

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ – ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Αυτοί που γοητεύονται από την πράξη χωρίς την επιστήμη, μοιάζουν με τον καπετάνιο που βρίσκεται σε ένα πλοίο χωρίς πηδάλιο ή πυξίδα και δεν είναι ποτέ σίγουρος για το πού πηγαίνει. Η πρακτική θα πρέπει να βασίζεται πάντοτε σε μια πλήρη γνώση της θεωρίας.

*Leonardo da Vinci (1452-1519): Ιταλός καλλιτέχνης, γλύπτης, αρχιτέκτονας και μηχανικός*

Αν οι συνθήκες είναι κατάλληλες, σχεδόν οτιδήποτε μπορεί να προκαλέσει «γόνσο». Για παράδειγμα, το νερό είναι απαραίτητο για τη ζωή. Αν όμως η πρόσληψή του γίνεται σε υπερβολικές ποσότητες ή χορηγείται ενδοφλέβια, μπορεί να προκαλέσει προβλήματα, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτήν την περίπτωση, το σώμα δεν μπορεί να ανταποκριθεί ικανοποιητικά, ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση και εμφανίζεται μια «κατάσταση νόσου». Κάτι που μπορεί να είναι ακίνδυνο για ένα άτομο, μπορεί να προκαλέσει νόσο σε ένα άλλο. Μια ξαφνική ελάττωση του οξυγόνου σε μια πτήση, μπορεί να μην επηρεάσει τους περισσότερους επιβάτες, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά επικίνδυνη για ένα άτομο που πάσχει από δρεπανοκυτταρική νόσο (σελ. 75). Έτσι, υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ των δυνητικών αιτίων μιας νόσου και του πιθανού θύματος. Προδιαθεσικό παράγοντες νόσου ενός ατόμου μπορούν να εμφανιστούν σε διάφορα επίπεδα. Μπορεί να είναι:

- γενετικοί και κληρονομούμενοι από τους γονείς, όπως η προδιάθεση για καρκίνο ή η χορεία του Huntington (μια νευρολογική διαταραχή),
- συγγενείς, δηλαδή παρόντες κατά τη γέννηση, αλλά όχι απαραίτητα κληρονομικοί, καθώς μπορεί να είναι επίκτητοι κατά την εμβρυϊκή ζωή λόγω των συνθηκών στην μήτρα ή
- επίκτητοι κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες συνδυάζονται συχνά με άλλους για την ανάπτυξη νόσου.

Τα πράγματα είναι αρκετά απλά, όταν ένα αίτιο προκαλεί μια σαφώς προσδιοριζόμενη και εύκολα αναγνωρίσιμη νόσο, ειδικά εάν η νόσος δεν είναι συνηθισμένη (π.χ. ανώμαλα κοντά άκρα λόγω του φαρμάκου θαλιδομίδη). Είναι πολύ πιο δύσκολο να ξεμπλέξουμε το «αίτιο και απο-

τέλεσμα» από το «σχετιζόμενο με» για τα περισσότερα προβλήματα υγείας και είναι σημαντικό να εκτιμήσουμε πώς μπορούν να αναγνωριστούν νέα αίτια νόσου. Συχνά το σημείο εκκίνησης είναι οι πληροφορίες που συλλέγουμε από τους επιδημιολόγους. Στη σελίδα 81, περιγράφουμε πώς ο John Snow κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χολέρα μεταδίδοταν με το νερό, πριν ακόμη αναγνωριστούν τα μικρόβια. Αυτός έλεγχε την υπόθεσή του χαρτογραφώντας τις περιοχές με τα κρούσματα χολέρας και τις αντλίες νερού. Έτσι, απέδειξε μια σχέση και πρότεινε ορισμένες ιδέες για έναν μηχανισμό. Ξεκινώντας από αυτό το πρώτο συμπέρασμα, ότι μια νοσηρή κατάσταση και ένας πιθανός αιτιολογικός παράγοντας «σχετίζονται» μεταξύ τους, είναι σημαντικό να προσπαθήσουμε να αποδείξουμε έναν μηχανισμό, με τον οποίο ένας παράγοντας θα μπορούσε να προκαλέσει τις απαραίτητες αλλοιώσεις. Η ακριβής προσέγγιση θα εξαρτηθεί από τον παράγοντα και τη νόσο, αυτό όμως αποτελεί ένα καθοριστικό βήμα, όχι μόνο για τη διαπίστωση του αιτίου, αλλά επίσης και για την αναγνώριση των πιθανών μεθόδων θεραπείας. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο είναι τόσο σημαντική μια βασική κατανόηση των αρχών των μηχανισμών της νόσου (δηλαδή το αντικείμενο αυτού του βιβλίου). Η εκμάθηση λεπτομερειών για τις διάφορες νόσους και τη θεραπεία τους μπορούν να ακολουθήσουν ή να αναζητηθούν όταν χρειαστεί, ή αναγνώριση όμως των μηχανισμών ανάπτυξής τους θα σας επιτρέψουν να αναγνωρίσετε νέες νόσους, ή να αναπτύξετε νέες θεραπείες. Ενεργοποιήστε το μυαλό σας - άλλωστε, κάποιος πρέπει να κερδίσει τα βραβεία Nobel!

### ΠΟΙΟΙ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΣΥΧΝΟΤΕΡΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ;

Μελετούμε τις νόσους από μια βιοϊατρική σκοπιά, που θεωρεί το σώμα ως μια μηχανή και τη νόσο ως μια διαταραχή της λειτουργίας της. Αυτή η διαταραχή της λειτουργίας ή της ομοιόστασης μπορεί να έχει επίδραση σε όλο το άτομο, σε έναν συγκεκριμένο ιστό ή σε ένα κύτταρο και αυτό θα επηρεάσει τα συμπτώματα. Τα κύτταρα αποτελούν τα κοινά οικοδομικά υλικά για τα περισσότερα τμήματα του σώματος και αυτά έχουν ένα κοινό γενετικό κώδικα και

ένα γενικά παρόμοιο σύνολο από μεταβολικά μονοπάτια, παρ' όλο που το καθένα μπορεί να εκφράσει διαφορετικά μονοπάτια ανάλογα με την εξειδικευμένη λειτουργία του. Σχεδόν πάντα κάτιπηγαίνει στραβά στο κυτταρικό επίπεδο και οδηγεί σε δυσαετουργία μέσα στον ιστό ή στο όργανο. Οι συνέπειες μπορεί να είναι αρκετά σύνθετες και μπορεί να επηρεάσουν πολλές άλλες περιοχές του σώματος.

Έτσι θα εργαστούμε μέσω των κοινών μηχανισμών, θεωρώντας το κύτταρο ως το βασικό δομικό υλικό. Ας πάρουμε αρχικά το πιο ακραίο παράδειγμα, της πλήρους έκπτωσης της λειτουργίας του κυττάρου, είτε λόγω κυτταρικής βλάβης είτε λόγω κυτταρικού θανάτου: ποιες είναι οι βιοχημικές μεταβολές που θα εμφανιστούν σε ένα τραυματισμένο κύτταρο και τιδιαχωρίζεται η ναστρέψιμη από τη μη αναστρέψιμη βλάβη; Αντί να το συζητήσουμε ως αποκλειστικά κυτταρικό πρόβλημα, ας σκεφθούμε την κλινική του σημασία, χρησιμοποιώντας για παράδειγμα τα κύτταρα του καρδιακού μυός, που ξαφνικά στερούνται οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών (γνωστό ως ισχαιμία), επειδή μια στεφανιαία αρτηρία έχει αποφραχθεί από έναν θρόμβο, δηλαδή μια καρδιακή προσβολή.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ: ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Ένας άνδρας 60 ετών προσκομίστηκε στο νοσοκομείο για αιφνίδιο πόνο στο στήθος, που είχε αρχίσει 2 ώρες νωρίτερα. Ο πόνος αυτός αντανακλούσε προς το αριστερό

του άνω άκρο. Ο ασθενής ήταν σε κατάσταση καταπληξίας (σοκ), η πίεση του αίματος ήταν στα 90/50 mmHg και το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) έδειξε ένα πρόσθιο έμφραγμα μυοκαρδίου. Ο ασθενής παρουσίασε επίσης αμφοτερόπλευρο πνευμονικό οιδημα. Οι καρδιακοί δείκτες του ορού ήταν αυξημένοι, συμπεριλαμβανομένου του ισοενζύμου της κρεατινικής κινάσης MB. Πριν μεταφερθεί στη στεφανιαία μονάδα, παρουσίασε κοιλιακή μαρμαρυγή και πέθανε, παρά τις προσπάθειες απινίδωσης της καρδιάς.

Την επόμενη ημέρα, πραγματοποιήθηκε νεκροτομή και ένα μέρος της νεκροτομικής έκθεσης παρουσιάζεται παρακάτω.

Ας χρησιμοποιήσουμε αυτό το παράδειγμα για να μελετήσουμε τις αλλοιώσεις που αναπτύσσονται στα κύτταρα του μυοκαρδίου μετά από ένα ισχαιμικό επεισόδιο. Γνωρίζουμε ότι το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται από έναν αριθμό μεταβλητών. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η **βαρύτητα** και η **διάρκεια** της ισχαιμίας και ο **όγκος του καρδιακού μυός** που έχει προσβληθεί. Θα επηρεαστεί επίσης από την ύπαρξη οποιασδήποτε **παράπλευρης κυκλοφορίας** και τις **μεταβολικές ανάγκες** των κυττάρων του μυοκαρδίου κατά τον χρόνο της προσβολής. Έτσι, η έκταση της κυτταρικής βλάβης και νέκρωσης και το εάν η βλάβη είναι αναστρέψιμη ή όχι εξαρτώνται από έναν αριθμό παραγόντων και μπορούν να τροποποιηθούν από την ιατρική παρέμβαση. Οι αλλοιώσεις της καρδιάς, αποτέλεσμα της ισχαιμίας, ποικίλλουν επίσης ανάλογα με το διάστημα που μεσολάβησε από το αρχικό επεισόδιο.

### Έκθεση Νεκροτομής

Όνομα:	IB ΕΔΕ
Ηλικία:	60 ετών
Ημερομηνία εισόδου:	24.7.08
Ημερομηνία θανάτου:	24.7.08
Ημερομηνία νεκροτομής:	25.7.08

### Εξωτερικά συρήματα

Σώμα άρρενος λευκής φυλής. Παρουσία κεντρικής φλεβικής παροχής στη δεξιά σφαγίτιδα και περιφερικού σωληνίσκου στον αριστερό βραχίονα. Παρουσία ενός μώλωπα στον θώρακα, που σχετίζεται με την προσπάθεια αναζωγόνησης.

### Εσωτερική εξέταση

#### Καρδιαγγειακό σύστημα

Εκδηλο αιθήρωμα στην αορτή και στα μεγάλα αγγεία. Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία και ο αριστερός πρόσθιος κατιών κλάδος (ΑΠΚΚ) εμφάνιζαν κατά 90% απόφραξη από αιθήρωμα. Επιπλέον υπήρχε πρόσφατος θρόμβος στην αρχή

του ΑΠΚΚ. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία είχε απόφραξη 50%. Δεν υπήρχαν μακροσκοπικές ενδείξεις εμφράκτου, η χρώση όμως με NBTZ (nitro blue tetrazolium) επιβεβαίωσε ένα ολοτοιχωματικό πρόσθιο έμφρακτο.

#### Αναπνευστικό σύστημα

Στοιχεία πνευμονικού οιδήματος και στους δύο πνεύμονες.

#### Ουροποιητικό σύστημα

Νεφροί με στοιχεία ισχαιμικής ουλοποίησης.

#### Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Εκσεσημασμένες αθηρωματώδεις πλάκες στις καρωτίδες και τα κεντρικά αγγεία, αλλά χωρίς στοιχεία εγκεφαλικού έμφρακτου.

### Αίτια θανάτου

- 1α: Έμφραγμα μυοκαρδίου
- οφειλόμενο σε : 1β: Θρόμβωση στεφανιαίας αρτηρίας
- οφειλόμενη σε: 1γ: Αιθήρωμα στεφανιαίας αρτηρίας

## ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Αν και οι βιοχημικές μεταβολές μπορούν να αναπτυχθούν πολύ γρήγορα, η μακροσκοπική εικόνα του μυοκαρδίου τις πρώτες 6 έως 12 ώρες σε γενικές γραμμές είναι απόλυτα φυσιολογική. Η δοκιμασία NBTZ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτήν την αρχική περίοδο για να κάνει εμφανή την περιοχή του εμφράκτου (σελ. 232) και αυτό έγινε στον ασθενή που περιγράψαμε παραπάνω. Μετά τις πρώτες 18 ώρες, το μυοκάρδιο γενικά εμφανίζεται κάπως ωχρό, αλλά μπορεί να είναι και κυανέρυθρο λόγω της παγίδευσης ερυθρών αιμοσφαιρίων στην περιοχή του εμφράκτου. Κάθε μέρα που περνά, κάνει την περιοχή του εμφράκτου περισσότερο εμφανή, ωχρότερη και μαλακότερη. Κατά το τέλος της πρώτης εβδομάδας, υπάρχει συνήθως ένα όριο υπεραιμίας, που περιβάλλει την ωχρή καστανοκίτρινη περιοχή του εμφράκτου. Αυτό οφείλεται στην ανάπτυξη συνδετικού ιστού πλούσιου σε αγγεία, που θα συμμετέχει στη διαδικασία επούλωσης και αποκατάστασης. Καθώς ο χρόνος περνά, τα νεκρωμένα υπολείμματα μυοκαρδιακών κυττάρων απομακρύνονται και αναπτύσσεται μια ωχρή, ανθεκτική ουλή, μια διαδικασία που ολοκληρώνεται σε 6 εβδομάδες.

## ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Όπως και με την μακροσκοπική εικόνα, έτσι και οι αλλοιώσεις που είναι ορατές στο οπτικό μικροσκόπιο υστερούν χρονικά τις βιοχημικές μεταβολές. Οι πρώιμες αλλοιώσεις (4-12 ώρες) χαρακτηρίζονται από ήπιο οίδημα και διαχωρισμό των μυϊκών ινών. Τα κύτταρα κοντά στην περιοχή του εμφράκτου μπορεί να παρουσιάσουν επίσης σταγονίδια μέσα στο κυτταρόπλασμα, φαινόμενο που χαρακτηρίζεται ως **κενοτοπιώδης εκφύλιση**. Μετά από 24 ώρες, η περιοχή της νέκρωσης διηθείται από ουδετερόφιλα πολυμυορφοπύρηνα λευκοκύτταρα και τα νεκρωμένα μυϊκά κύτταρα υφίστανται κυτταρόπλασματικές και πυρηνικές αλλοιώσεις, που χαρακτηρίζουν τη νέκρωση. Το κυτταρόπλασμα είναι περισσότερο ρόδινο (ή ωστινόφιλο) και οι πυρήνες περισσότερο πυκνωτικοί. Αργότερα, οι πυρήνες χάνονται και εξαφανίζεται η εγκάρσια γράμμωση των μυϊκών κυττάρων. Την τρίτη μέρα, η διήθηση από ουδετερόφιλα είναι έντονη και, προς το τέλος της εβδομάδας, τα υπολείμματα των κατεστραμμένων κυττάρων απομακρύνονται από τα μακροφάγα. Εμφανίζεται επίσης ο αγγειοβριθής συνδετικός ιστός, υπεύθυνος για τη μακροσκοπική υπεραιμία. Η ιστολογική εξέταση σε μεταγενέστερα στάδια δείχνει τις ποικίλες ποσότητες του ουλοποιημένου ινώδους ιστού που φαίνονται στη μακροσκοπική εξέταση.

Στην Εικόνα 1.1 παρουσιάζονται περιληπτικά τα κύρια ευρήματα της μακροσκοπικής και μικροσκοπικής εξέτα-

σης του μυοκαρδίου σε διάφορες χρονικές περιόδους, μετά από ένα ισχαιμικό επεισόδιο.

## ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

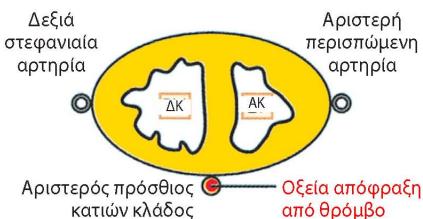
Υπάρχουν δύο σημαντικές ερωτήσεις που πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν μας:

- Ποιες είναι οι βιοχημικές μεταβολές που αναπτύσσονται σε ένα τραυματισμένο κύτταρο;
- Τι διαφοροποιείται αναστρέψιμες από τις μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις;

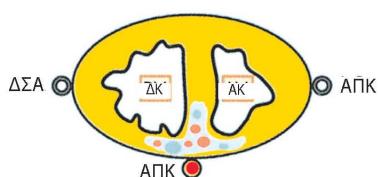
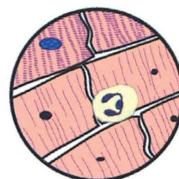
Υπάρχουν τέσσερεις περιοχές μέσα στο κύτταρο που είναι καθοριστικής σημασίας για την κυτταρική βλάβη και τη νέκρωση. Αυτές είναι:

- τα μιτοχόνδρια
- η κυτταρόπλασματική μεμβράνη
- οι δίοδοι των ιόντων στις κυτταρικές μεμβράνες
- ο κυτταροσκελετός.

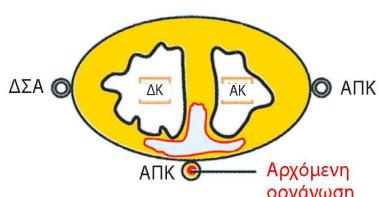
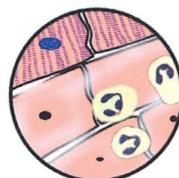
Το πρώτο αποτέλεσμα της ισχαιμίας είναι η ελάττωση της παραγωγής αδενοσινικής τριφωσφατάσης (ATP) από το σύστημα οξειδωτικής φωσφορυλίωσης των μιτοχονδρίων (Εικόνα 1.2). Αν η παραγωγή ενέργειας ελαττώνεται ή σταματά, τότε τα κύτταρα δεν μπορούν να λειτουργήσουν: στην περίπτωση του καρδιακού μυός το κύτταρο δεν μπορεί να συσπασθεί: είναι τόσο απόλι! Προφανώς, αν τα ισχαιμικά κύτταρα δεν μπορούν να συμμετέχουν στον αερόβιο μηχανισμό, τότε θα στραφούν στον αναερόβιο μεταβολισμό για να αποκτήσουν ενέργεια από το αποθηκευμένο γλυκογόνο. Το ένζυμο κρεατινική κινάση, που βρίσκεται στα κύτταρα του μυοκαρδίου, χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας από τον αναερόβιο μεταβολισμό της κρεατινικής φωσφατάσης. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των μηχανισμών είναι η στέρηση των κυττάρων από το γλυκογόνο και η προαγωγή οξέωσης μέσα στα κύτταρα, με την παραγωγή γαλακτικού οξέος και ανόργανων φωσφορικών αλάτων. Αυτό αναστέλλει ακόμη περισσότερο τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων του μυοκαρδίου. Η οξέωση μέσα στα κύτταρα θεωρείται ότι είναι υπεύθυνη για ένα από τα ιστολογικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στην κυτταρική βλάβη: την άθροιση της πυρηνικής χρωματίνης και την πύκνωση των πυρήνων. Η ισχαιμία έχει επίσης σοβαρές επιδράσεις στις κυτταρικές μεμβράνες και στις διόδους των ιόντων που βρίσκονται σε αυτές. Θα θυμάστε ότι οι δίοδοι αυτές είναι σημαντικές για τη διατήρηση των φυσιολογικών μεταβολών των ιόντων στις κυτταρικές μεμβράνες, με χαμηλές συγκεντρώσεις νατρίου και ασβεστίου μέσα στο

**0-12 ώρες: Δυνητικά αναστρέψιμη**

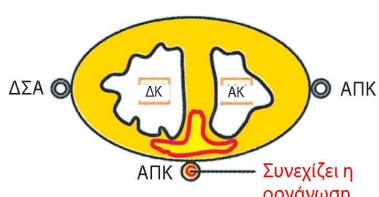
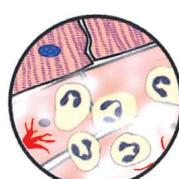
**Μακροσκοπικά:** Δεν αναγνωρίζονται αλλοιώσεις, αλλά θετική δοκιμασία NBTZ στις 2-8 ώρες  
**Οπτικό Μικροσκόπιο (OM):** Πυρηνική πύκνωση, αδρή απώλεια γράμμωσης, περιορισμένη διήθηση από πολυυμφορφούργηνα (ΠΜΠ) στις 8-12 ώρες

**12-24 ώρες: Ισχαιμική βλάβη**

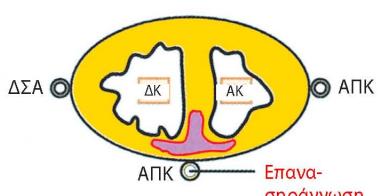
**Μακροσκοπικά:** Μεγάλες κηλίδες, ωχρή, ελαφρά μαλακή  
**ΟΜ:** Αύξηση των ΠΜΠ, εμφανής απώλεια γράμμωσης, πηκτική νέκρωση μυοκυττάρων

**1-3 ημέρες: Νέκρωση και φλεγμονή**

**Μακροσκοπικά:** Διάστικτο, ωχρό έμφρακτο, ερυθρό υπεραιμικό όριο  
**ΟΜ:** Όπως παραπάνω, περισσότερη φλεγμονώδης διήθηση, κυρίως από ΠΜΠ, και αρχόμενη ανάπτυξη τριχοειδών, ιδιαίτερα στην περιφέρεια

**4-7 ημέρες: Απομάκρυνση των ιστικών υπολειμμάτων, αρχόμενη οργάνωση**

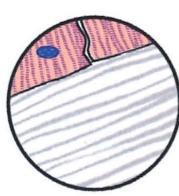
**Μακροσκοπικά:** Μαλακό έμφρακτο κίτρινης χροιάς, με κοιλανσή και προέχον υπεραιμικό όριο  
**ΟΜ:** Όπως παραπάνω, με αυξημένο αριθμό μακροφάγων που φαγοκυττάρωνται τα κατεστραμμένα νεκρά μυοκύτταρα και περιφερικό σχηματισμό κοκκιώδους ιστού

**7-14 ημέρες: Οργάνωση**

**Μακροσκοπικά:** Εικόνα «μώλωπα»: ερυθρό/πόρφυρο χρώμα, αιδανόμενη σκληρότητα καθώς σχηματίζεται κοκκιώδης ιστός  
**ΟΜ:** Ελάττωση φλεγμονής καθώς ο νεκρωμένος ιστός απομακρύνεται, ο κοκκιώδης ιστός αντικαθιστά τις κατεστραμμένες περιοχές

**2-6 εβδομάδες: Σχηματισμός ουλής**

**Μακροσκοπικά:** Το έμφρακτο γίνεται συμπαγές και λευκό και τελικά συρρικνώνεται, το τοίχωμα της αριστερής κοιλάς λεπτύνεται  
**ΟΜ:** Τα τριχοειδή και οι ινοβλάστες αντικαθίστανται από έναν ακυτταρικό ινώδη ουλώδη ιστό



**Εικόνα 1.1** Έμφραγμα μυοκαρδίου: μεταβολές με την πάροδο του χρόνου.

