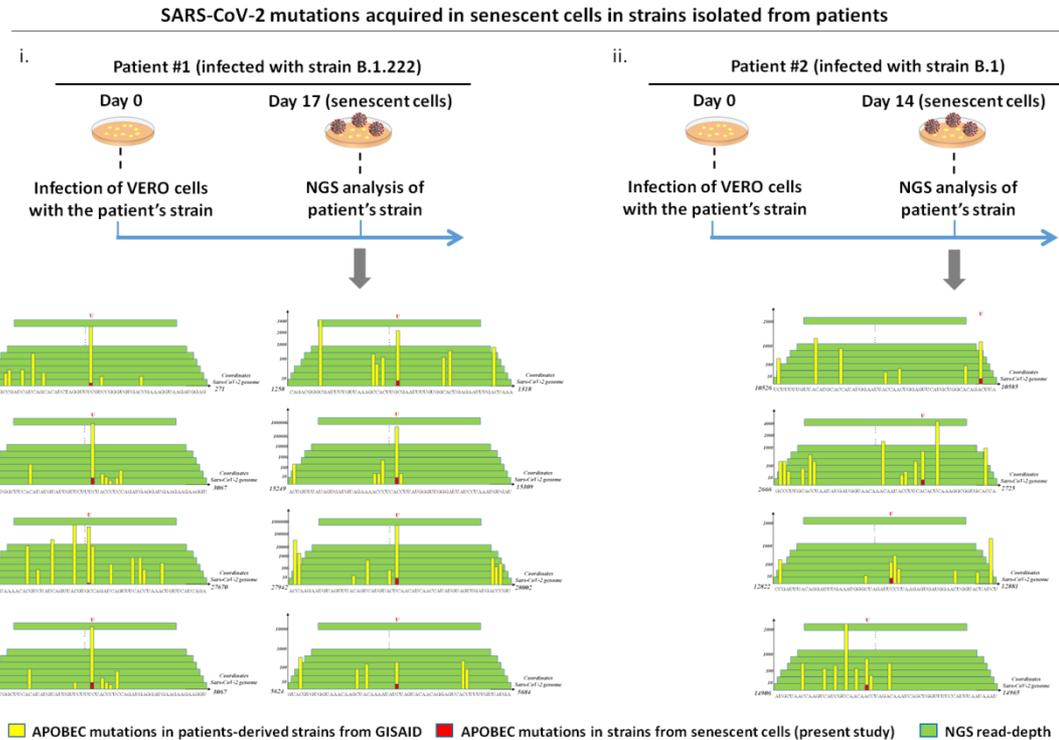
Το μονοπάτι αναγνώρισης δίκλωνων θραύσεων στο DNA είναι υπεύθυνο για την ενεργοποίηση της κυτταρικής γήρανσης σε SARS-CoV-2 θετικά κύτταρα



Senescence (SenTraGor)



Τα γηρασμένα πνευμονοκύτταρα II συνιστούν περιβάλλον μεταλλαξιγένεσης του ιού SARS-CoV-2 μέσω του APOBEC μηχανισμού



Προτεινόμενο μοντέλο

