

## ΜΕΡΟΣ 1. ΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΜΑΘΑΙΝΕΤΑΙ Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η μεθοδολογία που ενδείκνυται για τη μάθηση της φυσιολογίας είναι μέσω μιας συστημικής προσέγγισης, κατανοώντας τις κυτταρικές και μακροσκοπικές διαδικασίες του οργανισμού. Ο φοιτητής πρέπει να στρέψει την προσοχή του προς την κατανόηση και όχι την απομνημόνευση σχέσεων, όπως: «Η μεταφορά ουσιών μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία επιτρέπει το πέρασμα ορισμένων μορίων και όχι άλλων, εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητα της ουσίας, το μέγεθος των μορίων, την κλίση συγκέντρωσής τους και το ηλεκτρικό τους φορτίο. Καθώς η κυτταρική μεμβράνη αποτελεί μια λιπιδική διπλοστιβάδα, τα μόρια που είναι λιποδιαλυτά διέρχονται σχετικά εύκολα από αυτήν. Τα μικρότερα σε μέγεθος μόρια και αυτά που δεν φέρουν ηλεκτρικό φορτίο διέρχονται πιο εύκολα. Τέλος, η κλίση συγκέντρωσης “κατευθύνει” τη μεταφορά των μορίων, με τη μεγαλύτερη κλίση να κατευθύνει με μεγαλύτερη “δύναμη” την κίνησή τους.

## ΜΕΡΟΣ 2. ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ

Οι ιατροί αντιμετωπίζουν τα κλινικά περιστατικά λαμβάνοντας το ιστορικό, πραγματοποιώντας τη φυσική εξέταση, προσφεύγοντας σε επιλεγμένες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις και, τέλος, καταλήγοντας στη διάγνωση. Η σύνθεση των παραπάνω στοιχείων συνιστά τα **κλινικά δεδομένα** του ασθενούς. Αφού τεθεί η διάγνωση, αρχίζει το θεραπευτικό πλάνο και ο ασθενής παρακολουθείται για τον έλεγχο της κλινικής απόκρισης στη θεραπεία. Η κατανόηση της πάθησης και η θεραπευτική προσέγγιση πραγματοποιείται καλύτερα μέσω της γνώσης των φυσιολογικών διαδικασιών του ανθρώπου σε επίπεδο βασικών επιστημών· ομοίως, η γνώση του τρόπου με τον οποίο η νόσος επηρεάζει τις φυσιολογικές διαδικασίες γίνεται καλύτερα κατανοητή σε επίπεδο βασικών επιστημών. Η φυσιολογία προϋποθέτει επίσης την ικανότητα κατανόησης των φυσιολογικών μηχανισμών λειτουργίας του ανθρώπινου σώματος, ενώ η παθοφυσιολογία εστιάζει στον τρόπο με τον οποίο η νόσος ή διαταραχή της φυσιολογικής κατάστασης επηρεάζει τους μηχανισμούς αυτούς. Ο φοιτητής πρέπει να στρέψει την προσοχή του στη μάθηση του λόγου για τον οποίο μια ασθένεια εκδηλώνεται με συγκεκριμένα συμπτώματα ή σημεία.

## ΜΕΡΟΣ 3. ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΣ ΤΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Έξι ερωτήσεις που συμβάλουν στην εφαρμογή των πληροφοριών των βασικών επιστημών στην κλινική πράξη:

1. Ποιος είναι ο πιθανός μηχανισμός των κλινικών ευρημάτων;
2. Ποια είναι η πιθανή κυτταρική απόκριση σε μια ορισμένη αλλαγή του περιβάλλοντος;

3. Ποιες κλινικές διαδικασίες αναμένονται βάσει ορισμένων βιοχημικών αποτελεσμάτων;
4. Με βάση τα δεδομένα της φυσιολογίας (αιμοδυναμικά, πνευμονικά κ.ά), ποιος είναι ο πιθανός μηχανισμός της νόσου;
5. Μέσω ποιου κυτταρικού μηχανισμού δρουν τα φάρμακα;
6. Ποιές γραφικές παραστάσεις απεικονίζουν καλύτερα τις αρχές της φυσιολογίας;

**1. Ποιος είναι ο πιθανός μηχανισμός των κλινικών ευρημάτων;**

Ο φοιτητής φυσιολογίας πρέπει να κατανοήσει τον οργανισμό με βάση τις μοριακές αλληλεπιδράσεις, την κυτταρική προσαρμογή και τις αποκρίσεις των οργανικών συστημάτων. Ο κλινικός ιατρός λαμβάνει δεδομένα κάνοντας ερωτήσεις και πραγματοποιώντας φυσική εξέταση. Μέσω της διαδικασίας αυτής, ο ιατρός θέτει μια διαφορική διάγνωση των πιθανών αιτιών για τα συμπτώματα του ασθενούς. Η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα φυσιολογικά γεγονότα οδηγούν σε κλινικές εκδηλώσεις καθιστά δυνατή τη λογική θεραπευτική προσέγγιση και πρόγνωση, ενώ κατευθύνει και προς μελλοντική έρευνα. Στον φοιτητή συνιστάται η κατανόηση και όχι η απομνημόνευση των παραπάνω μηχανισμών. Για παράδειγμα, το αδένωμα της υπόφυσης μπορεί να επηρεάσει την περιφερική όραση. Αντί ο φοιτητής να απομνημονεύσει το γεγονός αυτό, πρέπει να θυμηθεί ότι η έσω (ρινική) πλευρά αμφοτέρων των αμφιβληστροειδών νευρώνεται από νευρικές ίνες, οι οποίες ταξιδεύουν στη μέση γραμμή και διασχίζουν το οπτικό χίασμα κοντά στον αδένα της υπόφυσης. Συνεπώς, η διόγκωση της υπόφυσης θα επηρεάσει πρώτα τις νευρικές ίνες του οπτικού χιάσματος, οδηγώντας σε απώλεια της οπτικής οξύτητας στις αμφικροταφικές περιοχές και γι' αυτό ονομάζεται αμφικροταφική ημIANOψία. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να ελέγξει αυτό εξετάζοντας τα οπτικά πεδία του ασθενούς και στα δύο πλάγια.

**2. Ποια είναι η πιθανή κυτταρική απόκριση σε μια ορισμένη αλλαγή του περιβάλλοντος;**

Η φυσιολογία πρέπει να μελετάται σε διάφορα επίπεδα. Τόσο οι μακροσκοπικές όσο και οι μικροσκοπικές αποκρίσεις είναι σημαντικές. Όταν συμβαίνει μια αλλαγή στο περιβάλλον, τα αποκρινόμενα κύτταρα, το αντίστοιχο όργανο και τέλος ο οργανισμός στο σύνολό του προσαρμόζονται. Για παράδειγμα, ο οργανισμός προσαρμόζεται στη διάρκεια μιας ολονύκτιας νηστείας, όπου ελαττώνονται τα επίπεδα γλυκόζης ορού, προκαλώντας υπογλυκαιμία. Βραχυπρόθεσμα, οι δράσεις της ινσουλίνης και του γλυκαγόνου σε ορισμένες σημαντικές ρυθμιστικές αντιδράσεις του ενδιάμεσου μεταβολισμού είναι ακριβώς αντίθετες. Στη φάση της νηστείας, τα επίπεδα ινσουλίνης μειώνονται, ενώ τα

επίπεδα γλυκαγόνου αυξάνουν. Οι ορμόνες αυτές δρουν στη σύνθεση και αποδόμηση της γλυκόζης. Η αποδόμηση ή η σύνθεση της γλυκόζης εξαρτάται από τον σχετικό ρυθμό των δύο παραπάνω αντιδράσεων. Αυτά τα γεγονότα δείχνουν τις ορμονικές αποκρίσεις.

Σε ό,τι αφορά στους βιοχημικούς παράγοντες, συχνά οι αντιδράσεις αυτές ρυθμίζονται μέσω κύκλων φωσφορυλίωσης-αποφωσφορυλίωσης, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις το παραπάνω αποδίδεται σε έναν μόνο κοινό παράγοντα: στην προκειμένη περίπτωση, είναι η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP). Το γλυκαγόνο ενεργοποιεί την *κυκλική αδενυλάση*, προκαλώντας αύξηση των κυτταρικών επιπέδων του cAMP και της δραστηριότητας της *πρωτεϊνικής κινάσης Α* (PKA). Η σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της, μια *τυροσινική κινάση*, ενεργοποιεί σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία ενεργοποιούν την *πρωτεϊνική κινάση Β* (PKB) και την *πρωτεϊνική φωσφατάση-1*. Παράδειγμα της ρυθμιστικής δράσης των δύο αυτών ορμονών είναι ο δρόμος της σύνθεσης της γλυκόζης. Η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης εξαρτάται από τους σχετικούς ρυθμούς της σύνθεσης γλυκόζης και της γλυκογονόλυσης. Η δραστηριότητα της *συνθάσης της γλυκόζης* ρυθμίζονται από έναν κύκλο φωσφορυλίωσης-αποφωσφορυλίωσης. Επί απουσίας της ινσουλίνης, η συνθάση της γλυκόζης φωσφορυλιώνεται μέσω μιας πρωτεϊνικής κινάσης. Η κινάση αυτή απενεργοποιείται παρουσία της ινσουλίνης, γεγονός που μειώνει τη φωσφορυλίωση της συνθάσης της γλυκόζης. Η αντίδραση αυτή επανεργοποιείται μέσω μιας ινσουλινο-εξαρτώμενης ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής φωσφατάσης-1, η οποία αποφωσφορυλιώνει και συνεπώς ενεργοποιεί τη συνθάση της γλυκόζης. Η πρωτεϊνική φωσφατάση-1 έχει πολλά πρωτεϊνικά υποστρώματα, ένα από τα οποία είναι η φωσφορυλάση. Το ένζυμο αυτό καταλύει την αποδόμηση της γλυκόζης, ενώ ενεργοποιείται μέσω φωσφορυλίωσης από την PKA και απενεργοποιείται μέσω αποφωσφορυλίωσης.

Συνεπώς, μετά την πέψη τροφής πλούσιας σε υδατάνθρακες, η αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης οδηγεί σε ενεργοποίηση της συνθάσης της γλυκόζης και σε καταστολή της φωσφορυλάσης. Η πτώση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος μειώνει την έκκριση της ινσουλίνης από το πάγκρεας και διεγείρει την έκκριση γλυκαγόνου. Τα ηπατοκύτταρα αποκρίνονται στις παραπάνω μεταβολές μειώνοντας τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής φωσφατάσης (ως αποτέλεσμα των μειωμένων επιπέδων ινσουλίνης) και αυξάνοντας τη δραστηριότητα της PKA (ως αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων γλυκαγόνου). Η συνολική δράση είναι η αύξηση της γλυκογονόλυσης με την παραγωγή γλυκόζης.

### 3. Ποιες κλινικές διαδικασίες αναμένονται βάσει ορισμένων βιοχημικών αποτελεσμάτων;

Αυτό αποτελεί την αντιστροφή της εξήγησης των κλινικών δεδομένων με βάση τους κυτταρικούς ή τους βιοχημικούς μηχανισμούς. Η κατανόηση της υποκείμενης μοριακής βιολογίας επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για τα κλινικά δεδομένα. Ο φοιτητής ενθαρρύνεται να ερευνήσει τις σχέσεις μεταξύ της μοριακής λειτουργίας και των κλινικών συμπτωμάτων ή σημείων. Ο ασθενής έχει επίγνωση μόνο καταφανών εκδηλώσεων όπως είναι ο πόνος, η αδυναμία και η αιμορραγία. Συχνά, σημαντικές υποκλινικές αλλαγές είναι παρούσες. Η κατανόηση από τον φοιτητή αυτών των σχέσεων, όπως περιγράφονται παρακάτω, δίδει τη δυνατότητα να αναγνωριστούν οι παθήσεις πριν γίνουν κλινικά εμφανείς ή να διακοπεί η εξέλιξη τους σε μη αναστρέψιμη κατάσταση.

**Βιοχημικές μεταβολές → κυτταρικές μεταβολές → υποκλινικές μεταβολές → κλινικά συμπτώματα**

Τυπικό παράδειγμα αποτελεί η κατανόηση της ανάπτυξης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Είναι γνωστό ότι ο ανθρώπινος ιός των θηλωμάτων (HPV) αποτελεί το κύριο ογκογόνο ερεθισμα στην πλειονότητα των περιπτώσεων της τραχηλικής ενδοθηλιακής νεοπλασίας (CIN) και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το DNA του HPV, ιδιαίτερα των υπότυπων 16 και 18, ενσωματώνεται με το αντίστοιχο των τραχηλικών επιθηλιακών κυττάρων του ξενιστή προκαλώντας σε ορισμένες γυναίκες την ανάπτυξη CIN. Με την πάροδο των χρόνων, η CIN εξελίσσεται σε καρκίνο του τραχήλου. Όταν η κατάσταση αυτή έχει προχωρήσει αρκετά, τότε γίνεται πρόδηλη, καθώς η ασθενής παρουσιάζει μια φυσιολογική κολπική αιμορραγία, κοιλιακό άλγος και ασφυαλγία επί μεταστάσεων. Η γνώση της αλληλουχίας αυτής των γεγονότων καθιστά δυνατή την πιθανή ανάπτυξη HPV εμβολίου, την ανάλυση των HPV υπότυπων για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για CIN ή καρκίνο και την κυτταρολογική ανάλυση της CIN όταν είναι ακόμα ασυμπτωματική (τεστ PAP), με κατάλληλη θεραπεία πριν την εμφάνιση καρκίνου. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της θνησιμότητας κατά 90% λόγω καρκίνου του τραχήλου της μήτρας συγκριτικά με την περίοδο πριν την εξέταση Pap.

#### 4. Με βάση δεδομένα της φυσιολογίας (αιμοδυναμικά, πνευμονικής κ.ά), ποιος είναι ο πιθανός μηχανισμός της νόσου;

Η ικανότητα των κλινικών ιατρών να ερμηνεύουν τα δεδομένα με βάση τις φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές διαδικασίες είναι εξαιρετικά σημαντική για τη λογική θεραπευτική προσέγγιση. Για παράδειγμα, η τοποθέτηση καθετήρα στην πνευμονική αρτηρία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατά προσέγγιση μέτρηση της πίεσης του αριστερού κόλπου σε έναν ασθενή. Σε περιπτώσεις βαριάς υποξαιμίας και διάχυτης διήθησης των πνευμόνων όπως απεικονίζεται σε ακτινογραφία θώρακα, αποτελεί κοινό διαγνωστικό πρόβλημα αν οφείλεται σε

υπερφόρτωση υγρών και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Στην υπερφόρτωση όγκου, η αυξημένη υδροστατική πίεση οδηγεί σε μετατόπιση υγρών από τα τριχοειδή των πνευμόνων στον διάμεσο χώρο, εμποδίζοντας την ανταλλαγή των αερίων μεταξύ κυψελίδων και τριχοειδών. Η κατάλληλη θεραπεία στην περίπτωση αυτή είναι η διούρηση (π.χ., φουροσεμίδη) για την απομάκρυνση των υγρών. Αντίθετα, στην περίπτωση του ARDS, παρατηρείται τριχοειδική διαφυγή και έτσι η πνευμονική τριχοειδική πίεση είναι φυσιολογική ή και χαμηλότερη. Στην περίπτωση αυτή η θεραπεία είναι υποστηρικτική. Η διούρηση θα οδηγούσε σε υπογκαιμία και υπόταση. Συνεπώς, το ερώτημα είναι αν ο ασθενής είναι «υγρός» ή «τρύπιος», και η λανθασμένη θεραπεία μπορεί να είναι βλαβερή. Στην περίπτωση αυτή η μέτρηση της πνευμονικής πίεσης ενσφύνωσης είναι ωφέλιμη, καθώς οι υψηλές πιέσεις υποδηλώνουν υπερφόρτωση όγκου, ενώ η φυσιολογική ή χαμηλή πίεση υποδηλώνουν ARDS με τριχοειδική διαφυγή.

##### 5. Μέσω ποιου κυτταρικού μηχανισμού δρουν τα φάρμακα;

Ο φοιτητής ωφελείται περισσότερο όταν κατανοεί, εκτός από τους κυτταρικούς μηχανισμούς των φυσιολογικών αποκρίσεων, και τις αποκρίσεις των φαρμάκων. Για παράδειγμα, η γνώση του μηχανισμού δράσης της διγοξίνης βοηθά στην κατανόηση του ρόλου της στην καρδιά. Η διγοξίνη είναι μια καρδιακή γλυκοσίδη η οποία μέσω έμμεσης δράσης αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου. Η διγοξίνη συνδέεται με ειδικές θέσεις στην εξωτερική πλευρά της αντλίας  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , μειώνοντας τη δραστηριότητά της. Τα κύτταρα εκφράζουν διαφορετικές ισομορφές της αντλίας  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ . Οι ισομορφές που εκφράζονται στα καρδιακά μυοκύτταρα και στους νευρώνες του πνευμονογαστρικού είναι περισσότερο ευαίσθητες στη διγοξίνη. Η καταστολή της αντλίας από τη διγοξίνη οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$  και μείωση της κλίσης της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης. Η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  προσφέρει την απαιτούμενη δύναμη για τη λειτουργία του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ . Συνεπώς, ο ρυθμός μεταφοράς  $\text{Ca}^{2+}$  έξω από τα κύτταρα μειώνεται, γεγονός που αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{Ca}^{2+}$  και συνεπώς την ενεργοποίηση των συσταλτικών στοιχείων, τη δύναμη και την ταχύτητα συστολής της καρδιάς. Επίσης, οι καρδιακές γλυκοσίδες μεταβάλλουν τα ηλεκτρικά χαρακτηριστικά των κυττάρων του μυοκαρδίου. Η σημαντικότερή τους δράση είναι η βράχυνση του δυναμικού δράσης προκαλώντας βράχυνση τόσο της κολπικής όσο και της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου. Επίσης αυξάνουν την αυτοματικότητα της καρδιάς, τόσο εντός του κολποκοιλιακού κόμβου όσο και στα καρδιακά μυοκύτταρα.