



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Πασχάλης - Αδάμ ΜΟΛΥΒΔΑΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ
ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟΥ ΠΡΟΒΑΤΟΥ»**

Υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Γ. ΒΟΓΙΑΤΖΙΔΗ

Ειδικευόμενου Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2010

© 2010 Κωνσταντίνος Βογιατζίδης

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των
απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Στην οικογένειά μου

Στους δασκάλους μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κατά το χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2002 έως Σεπτέμβριος 2010. Την εποπτεία αυτής της προσπάθειας είχε ο Καθηγητής Πνευμονολογίας Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης.

Στάθηκε ιδιαίτερος τιμητικό και συνάμα κολακευτικό για μένα το γεγονός ότι, αρκετά χρόνια μετά την ολοκλήρωση των βασικών σπουδών μου, το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας με εμπιστεύτηκε ξανά για να φέρω σε πέρας αυτή την προσπάθεια. Η πορεία ήταν εξαιρετικά δύσκολη και απαιτητική. Βρήκα ωστόσο πολύτιμους συνεργάτες στο πρόσωπο των αξιότιμων παλαιών μου καθηγητών, αλλά και ανθρώπων που με τίμησαν με την εμπιστοσύνη, τη βοήθεια και τελικά τη φιλία τους. Χωρίς την πολύτιμη συμμετοχή όλων δε θα είχε ολοκληρωθεί η παρούσα διατριβή. Θεωρώ εαυτόν ιδιαίτερος τυχερό που βρίσκομαι στην ευτυχή θέση να σας εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου.

Ευχαριστώ,

- Το Διευθυντή του Εργαστηρίου Φυσιολογίας του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Καθηγητή Πασχάλη-Αδάμ Μολυβδά, για την επιστημονική βοήθεια και τις πολύτιμες συμβουλές του σε πολλαπλά επίπεδα.
- Τον Πρύτανη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Καθηγητή Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη, επιστημονικό υπεύθυνο της διατριβής, για την εμπιστοσύνη και την κατανόηση με την οποία περιέβαλλε την προσπάθειά μου. Το ήθος και η διδασκαλία του διαμόρφωσαν την επιστημονική μου σκέψη.

- Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ιωάννη Σκουλαρίγκη, για την υπομονή που επέδειξε στην πορεία της προσπάθειας.
- Την Επίκουρο Καθηγήτρια Χρυσή Χατζόγλου, για την πολύτιμη συμβολή της τόσο σε επιστημονικό όσο και σε προσωπικό επίπεδο.
- Το Λέκτορα Σωτήριο Ζαρογιάννη, ο οποίος υπήρξε ακούραστος αρωγός και πραγματικός φίλος, με σημαίνουσα συμβολή στην ολοκλήρωση της προσπάθειας.
- Τον κ. Ιωάννη Μακαντάση, τεχνικό υπεύθυνο του Εργαστηρίου Φυσιολογίας, για την εξαιρετική υποστήριξη που έκανε την παραμονή μου εντός του εργαστηρίου απείρως πιο εύκολη.
- Την εταιρία Σφαγεία Λάρισας Α.Ε. και όλους τους εργαζομένους της, αλλά κυρίως τον φίλο κ. Σάκη Πουρνάρα για την ανιδιοτελή βοήθεια και υποστήριξη στην παροχή του πειραματικού υλικού.
- Τους κυρίους, Ιωάννη Στεφανίδη Αν. Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας Παν. Θεσσαλίας και Βασίλειο Λιακόπουλο Λέκτορα Παθολογίας-Νεφρολογίας Παν. Θεσσαλονίκης, για την ευκαιρία να δοκιμάσω τις δυνάμεις μου στην αλλοδαπή.
- Τον Αμ. Επίκουρο Καθηγητή Ελευθέριο Ανευλαβή, Διευθυντή Α΄ Παθολογικής Κλινικής Κωνσταντοπούλειου Συγκροτήματος Ν. Ιωνίας «Αγία Όλγα», για την πολύτιμη βοήθειά του ιδίως στα αρχικά και πλέον δύσκολα στάδια της διατριβής, αλλά κυρίως για τη διδασκαλία του.
- Τον υποψήφιο διδάκτορα και φίλο κ. Αριστοτέλη Φιλιππίδη, για τη βοήθειά του σε πολλαπλά επίπεδα.

- Τους συνεργάτες και φίλους Γαλάτεια Ματαφιά, Ελένη Σουλούκου, Ευφροσύνη Παρασκευά (Επίκουρος Καθηγήτρια), Θεόδωρο Κυρόπουλο, Ευριπίδη Πραντζούδη, Παναγιώτα Κούρτη, για την υποστήριξή τους.
- Τους φίλους Γεράσιμο Κωνσταντόπουλο, Αντώνη Φουνταρλή, Ευαγγελία και Βασιλική Ζαρογιάννη για την πολύπλευρη συμπαράστασή τους.
- Όλους όσους ήταν κοντά μου, μοιράστηκαν τις δυσκολίες και τους φόβους μου και ανέχτηκαν με υπομονή, ψυχραιμία και αγάπη τις ιδιαιτερότητες που επέβαλλε η μακροχρόνια προσπάθεια.

Κωνσταντίνος Βογιατζίδης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. **Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Πρύτανης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)

2. **Πασχάλης – Αδάμ Μολυβδάς**

Καθηγητής Φυσιολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3. **Ιωάννης Σκουλαρίγκης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (12^η/09-

12-2009 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής Κωνσταντίνος Ι. **Γουργουλιάνης**
(Επιβλέπων) Καθηγητής Πνευμονολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Πρύτανης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής Πασχάλης – Αδάμ **Μολυβδάς**
Καθηγητής Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής Ιωάννης **Σκουλαρίγκης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής Φίλιππος **Τρυποσκιάδης**
Καθηγητής Καρδιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής Ισαάκ **Αηδονίδης**
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής Ευφροσύνη **Παρακευά**
Επίκουρος Καθηγήτρια Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής Χρυσή **Χατζόγλου**
Επίκουρος Καθηγήτρια Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο : Κωνσταντίνος Βογιατζίδης
Ημερομηνία γέννησης : 30 Αυγούστου, 1971
Τόπος γεννήσεως : Αθήνα
Υπηκοότητα : Ελληνική
Διεύθυνση κατοικίας : Χαρίλαου Τρικούπη 23, Πειραιάς
TK: 18536
Τηλέφωνο οικίας : 2104281290
Κινητό τηλέφωνο : 6977602157
Άλλα τηλέφωνα : 2104521725
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: consvog@yahoo.gr

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

2005-**σήμερα**: Ειδικευόμενος στην ειδικότητα της Καρδιολογίας, Καρδιολογική κλινική Π.Γ.Ν. «Τζάνειο» Πειραιά. Διευθυντής Επ. Καθηγητής Στέφανος Φούσας.

2002-**σήμερα**: Υποψήφιος διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Ερευνητικό Εργαστήριο Φυσιολογίας. Εκπόνηση διδακτορικής διατριβής με θέμα: «Επίδραση οπιοειδών φαρμάκων στην ηλεκτρική αντίσταση του υπεζωκότα και του περικαρδίου, προβάτου».

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

2001-2002: Υπηρεσία υπαίθρου στο άγονο Περιφερικό Ιατρείο Χώρας Σφακιών με εξυπηρέτηση-εγκατάσταση στον οικισμό Αγ. Ρουμέλης – Φαράγγι Σαμαριάς (Κέντρο Υγείας Βάμου), Νομός Χανίων, Κρήτη.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

Εγκύκλιες σπουδές:

1989: Απολυτήριο Λυκείου, 9^ο Γενικό Λύκειο Πειραιά

Προπτυχιακή εκπαίδευση:

1999: Πτυχίο Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής (Βαθμός: Λίαν Καλώς)

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση:

1999-2001: Ιατρός Πολεμικού Ναυτικού, Ελληνικών Ενόπλων Δυνάμεων (Στρατεύσιμος Κελευστής). Θητεία σε πλοίο του Πολεμικού Ναυτικού και στη Γενική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών. Διευθυντής: Αντιπλοίαρχος (Ι) Π. Παπανικολάου

Απρίλιος 2001-Ιούλιος 2001: Τρίμηνη εκπαίδευση στην Α΄ Παθολογική, Καρδιολογική και Β΄ Χειρουργική κλινική. Γενικό Νοσοκομείο Χανίων «Άγιος Γεώργιος». Διευθυντές: Επ. Καθηγητής Σ. Καστανάκης, Α. Πρας, Ε. Αλιφιέρης

2002-**σήμερα:** Εκπόνηση διδακτορικής διατριβής με θέμα: «Επίδραση οπιοειδών φαρμάκων στην ηλεκτρική αντίσταση του υπεζωκότα και του περικαρδίου, προβάτου». Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Ερευνητικό Εργαστήριο Φυσιολογίας.

2003-2005: Ειδικευόμενος στην ειδικότητα της Παθολογίας. Α΄ Παθολογική κλινική, Κωνσταντοπούλειο Συγκρότημα Γ. Ν. Ν. Ιωνίας «Η Αγία Όλγα». Διευθυντής: Αμ. Επ. Καθηγητής Ελευθέριος Ανευλαβής.

2005-2009: Ειδικευόμενος στην ειδικότητα της Καρδιολογίας. Καρδιολογική κλινική, Π. Γ. Ν. «Τζάνειο» Πειραιά. Διευθυντής: Επ. Καθηγητής Στέφανος Φούσας

Ειδικά σεμινάρια:

- 2000: 30^ο Σεμινάριο Βασικής Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (BLS). Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (Ε.Ε.Κ.Α.Α). Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών Φ. 394/265/00.
- 2000: 16^ο Σεμινάριο Βασικής και Εξειδικευμένης Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (BLS - ACLS). Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (Ε.Ε.Κ.Α.Α). Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών Φ. 394/295/00.
- 2003: Εντατικό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα: «Διαγνωστική Ανοσολογία & Ιστοσυμβατότητα». Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.
- 2005: Σεμινάριο ανανηπτών στη Βασική Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση και στην Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση. Κωνσταντοπούλειο Συγκρότημα Γ. Ν. Ν. Ιωνίας «Η Αγία Όλγα».
- 2009: Σεμινάριο «Βασικής υποστήριξης της ζωής και αυτόματης εξωτερικής απινίδωσης». 35^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 5-9 Μαΐου, Αθήνα

Ξένες Γλώσσες:

Αγγλικά (Lower of University of Cambridge)

Λοιπά Ενδιαφέροντα:

1. Ζωγραφική
2. Πολεμικές Τέχνες: Tang Soo Do (μαύρη ζώνη 1^ο DAN, WTSDA)
3. Ηλεκτρονικοί Υπολογιστές: Εμπειρία σε συστήματα IT συμπεριλαμβανομένου Windows, χρήση διαδικτύου, Microsoft Office, στατιστικά πακέτα (SPSS)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

1. Βελεσιώτου Κ., **Βογιατζίδης Κ.**, Ζήσου Α., Λακουμέντα Α., Παπαγεωργίου Π., Πατρής Κ., Γουργουλιάνης Κ. Σύγκριση μεταξύ εργασιών Φυσιολογίας στην Ελληνική και Διεθνή βιβλιογραφία. 3^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής 1993, Θεσσαλονίκη.

2. Κ. Πατρήs, Α. Αρσενίου, **Κ. Βογιατζίδης**, Κ. Βελεσιώτου, Γ. Ευφραιμίδης, Α. Κριτσέπης, Μ. Σιαγκούλη, Β. Γιαννούκα, Κ. Χατζής, Κ. Γουργουλιάνης, Π. Μολυβδάς. Πόση είναι η ετήσια έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε Έλληνες εργαζόμενους ενήλικες. 1^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος-1^ο Πανευρωπαϊκό Συμπόσιο Φοιτητών Ιατρικής 1995, Αθήνα.
3. Α. Αρσενίου, Μ. Βλάχου, **Κ. Βογιατζίδης**, Β. Γιαννούκα, Β. Γούλας, Α. Ζιμπής, Σ. Κουμπούρας, Γ. Κρομύδας, Δ. Μόσχου, Σ. Ρουσσογιάννης, Α. Τσιάλλα. Διατροφή στην παιδική και εφηβική ηλικία. 1^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος-1^ο Πανευρωπαϊκό Συμπόσιο Φοιτητών Ιατρικής 1995, Αθήνα.
4. Ζαρογιάννης Σ., Ματαφιά Γ., **Βογιατζίδης Κ.**, Χατζόγλου Χ., Γουργουλιάνης Κ., Μολυβδάς Π.Α. Η επίδραση της Αδρεναλίνης στην διεπιθηλιακή αντίσταση υπεζωκότα προβάτου. 12^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 2003, Αθήνα.
5. **Βογιατζίδης Κ.**, Ζαρογιάννης Σ., Ματαφιά Γ., Χατζόγλου Χρ., Γουργουλιάνης Κ., Μολυβδάς Π.Α. Η επίδραση της Μορφίνης στη διακίνηση του υπεζωκοτικού υγρού. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε υπεζωκότα προβάτου. 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 2004, Πάτρα (Έπαινος 1^{ης} Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης).
6. Σ. Ζαρογιάννης, **Κ. Βογιατζίδης**, Χ. Χατζόγλου, Ι. Στεφανίδης, Β. Λιακόπουλος, Κ. Γουργουλιάνης, Π.Α. Μολυβδάς Η επίδραση της Αδρεναλίνης και της Μορφίνης στη διαπερατότητα του υπεζωκότα προβάτου. 32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2006, Αθήνα (Έπαινος 1^{ης} Καλύτερης Εργασίας Βασικής Έρευνας).
7. Sotirios Zarogiannis, Konstantinos Vogiatzidis, Chryssi Hatzoglou, Vassilios Liakopoulos, Theodoros Eleftheriadis, Spiros Dovas, Panagiota Kourti, Konstantinos Gourgoulisanis, Paschalis-Adam Molyvdas, Ioannis Stefanidis. μ -opioid Stimulation of Isolated Parietal Sheep Peritoneum Decreases Peritoneal Permeability in Vitro. Annual Conference on Dialysis, February 18-20 2007, Denver, Colorado.

8. Sotirios Zarogiannis, Vassilios Liakopoulos, Chryssi Hatzoglou, Panagiota Kourti, Konstantinos Vogiatzidis, Spyros Potamianos, Theodoros Eleftheriadis, Konstantinos Gourgoulisanis, Paschalis-Adam Molyvdas, Ioannis Stefanidis. Effect of the sodium-potassium pump inhibition by ouabain on the permeability of isolated visceral sheep peritoneum. Annual Conference on Dialysis, February 18-20 2007, Denver, Colorado.
9. Α. Μελιδώνης, Δ. Λεβισιανού, Ε. Νικολάου, Α. Γκόβα, Α. Καμαράτος, Ν. Γιαννακόπουλος, **Κ. Βογιατζίδης**, Ε. Αδαμοπούλου, Σ. Φούσσας Η συσχέτιση της σκλήρυνσης της αορτής με τη φλεγμονή και την ινσουλινοαντίσταση σε διαβητικούς και μη ασθενείς. 10^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 28 Φεβρουαρίου-4 Μαρτίου 2007, Αθήνα.
10. Τσιαούσης Γ., Μπελντέκος Δ., Θεοδόσης-Γεωργιάς Α., **Βογιατζίδης Κ.**, Παπαδόπουλος Ι., Λεβισιανού Δ., Χαντανής Σ., Αργυράκης Σ., Φούσσας Σ. Εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σε ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1: Η συμβολή του strain και strain rate. 6^ο Βορειοελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο, 17-19 Μαΐου 2007, Θεσσαλονίκη.
11. Τσιαούσης Γ., **Βογιατζίδης Κ.** ΔΟΥ και δυσλειτουργία προσθετικών βαλβίδων. 20^ο Συνέδριο «Εξελίξεις στην Καρδιολογία», Ιανουάριος 2008, Αθήνα.
12. Χριστοδουλόπουλος Κ., **Βογιατζίδης Κ.** Αορτική Βαλβίδα. 21^ο Συνέδριο «Εξελίξεις στην Καρδιολογία», Ιανουάριος 2008, Αθήνα.
13. S. Makrygiannis, J. Karantzis, K. Vogiatzidis, A. Theodosis, M. Prodromiti, N. Patsourakos, N. Tellis, E. Billianou, M. Kanakis, E. Halli, C. Ntellos. The incidence and clinical significance of mitral valve prolapse in childhood and adolescence. Do we overdiagnose the syndrome? 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2008, Αθήνα.
14. Γ. Τσιαούσης, Δ. Μπελντέκος, Α Θεοδόσης-Γεωργιάς, Ε. Γουγουρέλα, Π. Μαργέτης, **Κ. Βογιατζίδης**, Κ. Ριτσάτος, Κ. Γαρεφαλάκης, Σ. Αργυράκης, Σ. Φούσσας. Ο λόγος E/E_m στην πρόβλεψη της δυσλειτουργίας του ωτίου του αριστερού κόλπου. 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2008, Αθήνα
15. **Κ. Βογιατζίδης**, Ε. Μπιλιανού. Αντιμετώπιση ασθενών στην κλινική πράξη. 29^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «Λιπίδια στην κλινική πράξη». Ομάδα Εργασίας

Κλινικής Επιδημιολογίας και Μεταβολικού Συνδρόμου, Ομάδα Κλινικής Φαρμακολογίας Καρδιαγγειακών Φαρμάκων της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Ω.Κ.Κ 2009, Αθήνα.

- ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ:

1. Konstantinos Vogiatzidis, Chrissi Hatzoglou, Sotirios Zarogiannis, Galatia Matafia, Konstantinos Gourgoulisanis, Paschalis-Adam Molyvdas. μ -Opioid influence on transmesothelial resistance of isolated sheep pleura and parietal pericardium. *European Journal of Pharmacology* 530 (2006) 276-280.
2. S. Zarogiannis, C. Hatzoglou, I. Stefanidis, G. Matafia, K. Vogiatzidis, K. Gourgoulisanis, P.A. Molyvdas. Effect of adrenaline on transmesothelial resistance on isolated sheep pleura. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 150 (2006) 165-172.
3. Sotirios Zarogiannis, Vassilios Liakopoulos, Chrissi Hatzoglou, Konstantinos Vogiatzidis, Ioannis Stefanidis, Konstantinos Gourgoulisanis, Paschalis Adam Molyvdas, Spiros Lafis. Development of an eggwhite bioassay for monitoring biotin levels in urine and serum. *Analytical Sciences*, May 2007; 23: 593-595.
4. S Zarogiannis, K Vogiatzidis, C Hatzoglou, V Liakopoulos, S Potamianos, T Eleftheriadis, S Dovas, P Kourti, K Gourgoulisanis, PA Molyvdas, and I Stefanidis Mu-opioid stimulation of isolated parietal sheep peritoneum decreases peritoneal permeability in vitro. *Adv Perit Dial*, Jan 2007; 23: 34-7.
5. S Zarogiannis, V Liakopoulos, C Hatzoglou, P Kourti, K Vogiatzidis, S Potamianos, T Eleftheriadis, K Gourgoulisanis, PA Molyvdas, and I Stefanidis Effect of sodium-potassium pump inhibition by ouabain on the permeability of isolated visceral sheep peritoneum. *Adv Perit Dial*, Jan 2007; 23: 43-7.
6. MN Zairis, GZ Tsiaousis, NG Patsourakos, AT Georgilas, CF Kontos, EN Adamopoulou, K Vogiatzidis, SK Argyrakis, CN Fakiolas, SG Foussas. The impact of treatment with omeprazole on the effectiveness of clopidogrel

drug therapy during the first year after successful coronary stenting. Can J Cardiol, Feb 2010; 26(2): e54-7.

- ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ:

1. D Beldekos, G Tsiaousis, K Vogiatzidis, S Handanis Thrombosis of a mitral mechanical prosthesis. Hellenic J Cardiol, Jul 2009; 50(4): 316-8.

- ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ:

1. Vasilios Tsirimpis, Michael N. Zairis, Stamatis Makrygiannis, Nikolaos Patsourakos, Konstantinos Kontos, Spyros Argyrakis, Evdokia Adamopoulou, Denis Xenos, Konstantinos Vogiatzidis, Maria Prodromiti, Stylianos Handanis, Stefanos G. Foussas. The Impact of Aspirin Resistance on Long Term Cardiovascular Mortality In Patients With Non ST Elevation Acute Coronary Syndromes. J. Am. Col. Cardiol. 2007;49:184-253
2. M. Zairis, D. Mytas, E. Gougourela, S. Makrygiannis, G. Tsiaousis, E. Adamopoulou, K. Kontos, K. Vogiatzidis, M. Prodromiti, S. Foussas. The impact of mild and moderate anaemia on 31-day mortality in patients with acutely decompensated low output chronic heart failure. European Journal of Heart Failure Supplements 2008 7(Suppl 1):96

- ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

1. Κ. Βελεσιώπου, **Κ. Βογιατζίδης**, Α. Ζήσου, Α. Λακουμέντα, Π. Παπαγεωργίου, Κ. Πατρή, Κ. Γουργουλιάνης. Ερευνητικά αντικείμενα της Φυσιολογίας. 19^ο Πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο 1993, Αθήνα,.
2. Zarogiannis, S., Matafia G., Vogiatzidis K., Chatzoglou, C., Gourgoulialis, K., Molyvdas P.A. Effect of adrenaline on transepithelial resistance of isolated sheep visceral pleura. 15th IFCC – EUROMEDLAB 2003, Barcelona
3. N. Petroglou, S. Anevlavis, A. Tzavaras, M. Katsiari, K. Vogiatzidis, E. Marinakis, A. Masgala-Seferli, E. Anevlavis, D. Bouros. Diagnostic Quality and Diagnostic Value of PPD test (A Prospective Study). 9th State-of-the-Art, April 22-24, 2005 Athens-Greece.

4. N. Petroglou, S. Anevlavis, M. Katsiari, A. Tzavaras, K. Vogiatzidis, A. Masgala-Seferli, E. Marinakis, E. Anevlavis, D. Bouros. Descriptive analysis of PPD test. Results and correlation with sex, CXR Result, Presence or absence of anergy factors. 9th State-of-the-Art, April 22-24, 2005 Athens-Greece.
5. Γ. Ψαλτήρας, Δ. Μπελντέκος, Β. Τσιριμπής, **Κ. Βογιατζίδης**, Α. Μελιδώνης, Σ. Χαντανής, Σ. Αργυράκης, Σ. Φούσσας. Διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1. 27^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Νοέμβριος 2006, Αθήνα,.
6. Ν. Πατσουράκος, Μ. Ζαΐρης, Δ. Ξένος, Ι. Παπαδόπουλος, Β. Τσιριμπής, **Κ. Βογιατζίδης**, Ι. Χατζησάββας, Σ. Φούσσας. Η Επίδραση της συμμετοχής της δεξιάς κοιλίας στη μακροχρόνια θνητότητα μετά από οξύ κατώτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST. 27^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Νοέμβριος 2006, Αθήνα
7. S. Zarogiannis, K. Vogiatzidis, C. Hatzoglou, I. Stefanidis, K. Gourgoulisanis, P. A. Molyvdas. Effect of simultaneous μ-opioidergic and adrenergic stimulation on the sheep parietal pleura. European Respiratory Society Congress 2006, Munich
8. S.G. Foussas (Piraeus/Greece), M. Zairis (Piraeus/Greece), G. Bibis (Piraeus/Greece), C. Vogiatzidis (Piraeus/Greece), A. Theodosis- Georgilas (Piraeus/Greece), A.M. Tsantani (Piraeus/Greece), C. Ntellos (Piraeus/Greece), D.V. Cokkinos (Piraeus/Greece). The impact of right ventricular involvement on long term mortality following acute inferior ST elevation myocardial infarction. World Congress of Cardiology 2006, Barcelona.
9. Σ. Μακρυγιάννης, Μ. Ζαΐρης, Γ. Τσιαούσης, Μ. Προδρομίτη, **Κ. Βογιατζίδης**, Σ. Καρβουνάρης, Σ. Νίνη, Ι. Καραντζής, Δ. Κόκκινος, Σ. Φούσσας. Προγνωστική σημασία της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST. 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2008, Αθήνα.
10. Γ. Τσιαούσης, Μ. Ζαΐρης, Σ. Μακρυγιάννης, Μ. Προδρομίτη, **Κ. Βογιατζίδης**, Σ. Καρβουνάρης, Ζ. Κατίδης, Ν. Πατσουράκος, Ι.

- Χατζησάββας, Σ. Φούσας. Επιδρά η συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας στη μακροπρόθεσμη θνησιμότητα μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου κατωτέρου τοιχώματος; 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2008, Αθήνα.
11. Γ. Τσιαούσης, Μ. Ζαΐρης, Σ. Μακρυγιάννης, Μ. Προδρομίτη, **Κ. Βογιατζίδης**, Σ. Καρβουνάρης, Ζ. Κατίδης, Ι. Καραντζής, Κ. Φακιολάς, Σ. Φούσας. Η επίδραση των PPIs στην αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Ασπιρίνης-Κλοπιδογρέλης μετά από στεφανιαία εμφύτευση stent. 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2008, Αθήνα.
12. Ι. Καραντζής, Ε. Μπιλιανού, **Κ. Βογιατζίδης**, Μ. Προδρομίτη, Α. Θεοδόσης, Ι. Παπαδόπουλος, Ν. Τελλής, Ν. Πατσουράκος, Μ. Κανάκης, Σ. Μακρυγιάννης, Ε. Χαλλή, Χ. Ντέλλος. Επίπτωση συνοδών καρδιακών ανωμαλιών σε άτομα με πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας. 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2008, Αθήνα.
13. Ι. Καραντζής, Ε. Μπιλιανού, Φ. Μητρόπουλος, Ι. Παπαδόπουλος, Ν. Πατσουράκος, **Κ. Βογιατζίδης**, Μ. Προδρομίτη, Μ. Κανάκης, Α. Θεοδόσης, Σ. Μακρυγιάννης, Ε. Χαλλή, Χ. Ντέλλος. Μεσοκοιλιακή Επικοινωνία. Είναι έγκαιρη η διάγνωσή της στις μέρες μας; 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2008, Αθήνα.
14. Ι. Καραντζής, Ε. Μπιλιανού, Μ. Κανάκης, Μ. Προδρομίτη, **Κ. Βογιατζίδης**, Α. Θεοδόσης, Σ. Μακρυγιάννης, Ν. Πατσουράκος, Ν. Τελλής, Ε. Χαλλή, Φ. Μητρόπουλος, Χ. Ντέλλος. Διοθρωμένη Τετραλογία Fallot. Πόσο ασφαλής είναι η τεκνοποίηση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας; 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2008, Αθήνα.
15. Zairis (Piraeus /Greece), Papadopoulos (Piraeus /Greece), Billias (Piraeus /Greece), Tellis (Piraeus /Greece), Vogiatzidis (Piraeus /Greece), Kontos (Piraeus /Greece), Batika (Piraeus /Greece), Olympios (Piraeus /Greece), Fakiolas (Piraeus /Greece), Foussas (Piraeus /Greece) What is the role of right ventricular involvement on the long term mortality following acute inferior ST elevation myocardial infarction? World Congress of Cardiology 2008, Buenos Aires, Argentina.

16. Zairis (Piraeus /Greece), Patsourakos (Piraeus /Greece), Makrygiannis (Piraeus /Greece), Vogiatzidis (Piraeus /Greece), Gougourela (Piraeus /Greece), Karvounaris (Piraeus /Greece), Ritsatos (Piraeus /Greece), Ampartzidou (Piraeus /Greece), Fakiolas (Piraeus /Greece), Foussas (Piraeus /Greece) The impact of oral proton pump inhibitors on the effectiveness of combined aspirin and clopidogrel drug therapy during the first year after elective coronary stenting. World Congress of Cardiology 2008, Buenos Aires, Argentina.
17. Σωτήριος Ζαρογιάννης, Ελένη Χανίκα, Δημήτριος Κυπαρισσόπουλος, **Κωνσταντίνος Βογιατζίδης**, Ιωάννης Στεφανίδης, Βασίλειος Λιακόπουλος, Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης, Πασχάλης Αδάμ Μολυβδάς, Χρυσή Χατζόγλου. Η Λεπτίνη μειώνει τη διαμεσοθηλιακή αντίσταση του τοιχωματικού και περισπλάχνιου υπεζωκότα προβάτου. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 2008, Αλεξανδρούπολη.
18. **Κ. Βογιατζίδης**, Ο. Αμπαρτζίδου, Σ. Μακρυγιάννης, Ζ. Κατίδης, Ι. Καραντζής, Γ. Τσιαούσης, Μ. Ζαΐρης, Ε. Μπιλιανού, Σ. Φούσας. Επίδραση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στην αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Ασπιρίνης και Κλοπιδογρέλης κατά το πρώτο έτος μετά από στεφανιαία εμφύτευση ενδοαυλικής πρόθεσης. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηρωσκλήρωσης με διεθνή συμμετοχή, Δεκέμβριος 2008, Αθήνα.
19. Σ. Μακρυγιάννης, Μ. Ζαΐρης, Κ. Ριτσάτος, **Κ. Βογιατζίδης**, Σ. Καρβουνάρης, Ν. Πατσουράκος, Ν. Τελλής, Ι. Χατζησάββας, Ε. Μπιλιανού, Σ. Φούσας. Συμμετοχή της δεξιάς στο OEM κατωτέρου τοιχώματος και μακροπρόθεσμη πρόγνωση. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηρωσκλήρωσης με διεθνή συμμετοχή, Δεκέμβριος 2008, Αθήνα.
20. **Κ. Βογιατζίδης**, Δ Μπίλλιας, Ο. Αμπαρτζίδου, Σ. Μακρυγιάννης, Ν. Πατσουράκος, Ν. Τελλής, Γ. Τσιαούσης, Ι. Καραντζής, Μ. Ζαΐρης, Σ. Φούσας. Η επίδραση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης (a) στον ορό στη μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή θνητότητα των ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομο. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηρωσκλήρωσης με διεθνή συμμετοχή, Δεκέμβριος 2008, Αθήνα.

21. Helen Bilianou, Nikolaos Patsourakos, Stamatis Makrigiannis, Constantine Vogiatzidis, Meletios Kanakis, Maria Prodromiti, Georgios Fountakis, Christos Ntellos. Waist circumference like a childhood obesity index. 9th WONCA Rural Health World Conference, June 2009, Heraklion Crete Greece.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

2006: Εκπαιδευτής στο πρόγραμμα Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης «Πολιτική για καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση σε νοσοκομειακές μονάδες και ευρύ κοινό». Επιχειρησιακό Πρόγραμμα «Υγεία - Πρόνοια» 2000-2006 [Ε(2001)583], Γ' Κοινοτικό Πλαίσιο Στήριξης, ΚΕΚ «Γ. Ν. Π. Τζάνειο».

2007: Κ. Βογιατζίδης, Δ. Μπελντέκος «Ο ρόλος του echo στο μεταβολικό σύνδρομο». Φροντιστηριακά Μαθήματα Υπερήχων, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά.

2008: **Κ. Βογιατζίδης, Ε. Μπιλιανού** «Δυσλιπιδαιμίες». Μαθήματα Γενικής Καρδιολογίας, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά.

2008: **Κ. Βογιατζίδης, Στ. Φούσας** «Καρδιολογικά Φάρμακα». Μαθήματα Νοσηλευτριών Καρδιολογικού Τμήματος, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά.

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

- ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ:

1. «Ιατρική Γραφή και Λόγος» Β. Τσακρακλίδης, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Εκδόσεις ΒΗΤΑ 1995, Αθήνα.
2. Γ. Τσιαούσης, Δ. Μπελντέκος, **Κ. Βογιατζίδης**, Ν. Κάσινος «Ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας στη θέση της αορτικής». Ενδιαφέροντα περιστατικά ηχωκαρδιολογίας. Ομάδα Εργασίας Ηχωκαρδιογραφίας Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, 2009.

- ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ:

1. Conn's Σύγχρονη Θεραπευτική. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδη 2007, Αθήνα

ΒΡΑΒΕΙΑ – ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

1. Έπαινος 1^{ης} Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης. **Βογιατζίδης Κ.**, Ζαρογιάννης Σ., Ματαφιά Γ., Χατζόγλου Χρ., Γουργουλιάνης Κ., Μολυβδάς Π.Α. «Η επίδραση της Μορφίνης στη διακίνηση του υπεζωκοτικού υγρού. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε υπεζωκότα προβάτου», 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 2004, Πάτρα.
2. Έπαινος 1^{ης} Καλύτερης Εργασίας Βασικής Έρευνας Σ. Ζαρογιάννης, **Κ. Βογιατζίδης**, Χ. Χατζόγλου, Ι. Στεφανίδης, Β. Λιακόπουλος, Κ. Γουργουλιάνης, Π.Α. Μολυβδάς «Η επίδραση της Αδρεναλίνης και της Μορφίνης στη διαπερατότητα του υπεζωκότα προβάτου», 32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2006, Αθήνα.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) είναι μία μορφή μη καρδιογενούς οξέος πνευμονικού οιδήματος και οφείλεται στη διαταραχή της διαπερατότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης. Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, το ARDS ενώ σχετίζεται με πλευριτικές συλλογές σε σχετικά υψηλό ποσοστό δεν έχει συσχετισθεί με περικαρδιακή. Μία από τις αιτίες του ARDS είναι η υπερβολική λήψη οπιοειδών, κυρίως μορφίνης και ηρωίνης. Νεκροτομικό υλικό από ασθενείς που απεβίωσαν από ARDS, απέδειξε την παρουσία μορφίνης εντός του περικαρδιακού υγρού. Η διαφορετική συμπεριφορά των μεσοθηλιακών μεμβρανών, παρά την κοινή εμβρυολογική τους προέλευση, και η ανεύρεση μορφίνης στο περικαρδιακό υγρό θέτουν την υποψία της λειτουργικής ανομοιογένειας και πιθανής μεταβολής της διαπερατότητας του μεσοθηλίου μετά τη δράση της μορφίνης επί αυτού.

Οι μηχανισμοί που ενέχονται στην παραγωγή και παροχέτευση των υγρών από τις ορογόνες κοιλότητες είναι οι ακόλουθοι: 1) είσοδος του υγρού στην κοιλότητα κυρίως μέσω διήθησης από τα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας του τοιχωματικού υπεζωκότα και του επικαρδίου και απομάκρυνσή του από τα λεμφαγγεία των τοιχωματικών πετάλων, 2) μεταφορά υγρού λόγω διαφοράς πιέσεων, 3) ενεργητική μεταφορά ηλεκτρολυτών διαμέσου των μεσοθηλιακών κυττάρων, και 4) μεταφορά του υγρού σε κυστίδια κατά την ενδοκυττάρωση πρωτεϊνών.

Πρόσφατες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας έχουν αναδείξει την ενεργητική μεταφορά ηλεκτρολυτών διαμέσου των μεσοθηλιακών κυττάρων ως έναν από τους μηχανισμούς που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης,

προκειμένου να επιβεβαιωθεί και να ποσοτικοποιηθεί η συμμετοχή του στη συλλογή υγρού στις ορογόνες κοιλότητες. Είναι λοιπόν μείζονος σημασίας η διευκρίνιση των παραγόντων που επηρεάζουν την ιοντική διαπερατότητα του μεσοθηλίου, προκειμένου να κατανοηθεί η φυσιολογία της διακίνησης του υγρού των ορογόνων κοιλοτήτων.

Είναι χρήσιμο λοιπόν κάθε μοντέλο εφαρμογής δραστικών ουσιών, που σχετίζονται με μεταβολές της διακίνησης ύδατος και ηλεκτρολυτών ή του δυναμικού της μεμβράνης (πχ μορφίνη), στην επιφάνεια των ορογόνων πετάλων. Κι αυτό γιατί μπορεί να προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στην κατανόηση αυτών των μηχανισμών και ίσως της παθοφυσιολογίας και θεραπευτικής διαφόρων νοσολογικών καταστάσεων.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
Εμβρυολογία.....	7
ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ	
Ανατομία.....	7
Ιστολογία.....	8
Αιμάτωση.....	10
Λεμφαγγεία.....	11
Νεύρωση.....	11
Υπεζωκοτικό υγρό.....	12
Όγκος.....	12
Κατανομή.....	12
Κυτταρικά στοιχεία.....	12
Βιοχημική σύσταση.....	13
Φυσιολογία.....	14
Λειτουργική Ανατομική.....	14
Υδροδυναμική πλευριτικού υγρού.....	14
Ροή Λέμφου στον Υπεζωκότα.....	18
Διακίνηση Ύδατος και Ηλεκτρολυτών.....	20
Παθοφυσιολογία.....	22
ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟ	
Ανατομία.....	26

Ιστολογία.....	27
Αιμάτωση.....	30
Λεμφαγγεία.....	30
Νεύρωση.....	31
Περικαρδιακό υγρό.....	31
Όγκος.....	32
Κατανομή.....	32
Κυτταρικά στοιχεία.....	32
Βιοχημική σύσταση.....	32
Φυσιολογία.....	33
Λειτουργική Ανατομική.....	34
Υδροδυναμική πλευριτικού υγρού.....	35
Ροή Λέμφου στο Περικάρδιο.....	38
Διακίνηση Ύδατος και Ηλεκτρολυτών.....	39
Παθοφυσιολογία.....	41
ΜΕΣΟΘΗΛΙΟ	
Εισαγωγή.....	44
Ιστολογία.....	44
Φυσιολογία.....	45
Λίπανση και Προστασία.....	45
Διακίνηση υγρού και κυττάρων.....	45
Ανοσολογική απάντηση.....	46
Προσκόλληση και ανάπτυξη νεοπλασματικών κυττάρων.....	46

Έναρξη/λύση φλεγμονής και ιστική επιδιόρθωση.....	46
Πήξη και ινωδόλυση.....	47
ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ	
Παθητική διάχυση.....	48
Ενεργητική Μεταφορά.....	48
Διαπερατότητα επιθηλιακών μεμβρανών.....	48
Μελέτη διαπερατότητας βιολογικών μεμβρανών με τη μέθοδο Ussing Chamber.....	49
Μετρήσεις με τη μέθοδο Ussing Chamber.....	50
ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟΥ ΠΡΟΒΑΤΟΥ	
Οπιοειδή Αναλγητικά.....	53
Μορφίνη.....	54
Λοπεραμίδη.....	57
Ναλοξόνη.....	57
Ουαμπαΐνη.....	58
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	59
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	
Συλλογή ιστού και Προετοιμασία.....	61
Πειραματική διαδικασία.....	62
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	68
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	87
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	97

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	101
SUMMARY.....	103
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	105

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από νωρίς στην ιστορία της Ιατρικής Μορφολογίας κατέστη γνωστό, ότι τα θηλαστικά διαθέτουν τέσσερις ορογόνες κοιλότητες: την περικαρδιακή, τις δύο υπεζωκοτικές και την περιτοναϊκή. Στα άρρενα μέλη υπάρχουν δύο ακόμα μικρότερες κοιλότητες που επαλείφονται από τον ελυτροειδή χιτώνα των όρχεων. Όλες οι ανωτέρω κοιλότητες είναι ερμητικά κλειστές με εξαίρεση την περιτοναϊκή του θήλεος, που φέρει δύο μικρές οπές για τη διέλευση των σαλπίγγων. Παρά το γεγονός ότι έχουν κοινή εμβρυολογική προέλευση από το μεσόδερμα, οι ορογόνες κοιλότητες φαίνεται ότι δε συμπεριφέρονται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο στις διάφορες νοσολογικές οντότητες (1).

Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS). Πρόκειται για μία μορφή μη καρδιογενούς οξέος πνευμονικού οιδήματος, οφειλόμενου στη διαταραχή της διαπερατότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης. Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, το ARDS ενώ σχετίζεται με πλευριτικές συλλογές, που λόγω της περιορισμένης διαγνωστικής αξίας της ακτινογραφίας θώρακος δεν απεικονίζονται ευχερώς, δεν έχει συσχετισθεί με περικαρδιακή. Μία από τις αιτίες του ARDS είναι η υπερβολική λήψη οπιοειδών, κυρίως μορφίνης και ηρωίνης (19-28, 222-225). Η ηρωίνη μεταβολίζεται ταχέως σε 6 μονοακετυλομορφίνη και τελικά σε μορφίνη, που αποτελεί και τον ενεργό μεταβολίτη της (72, 226, 227).

Οι ορογόνες κοιλότητες διαθέτουν ένα περίτονο (τοιχωματικό) πέταλο που διαμορφώνει το εξωτερικό τοίχωμα και ένα περισπλάχνιο πέταλο που καλύπτει τα όργανα. Επιπλέον, περιέχουν μικρή ποσότητα υγρού χαμηλής

ωσμωτικότητας, το ισοζύγιο του οποίου έχει κυρίως μελετηθεί στην υπεζωκοτική κοιλότητα (1).

Είναι πλέον κοινός τόπος ότι τόσο το πλευριτικό όσο και το περικαρδιακό υγρό αποτελούν προϊόντα υπερδιήθησης του πλάσματος και πως για τη διακίνησή τους είναι υπεύθυνη ποικιλία μηχανισμών. Η παραγωγή γίνεται από τα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας του τοιχωματικού υπεζωκότα και του επικαρδίου, αντίστοιχα, ενώ υπάρχουν ενδείξεις διήθησης στοιχείων του μεσοκυττάριου χώρου του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Η παροχέτευση συντελείται κυρίως μέσω των λεμφαγγείων των τοιχωματικών πετάλων (2, 3, 81, 90, 107, 109). Ένας επιπλέον σημαντικός μηχανισμός απορρόφησής του είναι η ενδοκυττάρωση σε κυστίδια, συμμεταφερόμενο με πρωτεΐνες (2, 4, 5). Κάποιες παλαιότερες μελέτες υποστήριξαν ότι οι μεσοθηλιακές μεμβράνες συμπεριφέρονται σαν εξαιρετικά διαπερατές, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την ελεύθερη διακίνηση ύδατος, ηλεκτρολυτών και πρωτεϊνών (15). Πιο πρόσφατες έρευνες απέδειξαν την ενεργητική μεταφορά ηλεκτρολυτών δια των μεσοθηλιακών κυττάρων. Οι μελέτες αυτές κατέδειξαν την παρουσία αντλίας Na^+/K^+ , την αντιμεταφορά ιόντων (Na^+-Cl^- , Na^+-H^+ , $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$) καθώς και διαύλων Na^+ (7-14, 107-109).

Αντικείμενο αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των οπιοειδών στη διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}), κι επομένως στη διαπερατότητα του υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου (2, 3, 8). Για τους παραπάνω λόγους, εφαρμόστηκε διάλυμα μορφίνης στην κορυφαία και βασική επιφάνεια τοιχωματικού και περισπλάχνιου υπεζωκότα και τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου, και υπολογίστηκε η μεταβολή της R_{TM} και κατ'επέκταση

της διαπερατότητας των μεμβρανών. Η επιλογή της μορφίνης ενισχύθηκε από το γεγονός ότι, η τρέχουσα βιβλιογραφία αποδεικνύει την παρουσία της σε περιφερικούς ιστούς όπως η καρδιά (183-186). Επιπλέον, η επιλογή της συγκέντρωσης (10^{-9}M) είναι σε συμφωνία με αυτή που προσδιορίστηκε στο περικαρδιακό υγρό ασθενών που απεβίωσαν από ARDS στα πλαίσια υπερβολικής λήψης οπιοειδών, και υποβλήθηκαν σε νεκροτομή (228).

Η μελέτη της μορφίνης σε διεγέρσιμους ιστούς (νευρικό σύστημα, επινεφρίδια κλπ) έχει δείξει συσχέτιση της δράσης της με G πρωτεΐνες, εσωμόλο ανορθωτικό ρεύμα K^+ , διαύλους Ca^{2+} (τύποι N-, P/Q-) και τη Na^+/K^+ ΑΤΡαση (190-198, 204, 205). Είναι προφανές ότι η γνώση της επιστημονικής κοινότητας για τη δράση των οπιοειδών αναλγητικών σε κυτταρικό επίπεδο έχει αυξηθεί σημαντικά. Ωστόσο, η διαθέσιμη βιβλιογραφία για τη δράση τους σε επιθηλιακά κύτταρα είναι εξαιρετικά πτωχή αφορώντας κυρίως στο πεπτικό, όπου η μορφίνη χρησιμοποιήθηκε ως αντιδιαρροϊκό φάρμακο (230-233).

Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η ναλοξόνη ως ανταγωνιστής των οπιοειδών υποδοχέων, για να επιβεβαιωθεί ή να αναιρεθεί η διέγερση των συγκεκριμένων υποδοχέων ως υπεύθυνη για τη δράση της μορφίνης στον υπεζωκότα και το περικάρδιο (178). Ακολούθησε η εφαρμογή ενός εξαιρετικά ευέλικτου μορίου με δοσοεξαρτώμενη δράση, της λοπεραμίδης. Πιο συγκεκριμένα, ως αγωνιστή των μ υποδοχέων των οπιοειδών σε συγκέντρωση 10^{-9}M και ως ανταγωνιστή των διαύλων Ca^{2+} (τύπος L-) σε συγκέντρωση 10^{-6}M (208, 212). Τέλος, εφαρμόστηκε η ουαμπαΐνη, ως αναστολέας της Na^+/K^+ ΑΤΡασης, σε όλες τις μεμβράνες με στόχο τη διερεύνηση της συμμετοχής αυτού του μεταβολικού δρόμου στη δράση της μορφίνης (219, 220).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εμβρυολογία:

Οι υπεζωκοτικές, η περικαρδιακή και η περιτοναϊκή κοιλότητα, έχουν κοινή εμβρυολογική προέλευση από τη σπλαχνική κοιλότητα του εμβρύου (coelom), που αναπτύσσεται με διαχωρισμό του πλάγιου μεσοδέρματος. Η διαδικασία αυτή ξεκινά και ολοκληρώνεται μεταξύ 5^{ης} και 7^{ης} εβδομάδας της ενδομήτριας ανάπτυξης (1). Το μεσοθήλιο που επαλείφει τις ορογόνες κοιλότητες, είναι κι αυτό μεσοδερματικής προέλευσης και ωριμάζει μεταξύ 8^{ης} και 18^{ης} ημέρας της κύησης, αναλόγως του είδους (90, 159, 163).

ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ

Ανατομία:

Ο υπεζωκότας είναι ένας υμένας που αποτελείται από δύο πέταλα: το *περισπλάχνιο*, που καλύπτει τους πνεύμονες και τις μεσολόβιες σχισμές και το *τοιχωματικό*, που καλύπτει την έσω επιφάνεια του θωρακικού κλωβού, το μεσοθωράκιο και το διάφραγμα. Το τοιχωματικό πέταλο, σε πλήρη συμφωνία με τις ενδοθωρακικές επιφάνειες που επενδύει, αναφέρεται ως πλευρικό, μεσοπνευμόνιο και διαφραγματικό (29-31). Τα θηλαστικά, αναλόγως του πάχους και της παροχής αίματος του περισπλάχνιου πετάλου, διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Σε εκείνα που διαθέτουν παχύ περισπλάχνιο υπεζωκότα με αιμάτωση από τη συστηματική κυκλοφορία (άνθρωπος, πρόβατο, γουρούνι) και σε εκείνα που διαθέτουν λεπτό περισπλάχνιο υπεζωκότα που αιματώνεται από την πνευμονική κυκλοφορία (σκύλος, γάτα, κουνέλι).

Η *υπεζωκοτική*, είναι μία κλειστή κοιλότητα εύρους 18-20 μm που σχηματίζεται από τη σύντηξη των δύο πετάλων στην περιοχή των πνευμονικών πυλών. Περιέχει δε μικρή ποσότητα υγρού που καλείται υπεζωκοτικό ή πλευριτικό (29-31).

Ιστολογία:

Ο τοιχωματικός υπεζωκότας αποτελείται από μία επιφανειακή στιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων. Κάτωθεν αυτής υπάρχει ένα στρώμα χαλαρού ακανόνιστου συνδετικού ιστού, που φέρει τα αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα. Το μέσο πάχος του τοιχωματικού υπεζωκότα στο πρόβατο είναι περίπου 20-25 μm . Υπό του τοιχωματικού υπεζωκότα, στην περιοχή του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος, βρίσκεται η ενδοθωρακική περιτονία (32). Είναι μία συνεχής στιβάδα πυκνού ακανόνιστου συνδετικού ιστού (κολλαγόνο και ελαστίνη) με πάχος που ποικίλει από 75 έως 150 μm (33).

Ο περισπλάχνιος υπεζωκότας, διαθέτει κι αυτός μεσοθήλιο και υποκείμενο συνδετικό ιστό με αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα. Ωστόσο, μεταξύ του μεσοθηλίου και των αιμοφόρων αγγείων παρεμβάλλεται ένα στρώμα πυκνού συνδετικού ιστού (διαπλεκόμενες ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης) με πάχος που ποικίλει. Στο πρόβατο, το πάχος του πνευμονικού υπεζωκότα κυμαίνεται από 25 έως 83 μm (34).

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν διάμετρο 6 έως 12 μm και ακουμπούν στη βασική μεμβράνη, επί του συνδετικού ιστού. Έχει διαπιστωθεί ότι η επιφάνεια του υπεζωκότα δεν έχει παντού την ίδια υφή. Κατά τόπους είναι απόλυτα επίπεδη ή παρουσιάζει ανωμαλίες, που αντιστοιχούν σε περιοχές όπου

οι υποκείμενες δομές είναι περισσότερο χαλαρές (37, 38). Μορφολογικά και λειτουργικά, διακρίνονται δύο μεσοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί στον υπεζωκότα. Τα επίπεδα ή αποπεπλατυσμένα και τα κυβοειδή μεσοθηλιακά κύτταρα. Τα επίπεδα είναι πολυπληθέστερα και επαλείφουν κυρίως δομές που χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη σταθερότητα (πχ. πλευρές). Τα κυβοειδή είναι λιγότερα και επαλείφουν περιοχές πιο χαλαρά δομημένες (πχ. πνεύμονες, μεσοθωράκιο) ενώ είναι περισσότερα στις διαφραγματικές επιφάνειες του τοιχωματικού υπεζωκότα (39, 50). Όλα φέρουν στην επιφάνειά τους μικρολάχνες, που ο αριθμός και το μέγεθός τους ποικίλουν αναλόγως της θέσης (31). Έχει διαπιστωθεί ότι είναι περισσότερες στο περισπλάχνιο σε σχέση με το τοιχωματικό πέταλο, καθώς και στις περιοχές των κάτω λοβών σε σχέση με τους άνω. Ιδιαίτερα μακριές είναι οι μικρολάχνες των διαφραγματικών και ραχιαίων επιφανειών του περισπλάχνιου υπεζωκότα των κάτω λοβών, καθώς και των περιοχών του διαφράγματος, του μεσοθωρακίου και των πλευρών του τοιχωματικού υπεζωκότα. Η παρουσία τους αυξάνει το εμβαδό του υπεζωκότα κι έτσι και την ενεργό επιφάνεια διακίνησης ουσιών. Επιπλέον, διαθέτουν γλυκοκάλυκα πλούσιο σε υαλουρονικό, αρνητικά φορτισμένο, που εκτίνεται σαν δίκτυο και περιορίζει τις δυνάμεις τριβής μεταξύ των πετάλων (39, 40).

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με στενές συνδέσεις και δεσμοσώματα. Σε αντίθεση με παλαιότερες πεποιθήσεις, δεν εξασφαλίζουν απλά μία ολισθηρή, προστατευτική μεμβράνη, αλλά ενέχονται σε ποικιλία λειτουργιών που περιγράφονται παρακάτω (31, 37-39, 41, 51, 52). Τέλος, ο μεσοπνευμόνιος υπεζωκότας διαθέτει σωρούς λεμφοκυττάρων και μακροφάγων

κατά περιοχές (Kampfeier foci), που καλύπτονται από μεσοθηλιακά κύτταρα. Πιθανολογείται η συμμετοχή τους σε ανοσολογικές λειτουργίες (30).

Αιμάτωση:

Στο πρόβατο, ο περισπλάχνιος υπεζωκότας αιματώνεται αποκλειστικά από τις βρογχικές αρτηρίες (συστηματική κυκλοφορία). Η φλεβική παροχέτευση γίνεται μέσω των πνευμονικών φλεβών.

Ο τοιχωματικός υπεζωκότας αιματώνεται από διάφορους κλάδους της συστηματικής κυκλοφορίας. Πιο συγκεκριμένα, κλαδίσκοι των μεσοπλευρίων αρτηριών αιματώνουν τα σύστοιχα τμήματα. Η περικαρδιοφρενική αρτηρία, αιματώνει κυρίως τον μεσοπνευμόνιο τοιχωματικό υπεζωκότα. Το διαφραγματικό τμήμα αιματώνεται από την άνω φρενική και τις μυοδιαφραγματικές αρτηρίες. Η φλεβική παροχέτευση γίνεται στην άζυγο και στην άνω κοίλη φλέβα - συστηματική φλεβική κυκλοφορία (29).

Οι διαφορές στην αιμάτωση των δύο πετάλων του υπεζωκότα έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη διαφορετικής πίεσης διήθησης. Έτσι, δεδομένου ότι οι βρογχικές αρτηρίες που τροφοδοτούν τον περισπλάχνιο υπεζωκότα, εκβάλλουν σε πνευμονικές φλέβες χαμηλής πίεσης και όχι στις φλέβες της συστηματικής κυκλοφορίας, η υδροστατική πίεση στα τριχοειδή του είναι χαμηλότερη από αυτή στον τοιχωματικό (29, 34).

Γενικά, στα θηλαστικά με παχύ περισπλάχνιο υπεζωκότα και τα δύο πέταλα διαθέτουν κάποιου βαθμού αιμάτωση από τη συστηματική κυκλοφορία, με τον ίδιο όμως περιορισμό που περιγράφηκε προηγουμένως (48).

Λεμφαγγεία:

Διακρίνονται δύο ξεχωριστά δίκτυα λεμφικής παροχέτευσης:

Τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα, που εκβάλλουν στην κοιλότητα μέσω οπών (*στόματα*) με διάμετρο 2 έως 6 μm και επικοινωνούν με διευρυμένα λεμφικά αγγεία (λεμφόκολλοι). Η κατανομή των στομάτων και των λεμφόκολλων διαφέρει αναλόγως της ανατομικής θέσης. Είναι περισσότερα στον μεσοθωράκιο και μεσοπλεύριο τοιχωματικό υπεζωκότα των κατώτερων τμημάτων του κλωβού. Μέσω αυτών, απομακρύνεται το υγρό, οι μεγαλομοριακές ενώσεις και τα κυττάρα (ερυθροκύτταρα, μακροφάγα) από την υπεζωκοτική κοιλότητα στο δεξιό θωρακικό πόρο (31, 33, 42).

Το δίκτυο του περισπλάχνιου υπεζωκότα διατρέχει ολόκληρη την επιφάνειά του. Είναι ουσιαστικά υπεύθυνο για την απαγωγή της λέμφου κυρίως από τους πνεύμονες, χωρίς να επικοινωνεί με την κοιλότητα. Συνέχεται με τα υποϋπεζωκοτικά λεμφαγγεία του διάμεσου ιστού των πνευμόνων και του τοιχώματος των βρόγχων, παροχετεύοντας τη λέμφο στους πυλαίους λεμφαδένες (29, 49).

Νεύρωση:

Ο πλευρικός και τα περιφερικά τμήματα του διαφραγματικού τοιχωματικού υπεζωκότα, λαμβάνουν αισθητική νεύρωση από τα μεσοπλεύρια νεύρα. Κάθε βλάβη λοιπόν στις περιοχές αυτές, προκαλεί αίσθημα πόνου στο σύστοιχο τμήμα του θώρακα. Αντιθέτως, το κεντρικό τμήμα του διαφραγματικού υπεζωκότα νευρώνεται από το φρενικό νεύρο, που όταν διεγερθεί προκαλείται αίσθημα πόνου στη σύστοιχη ωμική ζώνη (32, 43, 44).

Ο περισπλάχνιος υπεζωκότας στερείται αισθητικών νευρικών ινών κι ως εκ τούτου είναι «αναισθητος» σε κάθε είδους ερέθισμα. Η πλευροδυνία λοιπόν είναι ένδειξη ερεθισμού του τοιχωματικού πετάλου του υπεζωκότα (45).

Υπεζωκοτικό υγρό:

Το πλευριτικό υγρό έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

Όγκος: Η υπεζωκοτική κοιλότητα φυσιολογικά περιέχει μικρή ποσότητα υγρού. Μελέτες σε σκύλους, κουνέλια και πρόβατα, έδειξαν ότι η ποσότητα του υγρού ανέρχεται σε 2,4 mL, 1 mL και 3,5 mL (δύο ημιθωράκια), αντίστοιχα (1-3, 15). Ενώ έχει προσδιορισθεί ο όγκος του υγρού σε διάφορα ζώα, δεν υπάρχουν ακόμα ακριβή στοιχεία σχετικά με την ποσότητά του στον άνθρωπο (15). Οι μηχανισμοί που ελέγχουν το ισοζύγιο του περιγράφονται παρακάτω.

Κατανομή: Μελέτες σε πρόβατα έδειξαν ότι το εύρος της κοιλότητας κυμαίνεται κατά μέσο όρο από 18,5 μm (κορυφή) έως 20,3 μm (βάση). Το περιεχόμενο υγρό είναι ομοιόμορφα κατανεμημένο εντός της κοιλότητας ώστε να έχει τα λειτουργικά χαρακτηριστικά ενιαίου συστήματος. Σε καμία θέση δεν έχει διαπιστωθεί άμεση επαφή των πετάλων. Έτσι οι δυνάμεις τριβής μεταξύ των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος είναι χαμηλές (17).

Κυτταρικά στοιχεία: Μελέτες σε κουνέλια και σκύλους έδειξαν ότι το φυσιολογικό υπεζωκοτικό υγρό περιέχει σημαντικό αριθμό λευκοκυττάρων, μεσοθηλιακά κύτταρα και λίγα ερυθροκύτταρα (15). Ειδικότερα, στα κουνέλια περιέχονται 2450 λευκοκύτταρα/mm³, ενώ στους σκύλους 2200 λευκοκύτταρα/mm³. Οι υπόλοιποι κυτταρικοί πληθυσμοί στο κουνέλι ήταν 32% μεσοθηλιακά κύτταρα, 61% μονοπύρρηνα και 7% λεμφοκύτταρα. Στον σκύλο, η

πλειοψηφία των κυτταρικών στοιχείων ανήκε στα μεσοθηλιακά (70%), ενώ τα υπόλοιπα ήταν 28% μονοκύτταρα και 2% λεμφοκύτταρα (15).

Βιοχημική σύσταση: Η φυσιολογική συγκέντρωση πρωτεΐνης του υγρού και ο λόγος προς την τιμή της στο πλάσμα, είναι χαμηλά. Αυτό δείχνει ότι η διαπερατότητα του υπεζωκότα στις πρωτεΐνες είναι περιορισμένη. Ειδικότερα, μόνο οι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους (πχ αλβουμίνη) βρίσκονται σε υψηλότερη συγκέντρωση στο υγρό, αλλά πάντα σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με αυτά του πλάσματος (1).

Γενικά, η σωματική ανάπτυξη ενός ζώου συνεπάγεται την αύξηση της υδροστατικής πίεσης της συστηματικής κυκλοφορίας και τη μείωσή της στην κοιλότητα, που οδηγεί σε αύξηση του ρυθμού παραγωγής του υγρού. Έτσι, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης του υγρού και ο λόγος της προς την πρωτεΐνη του πλάσματος, ελαττώνονται (1). Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης του υγρού προσδιορίστηκε σε 1,06 gr/dl στους σκύλους και 1,33 gr/dl στα κουνέλια (15). Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης και ιόντων K^+ είναι ίδιες στο υγρό και το πλάσμα, ενώ των ιόντων Na^+ και Cl^- είναι χαμηλότερες στο υγρό. Η συγκέντρωση των διττανθρακικών είναι υψηλότερη κατά 20-25% (υγρό με αλκαλικό pH) (8, 18, 33).

Η παθητική διάχυση και η λεμφική παροχέτευση, δεν επαρκούν για την ερμηνεία των διαφορών στη σύσταση μεταξύ του υγρού και του πλάσματος. Έτσι έχουν προταθεί και εναλλακτικοί μηχανισμοί, όπως είναι οι εκλεκτικές μεταβολές του ρυθμού παθητικής διάχυσης αλλά και η ενεργητική μεταφορά, σε ολόκληρη την έκταση του υπεζωκότα. Επιπλέον, αναφέρεται ότι η

μεταβολική δραστηριότητα του υπεζωκότα και του υποκείμενου πνεύμονα, μπορεί να συμμετέχει στις παραπάνω διαφορές.

Φυσιολογία:

Η υπεζωκοτική κοιλότητα εξασφαλίζει έναν προστατευτικό μηχανισμό έναντι της ανάπτυξης κυψελιδικού οιδήματος (διαφυγή υγρού στην κοιλότητα) (16, 26 - 28). Το υγρό ως υπερδιήθημα του πλάσματος από τα τριχοειδή του τοιχωματικού πετάλου, έχει ως κύρια λειτουργία την εξάλειψη των δυνάμεων τριβής των πνευμόνων επί του θωρακικού τοιχώματος (33).

Λειτουργική Ανατομική: Τα πέταλα του υπεζωκότα έχουν ιστολογικές ομοιότητες αλλά και διαφορές μεταξύ τους. Και τα δύο αποτελούνται από τις κάτωθι στιβάδες: 1) μεσοθήλιο, 2) υποκείμενη στιβάδα συνδετικού ιστού, 3) λεπτή στιβάδα ελαστικών ινών 4) δευτερή στιβάδα συνδετικού ιστού με αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα και 5) στιβάδα ινοελαστικού ιστού προσκολλημένη στον υποκείμενο ιστό που δεν ανευρίσκεται στον περισπλάχνιο υπεζωκότα των μικρών θηλαστικών. Η υποκείμενη στιβάδα συνδετικού ιστού του περισπλάχνιου υπεζωκότα είναι παχύτερη απ'αυτή του τοιχωματικού και υπεύθυνη για τη διατήρηση του σχήματος του πνεύμονα, τον περιορισμό της εισπνευστικής του έκπτυξης, την προστασία των επιφανειακών κυψελίδων από διάταση και τον περιορισμό του έργου της εκπνοής (31, 35, 36, 46, 47).

Υδροδυναμική πλευριτικού υγρού: Τα δύο πέταλα του υπεζωκότα χωρίζονται μεταξύ τους με μία λεπτή στιβάδα υγρού πλάτους περίπου 20 μm. Ο φυσιολογικός όγκος του υπεζωκοτικού υγρού είναι 0,1 mL/Kg βάρους σώματος (περίπου 10mL σε έναν υγιή ενήλικα) με ρυθμό παραγωγής -

απορρόφησης που ξεπερνά το 1L ημερησίως. Η διακίνηση του υγρού μέσω των υπεζωκοτικών πετάλων είναι προϊόν ισορροπίας υδροστατικών και ωσμωτικών πιέσεων μεταξύ μικροκυκλοφορίας και υπεζωκοτικής κοιλότητας (6, 45, 53).

Η ανταλλαγή υγρού περιγράφεται από το νόμο του Starling:

$$\text{Διακίνηση Υγρού} = L \times S [(P_{cap} - P_{pl}) - \sigma \times (\Pi_{cap} - \Pi_{pl})]$$

όπου τα P και Π συμβολίζουν τις υδροστατικές και ωσμωτικές πιέσεις, εντός των τριχοειδών (cap) και της υπεζωκοτικής κοιλότητας (pl), αντίστοιχα, L είναι η σταθερά αγωγιμότητας της μεμβράνης ως προς τα υγρά, S το εμβαδόν επιφάνειας και σ η ωσμωτική σταθερά για τις πρωτεΐνες του συνδυασμένου φραγμού ενδοθηλίου/διάμεσου ιστού (3).

Η P_{cap} του πνευμονικού υπεζωκότα δεν ξεπερνά τα 24 cmH₂O, λόγω της φλεβικής του παροχέτευσης στην πνευμονική κυκλοφορία (σύστημα χαμηλών πιέσεων). Η διαφορά μεταξύ των υδροστατικών πιέσεων του περισπλάχνιου πετάλου και της υπεζωκοτικής κοιλότητας (~29 cmH₂O), συμβάλλει στην καθαρή ροή υγρού προς την κοιλότητα (Εικ. 1). Η Π_{cap} , που τείνει να συγκρατεί υγρό, και των δύο πετάλων ανέρχεται σε 34 cmH₂O ενώ της κοιλότητας δεν ξεπερνά τα 5 cmH₂O. Η διαφορά των υδροστατικών πιέσεων μεταξύ του τοιχωματικού πετάλου και της κοιλότητας, τελικά ωθεί υγρό προς την κοιλότητα.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των υδροστατικών και ωσμωτικών πιέσεων του συστήματος, προκύπτει μια οδηγός διαφορά πίεσης της τάξης των 6 cmH₂O στο επίπεδο του τοιχωματικού πετάλου που μετακινεί υγρό προς την κοιλότητα. Στο επίπεδο του περισπλάχνιου πετάλου η διαφορά πιέσεων είναι μηδενική, αν και δεν έχει αποδειχτεί πειραματικά (29).

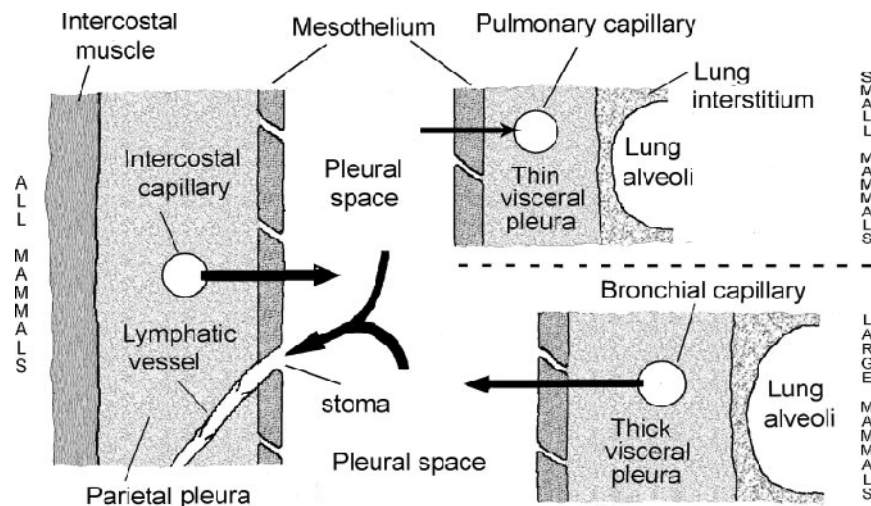
	ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ	ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ	ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΟΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ
ΥΔΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (Ρ)	24	-5	30
ΩΣΜΩΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (Π)	34	5	34
ΤΕΛΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (cm H ₂ O)	0		6

Εικ. 1: Ρ και Π τοιχωματικού, πνευμονικού υπεζωκότα και υπεζωκοτικής κοιλότητας. Οδηγός πίεση 6 cmH₂O τελικά ωθεί υγρό από τον τοιχωματικό υπεζωκότα προς την κοιλότητα.

Ωστόσο, το μοντέλο διαφοράς πιέσεων δε μπορεί να περιγράψει πλήρως τη διαδικασία παραγωγής/παροχέτευσης, ως ο μοναδικός υπεύθυνος μηχανισμός. Η επικρατούσα θεωρία υποστηρίζει ότι το υγρό φυσιολογικά εισέρχεται στην κοιλότητα κυρίως από τα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας του τοιχωματικού πετάλου, αλλά και από τα αγγεία του πνευμονικού. Η παροχέτευσή του πραγματοποιείται φυσιολογικά μέσω των λεμφαγγείων του τοιχωματικού πετάλου (Εικ. 2).

Στο τοιχωματικό πέταλο γίνεται διήθηση υγρού από τα τριχοειδή της συστηματικής κυκλοφορίας του υποκείμενου ιστού προς την κοιλότητα, δια του μεσοθηλίου. Η πραγματική πίεση εντός της κοιλότητας είναι περίπου -5 cmH₂O στην λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) και -30 cmH₂O στην ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC). Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, η συνολική διαμεμβρανική πίεση Starling οδηγεί το υγρό από την κοιλότητα προς το περισπλάχνιο πέταλο και κατόπιν στα πνευμονικά τριχοειδή (15, 54). Στα

είδη που διαθέτουν λεπτό περισπλάχνιο πέταλο όπου η παροχή αίματος γίνεται από την πνευμονική κυκλοφορία, παρά το ότι επικρατούν χαμηλότερες υδροστατικές πιέσεις, η συνολική κλίση πίεσης ευνοεί ακόμα περισσότερο την απορρόφηση του υγρού μέσω του περισπλάχνιου πετάλου (3, 29).



Εικ. 2: Σχηματική απεικόνιση της φυσιολογικής διακίνησης του υπεζωκοτικού υγρού (βέλη = ενδεικτικά ροής). Σε όλα τα θηλαστικά το υπεζωκοτικό υγρό είναι προϊόν διήθησης από τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα που επαλείφει το θωρακικό τοίχωμα (αριστερά). Στα μεγάλα θηλαστικά με παχύ περισπλάχνιο υπεζωκότα, μέρος του υγρού είναι διήθημα των τριχοειδών του περισπλάχνιου υπεζωκότα που προέρχονται από τη βρογχική κυκλοφορία (κάτω δεξιά), ενώ στα μικρά με λεπτό περισπλάχνιο πέταλο μέρος του υγρού μπορεί να επαναρροφάται από τα πνευμονικά τριχοειδή (πάνω δεξιά). Η παροχέτευση του πλευριτικού υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα, γίνεται μέσω των λεμφαγγειακών στομάτων του τοιχωματικού υπεζωκότα. Η υπεζωκοτική κοιλότητα, ο περισπλάχνιος υπεζωκότας και οι κυψελίδες είναι παχύτερα στα μεγαλύτερα θηλαστικά. (Lai-Fook 2004; 84: 335-410).

Το μεσοθήλιο των υπεζωκοτικών πετάλων συμμετέχει με ενεργό μεταφορά ιόντων και διακυττάρια διακίνηση πρωτεϊνών. Έτσι, η λεμφική

παροχέτευση μέσω του τοιχωματικού πετάλου καθώς και η απορρόφηση του υγρού σε σύζευξη με ιόντα και από τα δύο πέταλα, συμβάλλουν επιπλέον στην απομάκρυνση του υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα (34, 41, 55, 56).

Ροή Λέμφου στον Υπεζωκότα: Τα λεμφαγγεία έχουν υψηλή απορροφητική ικανότητα. Όταν διαχέεται υγρό εντός της κοιλότητας ξύπνιων προβάτων, ο ρυθμός παροχέτευσής του αυξάνεται περίπου 30 φορές άνωθεν του βασικού (57). Οι Gourgoulianis και συν., έδειξαν την παρουσία πλευριτικής συλλογής σε γυναίκες κατά τον τοκετό και πιθανότατα κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης (58). Οι συνθήκες στον τοκετό φαίνεται να ευνοούν την ανάπτυξη πλευριτικής συλλογής. Ως κύρια αιτία θεωρήθηκε η έμφραξη των στομάτων των λεμφαγγείων του τοιχωματικού πετάλου κατά τους χειρισμούς Valsalva. Λιγότερο σημαντικές αιτίες μπορεί να είναι, η αυξημένη πίεση στη συστηματική κυκλοφορία, οι μειωμένες ωσμωτικές πιέσεις και πιθανότατα οι ορμονικές αλλαγές. Σύμφωνα με την εξίσωση Starling, όλες αυτές οι μεταβολές οδηγούν σε αυξημένη εισροή υγρού στην κοιλότητα, ενώ τα λεμφαγγεία χάνουν την υψηλή απορροφητική τους ικανότητα. Η ροή εντός των λεμφαγγείων εξασφαλίζεται με έναν ενδογενή μηχανισμό (μυογενής λειτουργία του λεμφαγγειακού τοιχώματος) και έναν εξωγενή μηχανισμό (κινητικότητα των ιστών που περιβάλλουν τα λεμφικά κανάλια) (60). Ο τοκετός φαίνεται να καταστέλλει σημαντικά τον εξωγενή μηχανισμό. Ο συνδυασμός αυτός τελικά οδηγεί στη συσσώρευση υγρού κατά τη διάρκεια του τοκετού (58, 59).

Οι Hatzoglou και συν., έδειξαν ότι η αμιλορίδη (αναστολέας σύσπασης λείων μυϊκών ινών), αυξάνει τη διαμεσοθηλιακή αντίσταση του τοιχωματικού πετάλου (12). Η δράση της είναι εντονότερη στη βασική επιφάνεια του

διαφραγματικού τοιχωματικού πετάλου παρά στην κορυφαία (ανατομικές θέσεις των λεμφαγγειακών στομάτων) (61-63). Η ουαμπαΐνη (αναστολέας αντλίας Na^+/K^+) και το νιτροπρωσσικό νάτριο (δότης οξειδίου του αζώτου) είχαν την ίδια δράση τόσο στο τοιχωματικό όσο και στο περισπλάχνιο πέταλο (12). Τα δεδομένα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις των Gourgoulialis και συν. όπως και των Negrini και συν., που προσδιόρισαν ότι περίπου το 40% της συνολικής λεμφικής ροής του υπεζωκότα εξαρτάται από τον ενδογενή μηχανισμό (48, 49, 56). Η πραγματική μεταβολή της αντίστασης του τοιχωματικού πετάλου ήταν περίπου $2 \Omega/\text{cm}^2$, που αν και μικρή η αύξηση αυτή μπορεί να δυσχεραίνει την παροχέτευση του πλευριτικού υγρού (12, 64).

Επιπλέον, έδειξαν ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων (όπως κατά την κύηση) μειώνουν την ικανότητα ιοντικής διακίνησης και των δύο υπεζωκοτικών πετάλων. Αυτό αποδόθηκε στην ταχεία απελευθέρωση οξειδίου του αζώτου, που εμποδίζει την παραπέρα απορρόφηση της περίσσειας υπεζωκοτικού υγρού μέσω διακίνησης ηλεκτρολυτών από το μεσοθήλιο (13).

Το δίκτυο των λεμφαγγείων διαθέτει ρυθμιστικό σύστημα, που αυξάνει τη ροή της λέμφου όταν αυξάνεται η πίεση του υπεζωκοτικού υγρού. Όταν η λεμφική παροχέτευση μειώνεται σημαντικά (τοκετός) και η σταθερά διήθησης παραμένει φυσιολογική, προκαλείται μικρή αύξηση του πλευριτικού υγρού (καλοήθους πλευριτική συλλογή μετά τον τοκετό). Όταν αυξάνεται σημαντικά η σταθερά διήθησης (φλεγμονή), τα λεμφαγγεία αυξάνουν την παροχέτευση της λέμφου στο μέγιστο. Όταν ο ρυθμός διήθησης υπερβαίνει το ρυθμό παροχέτευσης, τότε η απομάκρυνση της λέμφου δεν επαρκή για την αποκατάσταση της ισορροπίας και οδηγεί στην ανάπτυξη πλευριτικής συλλογής

(παραπνευμονική πλευριτική συλλογή) (65). Ωστόσο, πρόσφατα πειραματικά δεδομένα *in vivo* μελετών σε κουνέλια με προκλητούς υδροθώρακες (από 0,12 ml/Kg έως 2,4 ml/Kg), περιέχοντες ραδιοσημασμένη αλβουμίνη και δεξτράνη, έδειξαν ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες η λεμφική παροχέτευση μέσω των στομάτων δεν αποτελεί τον κύριο τρόπο απορρόφησης υγρού και πρωτεϊνών από την υπεζωκοτική κοιλότητα (52, 66, 172).

Τα δεδομένα που παρατέθηκαν έως τώρα, υποδηλώνουν πως η παροχέτευση του πλευριτικού υγρού είναι πολυπαραγοντικό φαινόμενο και ότι οι δυνάμεις Starling και η λεμφική παροχέτευση μέσω των στομάτων του τοιχωματικού πετάλου, δεν επαρκούν για να την ερμηνεύσουν.

Διακίνηση Ύδατος και Ηλεκτρολυτών: Στις αρχές της δεκαετίας του '80, παρατέθηκαν τα πρώτα στοιχεία *in vitro* μελετών σχετικά με περιορισμένης έκτασης ενεργητική μεταφορά Na^+ , από την κορυφαία προς τη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα σκύλου (45). Αργότερα οι Zocchi και συν., με τη χρήση αναστολέων της αντιμεταφοράς Na^+/Cl^- , Na^+/H^+ , $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ και της αντλίας Na^+/K^+ , παρουσίασαν έμμεσα στοιχεία υπέρ της ενεργού μεταφοράς ύδατος και ηλεκτρολυτών μέσω των μεσοθηλιακών κυττάρων από την υπεζωκοτική κοιλότητα σε κουνέλια (9, 10).

Οι Hatzoglou και συν., έδειξαν ενεργό μεταφορά ιόντων και στα δύο πέταλα του υπεζωκότα, με μετρήσεις της διαμεσοθηλιακής αντίστασης. Η τελευταία αυξήθηκε όταν εφαρμόστηκαν 1) η ουαμπαΐνη στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα, ως αναστολέας της αντλίας Na^+/K^+ , 2) η αμιλορίδη στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα, ως ανταγωνιστής των διαύλων Na^+ και της πρωτεΐνης αντιμεταφορέα Na^+/H^+ και

3) το νιτροπρωσσικό νάτριο στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού και στις δύο επιφάνειες του περισπλάχνιου υπεζωκότα, ως δότης οξειδίου του αζώτου (12).

Έτσι προτάθηκε η παρουσία δύο κυτταρικών πληθυσμών στη διαμόρφωση του μεσοθηλίου της υπεζωκοτικής κοιλότητας, αναλόγως των ιδιοτήτων διαπερατότητας. Ο πρώτος, θα πρέπει να διαθέτει είτε αντιμεταφορέα Na^+/H^+ , είτε διαύλους Na^+ στην κορυφαία επιφάνεια και να είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά ιόντων Na^+ (συμμεταφορά με ύδωρ) εκτός της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Ο δεύτερος, είναι αρκετά πιθανόν να διαθέτει αντλία Na^+/K^+ στη βασική επιφάνεια και να συμμετέχει στη διακίνηση ιόντων K^+ . Το οξείδιο του αζώτου προκάλεσε αύξηση στη διαμεσοθηλιακή αντίσταση, που μπορεί να σημαίνει δράση είτε στο μεσοθήλιο της κοιλότητας, είτε στο ενδοθήλιο των στομάτων των λεμφαγγείων είτε και στα δύο (67, 68).

Νεότερα δεδομένα έδειξαν μία σχετική τοπογραφική ανομοιογένεια στην ικανότητα ενεργού μεταφοράς ιόντων, των μεσοθηλιακών κυττάρων του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου και ανθρώπου (38, 69). Ειδικότερα, στον άνθρωπο διαπιστώθηκε ότι τα ουραία τμήματα του τοιχωματικού υπεζωκότα παρουσιάζουν εντονότερη ηλεκτρική δραστηριότητα, όπως αποδείχθηκε με την εφαρμογή αναστολέων της αντλίας Na^+/K^+ (ουαμπαΐνη) και της διακίνησης ιόντων Na^+ (αμιλοριδίδη), σε σχέση με τα κεφαλικά (69). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η διαπερατότητα του πλευρικού τοιχωματικού υπεζωκότα στα ιόντα, αυξάνεται όταν οι τιμές σακχάρου και pH είναι χαμηλότερες του φυσιολογικού. Στο πρόβατο, ο πλευρικός τοιχωματικός υπεζωκότας διαθέτει μεσοθήλιο με μεγαλύτερη ικανότητα διακίνησης ύδατος και ηλεκτρολυτών, σε

σχέση με το διαφραγματικό (38). Επιπλέον παρουσιάζει πιο έντονη ηλεκτρική δραστηριότητα, όπως φάνηκε μετά την εφαρμογή αναστολέων της διακίνησης ιόντων Na^+ , όπως η μορφίνη, η αδρεναλίνη και η αμιλοριδία (70-72).

Πρόσφατη βιβλιογραφία έχει να επιδείξει πιο άμεσα δεδομένα για τη διακίνηση ουσιών από και προς την υπεζωκοτική κοιλότητα, τόσο μέσω του περισπλάχνιου όσο και μέσω του τοιχωματικού πετάλου μικρών και μεγάλων θηλαστικών (αντλία Na^+/K^+ , συμμεταφορά γλυκόζης – Na^+ - SGLT1). Έτσι, ενισχύεται η θεωρία πως η απομάκρυνση του υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα είναι πολυπαραγοντική διαδικασία. Πραγματοποιείται μέσω των δυνάμεων Starling και στα δύο πέταλα, μέσω της λεμφικής παροχέτευσης από του τοιχωματικό πέταλο, αλλά και μέσω διακυτταρικής μεταφοράς (73, 74).

Παθοφυσιολογία: Η διατήρηση της ισορροπίας των πιέσεων, και η ακεραιότητα της λεμφικής παροχέτευσης και των χαρακτηριστικών της διαπερατότητας των πετάλων, είναι απαραίτητα για τη διατήρηση του όγκου του υπεζωκοτικού υγρού εντός φυσιολογικών ορίων. Η ανάπτυξη πλευριτικής συλλογής μπορεί να πραγματοποιηθεί με τρεις τρόπους. Είτε να αυξηθεί σημαντικά ο ρυθμός παραγωγής του υγρού ώστε να υπερβεί την ταχύτητα παροχέτευσης της λέμφου (30 φορές άνωθεν του φυσιολογικού), είτε να μειωθεί ο ρυθμός απομάκρυνσής του, είτε και τα δύο.

Οι αιτίες είναι πολλές και γενικά διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: α) αυτές που διαταράσσουν την ισορροπία των ενδοϋπεζωκοτικών πιέσεων (συνήθως εξωϋπεζωκοτικές), β) αυτές που εμποδίζουν την λεμφική παροχέτευση (ενδο-, εξωϋπεζωκοτικά λεμφαγγεία) και γ) αυτές που μεταβάλλουν τη διαπερατότητα του μεσοθηλίου του υπεζωκότα ή του

ενδοθηλίου των τριχοειδών. Με εξαίρεση την πρώτη κατηγορία, η συγκέντρωση πρωτεΐνης στο υγρό είναι υψηλότερη του φυσιολογικού.

Για το χαρακτηρισμό των συλλογών στην κλινική πράξη, έχει αναπτυχθεί σειρά κριτηρίων γνωστά και ως κριτήρια Light (75). Σύμφωνα με αυτά μία υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται ως εξιδρωματική όταν ο λόγος πρωτεΐνης υγρού/πλάσματος είναι υψηλότερος από 0,5, ο λόγος LDH υγρού/πλάσματος είναι υψηλότερος από 0,6 και η τιμή LDH του υγρού είναι μεγαλύτερη από τα 2/3 της ανώτερης φυσιολογικής τιμής του πλάσματος.

Διϊδρωματική συλλογή: Η διϊδρωματική πλευριτική συλλογή (χαμηλή ωσμωτικότητα) είναι συχνά προϊόν υψηλής υδροστατικής πίεσης στα τριχοειδή του πνεύμονα και του υπεζωκότα. Η συγκέντρωση πρωτεΐνης μπορεί να διατηρηθεί σε φυσιολογικά επίπεδα, εφόσον η διαπερατότητα του ενδοθηλίου και του μεσοθηλίου για τις πρωτεΐνες παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων.

Η πιο συχνή αιτία είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια η οποία προκαλεί διάμεσο πνευμονικό οίδημα. Υπό αυτές τις συνθήκες, η πίεση στο διάμεσο ιστό του πνεύμονα αυξάνεται από -10 στα 6 cmH₂O. Το πλευριτικό υγρό μπορεί να προέλθει από διήθηση του διάμεσου οιδήματος μέσω του περισπλάχνιου πετάλου, περίπου 3 ώρες μετά την εγκατάστασή του. Αυτό είναι συμβατό με την παρατήρηση ότι το πνευμονικό οίδημα συχνά περιπλέκεται με πλευριτική συλλογή, που μπορεί να αποτελεί και μηχανισμό προστασίας των κυψελίδων (52). Η μεγάλη αύξηση της υδροστατικής πίεσης (σοβαρή πνευμονική υπέρταση) μπορεί να προκαλέσει οπές στο ενδοθήλιο και να αυξήσει τη συγκέντρωση πρωτεΐνης. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να ευθύνεται

για την παραγωγή υπεζωκοτικής συλλογής με συγκέντρωση πρωτεΐνης σε επίπεδα εξιδρώματος, στα πλαίσια καρδιακής ανεπάρκειας (2).

Η διϊδρωματική πλευριτική συλλογή μπορεί να οφείλεται στη μείωση της υδροστατικής πίεσης της υπεζωκοτικής κοιλότητας (πχ ατελεκτασία πνεύμονα), ή της ωσμωτικής πίεσης του αίματος (πχ νεφρωσικό σύνδρομο, ηπατική ανεπάρκεια). Η υψηλή υδροστατική πίεση στην άνω κοίλη φλέβα (σ. άνω κοίλης φλέβας) και το θωρακικό πόρο, μπορεί να εμποδίζει την απομάκρυνση του υγρού από τα λεμφαγγεία του υπεζωκότα. Τέλος, η διϊδρωματική πλευριτική συλλογή μπορεί να αποτελεί συνέχεια περιτοναϊκής συλλογής, με πιθανό μηχανισμό την παλινδρόμηση υγρού είτε μέσω των διαφραγματικών λεμφαγγείων είτε μέσω ελλειμμάτων του διαφράγματος (29, 76).

Εξιδρωματική συλλογή: Πρόκειται για συλλογή υψηλής ωσμωτικότητας, που οφείλεται γενικά σε διαταραχή της διαπερατότητας του ενδοθηλίου ή του μεσοθηλίου ως προς τις πρωτεΐνες (φλεγμονές, νεοπλασίες).

Η τριχοειδική διαπερατότητα μπορεί να αυξηθεί είτε μέσω σχηματισμού κυτταροπλασματικών κυστιδίων με σύντηξη της κυτταρικής μεμβράνης, είτε με δημιουργία νέων οπών μεταξύ των κυττάρων. Στην πρώτη περίπτωση η διαπερατότητα αυξάνεται για το ύδωρ, τα μικρά μόρια και τις μεγαλομοριακές ενώσεις. Στη δεύτερη περίπτωση αυξάνεται μόνο για τα μικρά μόρια.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα φαίνεται ότι ανταποκρίνονται με ανάλογο τρόπο όπως το ενδοθήλιο των τριχοειδών στις αγγειοδραστικές ουσίες, οι οποίες ανευρίσκονται και στις εξιδρωματικές συλλογές. Τα δραστικά αυτά μόρια μπορεί να έχουν εξωϋπεζωκοτική προέλευση ή να παράγονται από το ίδιο το μεσοθήλιο (κυττοκίνες, αυξητικοί παράγοντες κλπ). Η αυξημένη διαπερατότητα

επιτρέπει την είσοδο φλεγμονωδών κυττάρων, που παράγουν διαμεσολαβητές και διαταράσσουν επιπλέον το φραγμό.

Η δυσχερής λεμφική παροχέτευση μπορεί να αποτελέσει την πρωταρχική αιτία ενός εξιδρώματος, λόγω περιορισμού της απομάκρυνσης πρωτεϊνών. Η αύξηση της ωσμωτικότητας διαταράσσει την ισορροπία των πιέσεων της κοιλότητας ώστε τελικά να ευνοείται η διήθηση και να παρεμποδίζεται η απορρόφηση του υγρού. Έτσι, μία συλλογή μετατρέπεται προοδευτικά από διϊδρωματική σε εξιδρωματική, ακόμη και χωρίς αλλαγή της διαπερατότητας. Η αιτία μπορεί να εντοπίζεται οπουδήποτε στο λεμφαγγειακό δίκτυο. Στο επίπεδο των λεμφαγγειακών στομάτων (εναπόθεση ινικής στα τελικά στάδια παραπνευμονικών συλλογών), στα λεμφαγγεία του υπεζωκότα (φλεγμονές, νεοπλασίες) ή και στο εξωϋπεζωκοτικό λεμφαγγειακό δίκτυο (έμφραξη θωρακικού πόρου κλπ). Όπως έχει ήδη περιγραφεί, η υψηλή κεντρική φλεβική πίεση μπορεί να περιορίσει τη λεμφική παροχέτευση (2, 29, 76).

ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟ

Το περικάρδιο, ανήκει στις κλειστές ορογόνες κοιλότητες των θηλαστικών (1). Πρόκειται για ινοορογόνο κωνική σακοειδή δομή, που εσωκλείει την καρδιά και τις ρίζες των μεγάλων αγγείων (77).

Στον άνθρωπο, βρίσκεται εντός του μέσου μεσοθωρακίου, όπισθεν του στέρνου και των χόνδρων της τρίτης έως έβδομης πλευράς του αριστερού ημιθωρακίου. Φυσιολογικά δεν έρχεται σε επαφή με το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, με εξαίρεση παθολογικές καταστάσεις που μεγεθύνουν τον επιμήκη

άξονα (77, 78). Στις πλάγιες περιοχές συνέχεται με τον μεσοθωράκιο τοιχωματικό υπεζωκότα. Φυσιολογικά, το περικάρδιο απομονώνει την καρδιά από τους πέριξ ιστούς, επιτρέποντας έτσι την «ελεύθερη» κινητικότητά της, εντός των ορίων που καθορίζει η περικαρδιακή κοιλότητα (77).

Ανατομία:

Το περικάρδιο αποτελείται από δύο ανατομικές δομές, που είναι στενά συνδεδεμένες. Έναν εξωτερικό σάκο που καλείται *ινώδες περικάρδιο* και αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό και έναν εσωτερικό που είναι γνωστός ως *ορογόνο περικάρδιο* και επαλείφει την έσω επιφάνεια του πρώτου και την καρδιά (78, 79).

Το ανθρώπινο ινώδες περικάρδιο, με πάχος 1 – 3 mm, σχηματίζει ένα σάκο σε σχήμα «φιάλης». Ο «λαιμός» του σάκου (ανώτερο όριο) συγκλείνει με προσεκβολές περικλείοντας τα μεγάλα αγγεία. Το υπόλοιπο προσκολλάται στο αριστερό ημιδιάφραγμα και στην οπίσθια επιφάνεια του στέρνου, εξασφαλίζοντας τον προσανατολισμό της καρδιάς μέσα στο θώρακα (77-79). Μεταξύ των δύο πετάλων του ορογόνου περικαρδίου (*τοιχωματικό* και *περισπλάχνιο*) σχηματίζεται η *περικαρδιακή κοιλότητα*, που φυσιολογικά περιέχει μικρή ποσότητα υγρού (στον άνθρωπο ~15–30 mL ή ~0,25±0,15mL/Kg), που γενικά ποικίλει μεταξύ των ειδών (77, 81, 82).

Παρά το ότι η βασική δομή του περικαρδίου είναι κοινή, υπάρχουν διαφορές ως προς τη γεωμετρία και την κατασκευή μεταξύ των ειδών (80). Γενικά, το περικάρδιο παχύνεται αναλογικά με το μέγεθος της καρδιάς και της περικαρδιακής κοιλότητας στα διάφορα είδη, με εξαίρεση τον άνθρωπο που διαθέτει σημαντικά παχύτερο περικάρδιο σε σχέση με ζώα που έχουν καρδιά

ίδιου μεγέθους (άνθρωπος 1–3,5 mm, πρόβατο $0,32\pm 0,01$ mm, χοίρος $0,20\pm 0,01$ mm) (81).

Η ανατομική του περικαρδίου είναι περίπλοκη και οι αναδιπλώσεις του γύρω από τα αγγεία συνθέτουν τρεις κόλπους (*άνω, εγκάρσιος, λοξός*) και τρεις σχισμές (*οπίσθια κοίλη, αριστερή και δεξιά πνευμονική*) (82-84). Αυτό σχετίζεται με τις χωροταξικές διαφορές της υδροστατικής πίεσης του περικαρδιακού υγρού, που περιγράφονται παρακάτω.

Ιστολογία:

Όπως αναφέρθηκε, το περικάρδιο αποτελείται από το *ινώδες* και το *ορογόνο περικάρδιο* (77, 78). Το τελευταίο, σχηματίζει την *περικαρδιακή* κοιλότητα μεταξύ ενός τοιχωματικού (parietal) πετάλου που επαλείφει το *ινώδες περικάρδιο* και ενός περισπλάχνιου (visceral). Το περισπλάχνιο πέταλο, που καλύπτει την καρδιά και τα μεγάλα αγγεία, συχνά αναφέρεται και ως *επικάρδιο* (85) και αποτελεί συνέχεια του τοιχωματικού (77).

Το *ινώδες περικάρδιο* συντίθεται κυρίως από ινίδια ελαστίνης και δεμάτια κολλαγόνου, που διατηρούνται διασταυρωμένα με τη βοήθεια μορίων υδροξυλυσίνης (86). Επιπλέον, έχουν απομονωθεί θετικά φορτισμένες πρωτεΐνες, γλυκοζαμινογλυκάνες και πρωτεογλυκάνες (106). Οι διαπλεκόμενες ίνες είναι διαταγμένες σε πολλαπλές στιβάδες και προς διάφορες κατευθύνσεις (81, 87). Γενικά, έχουν διαγώνια κατεύθυνση από τις κατώτερες κεντρικές περιοχές προς τα άνω και αριστερά. Η διάταξη αυτή ευνοεί τη λειτουργία του *ινώδους περικαρδίου*, που υφίσταται διάταση κατά τη διαστολή εξασφαλίζοντας τον περιορισμό αυτής της κίνησης. Το *ινώδες περικάρδιο* μπορεί να διαφέρει ως προς τη διάταξη των ινών του και το πάχος του, στα διάφορα είδη (86, 88).

Στην εξωτερική του επιφάνεια φέρει λιπώδη ιστό σε άλλοτε άλλη ποσότητα, κατά περιοχές (82).

Το τοιχωματικό πέταλο του ορογόνου περικαρδίου αποτελείται από μία στιβάδα αποπλατυσμένων μεσοθηλιακών κυττάρων που, μέσω ενός στενού υπομεσοθηλιακού διαστήματος, «αναπαύονται» επάνω σε στρώμα συνδετικού ιστού. Ο τελευταίος αποτελείται από δεμάτια κολλαγόνου και μικρές ελαστικές ίνες, τοποθετημένα σε ποικίλες κατευθύνσεις (89, 90).

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν βλεφαρίδες και πολλές μικρολάχνες, που περιορίζουν τις δυνάμεις τριβής μεταξύ των πετάλων και μεγεθύνουν την επιφάνεια διακίνησης υγρού (89, 90). Μεταξύ των μεσοθηλιακών κυττάρων υπάρχουν δεσμοσώματα που ενισχύουν τη μεσοκυττάρια προσκόλληση, αλλά και στενές συνάψεις που συμβάλλουν στη διαμόρφωση φραγμού στη διαπερατότητα. Εντός των μικρολαχνών και κάτωθεν των μεσοθηλιακών κυττάρων, περιγράφονται ινίδια όμοια με αυτά της ακτίνης που μετέχουν στις μεταβολές του σχήματος των κυττάρων και σε συνεργασία με τα δεσμοσώματα και τις περιπυρηνικές περιοχές, εξασφαλίζουν τη δομική σταθερότητα του κυτταροπλάσματος (89).

Ανάμεσα στα μεσοθηλιακά κύτταρα του τοιχωματικού πετάλου έχει καταγραφεί η παρουσία γαλακτωδών κηλίδων, ομοίων με του τοιχωματικού υπεζωκότα, που περιβάλλονται από κυβοειδή μεσοθηλιακά κύτταρα (1, 90, 91). Αποτελούν την εκβολή των λεμφαγγείων στην περικαρδιακή κοιλότητα και δεν εντοπίζονται στο επικάρδιο (91). Εντός της κοιλότητας, μεταξύ των μεσοθηλιακών κυττάρων και στις υποορογόνιες περιοχές του τοιχωματικού πετάλου, έχουν ανιχνευθεί μακροφάγα που μετακινούνται αναλόγως των

ανοσολογικών αναγκών (1, 89, 90). Η λειτουργία των λεμφαγγείων του περικαρδίου θα περιγραφεί παρακάτω.

Ιστολογικές μελέτες τοιχωματικού περικαρδίου σε τρωκτικά έχουν δείξει την παρουσία «πόρων», που συνδέουν την περικαρδιακή με τις γειτνιάζουσες υπεζωκοτικές κοιλότητες (92). Έχουν εντοπιστεί στις θέσεις που το περικάρδιο συνέχεια με τις σύστοιχες περιοχές του μεσοπνευμόνιου τοιχωματικού υπεζωκότα, εκτός του λιπώδους ιστού (92). Τα στόμια και ο αυλός τους καλύπτονται από μεσοθηλιακά κύτταρα, ενώ κάτωθεν αυτών υπάρχουν ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης (92, 93). Η λειτουργία τους δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο ραδιοσημασμένα ερυθροκύτταρα έχουν διακινηθεί από την υπεζωκοτική προς την περικαρδιακή κοιλότητα μέσω αυτών (93).

Το επικάρδιο έχει κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά με το τοιχωματικό περικάρδιο, αλλά παρουσιάζει και διαφορές που σχετίζονται με τη λειτουργία του. Διαθέτει μία στιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων πάνω σε λεπτή βασική μεμβράνη (85, 90). Η αναλογία των κυβοειδών μεσοθηλιακών κυττάρων είναι μεγαλύτερη στο επικάρδιο σε σχέση με το τοιχωματικό περικάρδιο, σε διάφορα είδη (1). Κάτωθεν της βασικής μεμβράνης εκτείνεται μία παχιά στιβάδα συνδετικού ιστού που δε διηθεί το υποκείμενο μυοκάρδιο. Η στιβάδα αυτή αποτελείται από ινίδια ελαστίνης και παχιά δεμάτια κολλαγόνου, που γενικά είναι παράλληλα μεταξύ τους και διατρέχουν την επιφάνεια της καρδιάς διαγώνια έως κάθετα, σε σχέση με τα μυοκαρδιακά κύτταρα (85, 94). Το χαρακτηριστικό αυτό συμβάλλει στις παθητικές μηχανικές ιδιότητες του περικαρδίου και της καρδιάς (95). Το επικάρδιο έχει μεγαλύτερη ακαμψία και αντοχή στον εφελκυσμό σε σχέση με τα υπόλοιπα στοιχεία του καρδιακού

τοιχώματος, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας του συνδετικού ιστού σε υδροξυπρολίνη (85, 95).

Κάτωθεν του επικαρδίου εντοπίζεται μία στιβάδα λιπώδους ιστού που φιλοξενεί τα στεφανιαία αγγεία και παρασυμπαθητικά γάγγλια (82, 98-100). Το πάχος του επικαρδιακού λίπους ποικίλει αναλόγως της ανατομικής θέσης, με μεγαλύτερη συγκέντρωση στις αύλακες των στεφανιαίων αγγείων, στις μεσοκοιλιακές αύλακες και στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας (82, 96). Η ποσότητά του αυξάνεται με την ηλικία, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να σχετίζεται με το πάχος του υποδορίου λίπους (82, 97).

Αιμάτωση:

Ολόκληρο το περικάρδιο λαμβάνει αρτηριακούς κλάδους από τη θωρακική αορτή και τη δεξιά και αριστερή περικαρδιοφρενική αρτηρία (κλάδοι έσω μαστικής) (78, 79). Η φλεβική παροχέτευση γίνεται μέσω των ανωνύμων και της αζύγου φλέβας, στην άνω κοίλη φλέβα (78).

Λεμφαγγεία:

Μελέτες *in vitro* σε σκύλους, κονίκλους, ποντίκια και ανθρώπους, έχουν αποδείξει ότι τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού περικαρδίου είναι υπεύθυνα για την απομάκρυνση μικρο- και μακρομοριακών ουσιών και κυττάρων από την κοιλότητα. Αυτό επιτυγχάνεται άμεσα ή έμμεσα κατόπιν φαγοκυττάρωσης από μακροφάγα (91, 101, 132, 135). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπινο περικάρδιο που αμφισβητούν την επικοινωνία της περικαρδιακής κοιλότητας με τη λεμφαγγειακή κυκλοφορία, χωρίς όμως να την αποκλείουν απόλυτα (102).

Το λεμφαγγειακό δίκτυο του επικαρδίου έχει συσχετισθεί κυρίως με την απομάκρυνση της λέμφου του υποκείμενου μυοκάρδιου, χωρίς να επικοινωνεί

με την περικαρδιακή κοιλότητα (91). Ωστόσο, οι Szabo και συν. υποστηρίζουν και τη συμμετοχή των λεμφαγγείων του επικαρδίου στην παροχέτευση του υγρού (136), που όμως αμφισβητείται (133, 135).

Και τα δύο δίκτυα παροχετεύουν στους πρόσθιους και οπίσθιους επιχώριους λεμφαδένες (101, 102).

Νεύρωση:

Το περικάρδιο νευρώνεται από τα δύο φρενικά νεύρα, όπου καθένα παρέχει έναν αισθητικό κλάδο στο περικάρδιο (περικαρδιακός κλάδος) (78).

Έχουν αναγνωρισθεί συγκεκριμένες θέσεις εντός του επικαρδιακού λίπους, οι οποίες φιλοξενούν παρασυμπαθητικά γάγγλια που ασκούν ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο στην καρδιά. Ειδικότερα, πρόκειται για: 1. τη διασταύρωση του δεξιού κόλπου με τη δεξιά άνω πνευμονική φλέβα (98), που ασκεί παρασυμπαθητικό έλεγχο στο φλεβόκομβο, 2. τη σύζευξη της κάτω κοίλης φλέβας με τον αριστερό κόλπο (99), που ελέγχει παρασυμπαθητικά την κολποκοιλιακή αγωγή και 3. μεταξύ της άνω κοίλης φλέβας και της αορτικής ρίζας άνωθεν της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας (100), που παρέχει παρασυμπαθητική νεύρωση στους δύο κόλπους.

Περικαρδιακό υγρό:

Η συλλογή στοιχείων για τα χαρακτηριστικά του φυσιολογικού περικαρδιακού υγρού στον άνθρωπο είναι γενικά δυσχερής. Έτσι, τα δεδομένα προέρχονται είτε από ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις χωρίς σημεία προσβολής του περικαρδίου, είτε από ζώα. Αυτό ίσως να περιορίζει μερικώς την εγκυρότητα των δεδομένων (107).

Το περικαρδιακό υγρό αποτελεί υπερδιήθημα του αίματος και έχει μία σειρά από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, κατ' αναλογία προς το υπεζωκοτικό (81).

Όγκος: Ο όγκος του περικαρδιακού υγρού διαφέρει, αναλόγως του μεγέθους του ζώου. Πιο συγκεκριμένα, στο κουνέλι έχει υπολογισθεί περί στα 0,4–1,9 mL και στο σκύλο 0,5–2,5 mL. Σε ενήλικες ανθρώπους κυμαίνεται μεταξύ 20 και 60 mL (μέσος όρος 15–35 mL) (83, 117).

Κατανομή: Μελέτες χρώσης του περικαρδιακού υγρού, αναφέρουν πως η κατανομή του δεν είναι ομοιογενής εντός της κοιλότητας. Η μεγαλύτερή του ποσότητα ανευρίσκεται εντός της κολποκοιλιακής και μεσοκοιλιακής αύλακας, στον άνω και εγκάρσιο κόλπο, ιδίως σε ύπτια θέση (82, 122). Ωστόσο, μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν δείξει την συνεχή ανάδευση του υγρού, οπότε τελικά η σύστασή του είναι η ίδια ανεξάρτητα από τη θέση λήψης του δείγματος (77).

Κυτταρικά στοιχεία: Μελέτες σε ανθρώπινο περικαρδιακό υγρό έχουν αναδείξει την παρουσία ετερογενούς κυτταρικού πληθυσμού, υπό φυσιολογικές συνθήκες. Έτσι, έχουν απομονωθεί μεσοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα (53%), ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (31%), μακροφάγα (12%), ηωσινόφιλα (1,7%), βασεόφιλα (1,2%). Είναι προφανές ότι το φυσιολογικό περικαρδιακό υγρό περιέχει υψηλό αριθμό λεμφοκυττάρων. Αυτό σημαίνει ότι η ανεύρεση «λεμφοκυττάρωσης» σε μία περικαρδιακή συλλογή θα πρέπει να αξιολογείται με περίσκεψη και να θεωρείται παθολογική όταν το ποσοστό των λεμφοκυττάρων ξεπερνά το 60% του κυτταρικού πληθυσμού (107, 108)

Βιοχημική σύσταση: Το περικαρδιακό υγρό θεωρείται υπερδιήθημα του πλάσματος, κατ'αναλογία προς το υγρό των άλλων ορογόνων κοιλοτήτων. Μελέτες σε ζώα (κόνικλος, σκύλος, πίθηκος) έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις των

ιόντων Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} και Mg^{2+} ήταν χαμηλότερες από αυτές του πλάσματος. Αντιθέτως, η συγκέντρωση ιόντων K^+ στο υγρό ήταν υψηλή σε σχέση με το πλάσμα, και αποδόθηκε στη διαφυγή K^+ από το διάμεσο ιστό του μυοκαρδίου προς την κοιλότητα, κατά την καρδιακή συστολή (81, 109).

Η περιεκτικότητα του περικαρδιακού υγρού σε πρωτεΐνες ήταν επίσης χαμηλότερη σε σχέση με αυτή του πλάσματος, αλλά με διαφορετική αναλογία πρωτεϊνικών κλασμάτων. Κατά σειρά φθίνουσας συγκέντρωσης ήταν η αλβουμίνη, οι σφαιρίνες, οι μακροσφαιρίνες και το ινωδογόνο. Τελικά, η ωσμωτικότητα του περικαρδιακού υγρού κονίκλου και σκύλου ήταν χαμηλότερη από αυτή του πλάσματος (109). Προσδιορίζοντας τους συνολικούς ρυθμούς διήθησης των παραπάνω ουσιών επιβεβαιώθηκε ο διϊδρωματικός χαρακτήρας του φυσιολογικού περικαρδιακού υγρού (81, 109).

Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπινο περικαρδιακό υγρό, χωρίς σημεία παθολογίας του σάκου, υποστηρίζουν το διϊδρωματικό χαρακτήρα του φυσιολογικού περικαρδιακού υγρού. Ωστόσο αποδεικνύουν την παρουσία σχετικά υψηλών τιμών πρωτεΐνης και LDH, για το διϊδρωματικό του χαρακτήρα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν επιβεβαίωσε συσχέτιση με συνυπάρχουσες παθήσεις, με την εξαίρεση της υπερλιπιδαιμίας με την απόλυτη τιμή της LDH (107). Έτσι, είναι πιθανόν ότι τα χαρακτηριστικά του φυσιολογικού περικαρδιακού υγρού στον άνθρωπο μπορεί να του προσδίδουν εξιδρωματική υφή. Σε αντίθεση λοιπόν με τη συνήθη πρακτική, δύναται να τεθεί υπό αμφισβήτηση η χρήση των κριτηρίων Light για την εκτίμηση των παθολογικών περικαρδιακών συλλογών (107, 109, 110, 111).

Φυσιολογία:

Από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, η επιστημονική κοινότητα έθεσε ως στόχο τη μελέτη της φυσιολογίας και κατ'έπείκταση της σημασίας του περικαρδίου στη λειτουργία της καρδιάς (Harold L. Barnard 1898). Σήμερα, είναι πια γνωστό πως τόσο η ιστολογική δομή του περικαρδίου όσο και η παρουσία του περικαρδιακού υγρού, είναι υπεύθυνα για το ρόλο του.

Λειτουργική Ανατομική: Το φυσιολογικό περικάρδιο επιτελεί εξαιρετικά σημαντικές λειτουργίες. Ειδικότερα, είναι αναγκαίο για: 1. τη λίπανση των κινούμενων καρδιακών δομών, 2. τη σταθεροποίηση της ανατομικής θέσης της καρδιάς, 3. την απομόνωση της καρδιάς από τις γειτονικές δομές, εμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό συμφύσεων και την επέκταση φλεγμονών και νεοπλασιών, 4. την πρόληψη της διάτασης των καρδιακών κοιλοτήτων εξασφαλίζοντας χαμηλές τιμές ενδομυοκαρδιακής τάσης, 5. την πρόληψη της καρδιακής υπερτροφίας σε συνθήκες υπερφόρτισης πίεσης, 6. τον περιορισμό του έργου εξώθησης της δεξιάς κοιλίας σε συνθήκες υπερφόρτισης της αριστεράς, 7. την πρόληψη της κοιλιοκολπικής παλινδρόμησης αίματος σε συνθήκες υψηλών τελοδιαστολικών πιέσεων των κοιλιών, 8. τη διατήρηση αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων σε συνεργασία με τους υπόλοιπους ενδοθωρακικούς ιστούς, που εξασφαλίζει την πλήρωση των κόλπων κατά τη διάρκεια της συστολής των κοιλιών, 9. την ανταπόκριση στη νευρική διέγερση και ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας, 10. τη διαμόρφωση ενός υδροστατικού ρυθμιστικού συστήματος που εξασφαλίζει τη σταθεροποίηση και ομοιογενή κατανομή των ενδομυοκαρδιακών τοιχωματικών πιέσεων και τη διατήρηση του μηχανισμού Frank – Starling σε κάθε επίπεδο φόρτισης (81).

Μελέτες σε τοιχωματικό και περισπλάχνιο περικάρδιο ανθρώπου, σκύλου και χοίρου έχουν δείξει τις ίδιες μηχανικές ιδιότητες με ποσοτικές διαφορές. Έρευνες in vitro σε τοιχωματικό περικάρδιο σκύλου απέδειξαν την παρουσία ιξώδους/ελαστικής συμπεριφοράς, που αποδόθηκε κυρίως στην παρουσία και τη διάταξη των κολλαγόνων και ελαστικών ινών (87, 103). Στη συμπεριφορά αυτή του τοιχωματικού περικαρδίου έχει αποδοθεί 1) η συμμετοχή του στον περιορισμό του όγκου των κοιλιών κατά τις ταχείες μεταβολές τους, 2) η αλληλεπίδραση των κοιλιών μεταξύ τους και 3) η συμμετοχή του στις μεταβολές της διαστολικής καμπύλης πίεσης/όγκου των κοιλιών (103, 104).

Μελέτες in vitro σε επικάρδιο χοίρου και ανθρώπου, απέδειξαν την παρουσία ελαστικών ιδιοτήτων που αποδόθηκαν στη σύσταση και τον προσανατολισμό του συνδετικού ιστού. Ειδικότερα, το ανθρώπινο επικάρδιο υφίσταται διαμήκη και περιμετρική συστολική βράχυνση. Έτσι συγκεντρώνεται ενέργεια που απελευθερώνεται στη διαστολή, συμβάλλοντας στις παθητικές μηχανικές ιδιότητες του μυοκαρδίου (85, 105). Τέλος, το επικάρδιο φαίνεται να συμμετέχει στον έλεγχο του τελοδιαστολικού όγκου των κοιλιών (85).

Υδροδυναμική περικαρδιακού υγρού: Υπό φυσιολογικές συνθήκες στον άνθρωπο, η περικαρδιακή κοιλότητα περιέχει περίπου 20–60 ml ομώνυμου υγρού (77). Επιπλέον, έχει προσδιορισθεί ότι ολόκληρη η ποσότητα του περικαρδιακού υγρού τελικά παροχετεύεται μέσω των λεμφαγγείων κάθε 5–7 ώρες, σε συνθήκες ηρεμίας στο πρόβατο (119).

Ο όγκος του περικαρδιακού υγρού καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ παραγωγής και παροχέτευσης. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το υγρό παράγεται ως υπερδιήθημα του πλάσματος από τα τριχοειδή του επικαρδίου

(και ίσως και του τοιχωματικού περικαρδίου) καθώς και μικρής ποσότητας διάμεσου υγρού από το υποκείμενο μυοκάρδιο, που διαχέεται κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (120). Η παροχέτευση του υγρού πραγματοποιείται κυρίως μέσω των λεμφαγγείων του τοιχωματικού περικαρδίου (91, 119). Ωστόσο, η όλη διαδικασία δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη πιθανότατα λόγω της σχετικής αδυναμίας μελέτης του υγρού, υπό φυσιολογικές συνθήκες (129).

Κατ'αναλογία προς τον υπεζωκότα, η διακίνηση του υγρού μέσω των περικαρδιακών πετάλων είναι προϊόν ισορροπίας υδροστατικών και ωσμωτικών πιέσεων, μεταξύ μικροκυκλοφορίας και περικαρδιακής κοιλότητας (119). Σύμφωνα με την εξίσωση Starling, εκφράζεται ως εξής:

$$\text{Διακίνηση Υγρού} = L \times S [(P_{cap} - P_p) - \sigma \times (\Pi_{cap} - \Pi_p)]$$

όπου τα P και Π συμβολίζουν τις υδροστατικές και ωσμωτικές πιέσεις εντός των τριχοειδών (cap) και της περικαρδιακής κοιλότητας (p), αντίστοιχα, L είναι η σταθερά αγωγιμότητας της μεμβράνης ως προς τα υγρά, S το εμβαδόν επιφάνειας και σ η ωσμωτική σταθερά για τις πρωτεΐνες του συνδυασμένου φραγμού ενδοθηλίου/διάμεσου ιστού (119).

Η μέτρηση της P_p υπήρξε δυσχερής επί μακρόν. Το μικρό μέγεθος της κοιλότητας (<0,34mm) και η τοπική παραμόρφωση που προκαλούσε στον περικαρδιακό σάκο η εισαγωγή των καθετήρων μέτρησης, ήταν τα κύρια προβλήματα στην απ'ευθείας μέτρησης της P_p (123, 126).

Κατόπιν *in vivo* και *in vitro* μελετών σε ανθρώπους, σκύλους και χοίρους αποδείχθηκε ότι η P_p εξαρτάται από τον όγκο και την ταχύτητα συγκέντρωσης του περικαρδιακού υγρού, τη φάση του καρδιακού και αναπνευστικού κύκλου και τη θέση μέτρησης. Ειδικότερα, ο υψηλός όγκος ή η ταχεία συσσώρευση του

υγρού έχουν σαν αποτέλεσμα την ταχεία και μεγάλη άνοδο της P_p , κάτι που δεν συμβαίνει στη βραδεία συγκέντρωση υγρού που επιτρέπει τη συλλογή μεγαλύτερης ποσότητας χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια. Το φαινόμενο οφείλεται στις ιξώδεις/ελαστικές ιδιότητες του τοιχωματικού περικαρδίου (81, 117). Κατά τη διαστολική περίοδο της καρδιάς (συμπλησίαση των πετάλων) η P_p αυξάνεται, ενώ κατά τη συστολή μειώνεται (121, 122, 126). Η P_p στην εισπνοή γίνεται περισσότερο αρνητική, ενώ στην εκπνοή λιγότερο (πχ στον άνθρωπο ~ 3mmHg τελοεκπνευστική και -6mmHg τελοεισπνευστική) (127, 128). Τέλος, η P_p στο ελεύθερο τοίχωμα των κοιλιών έχει τελοδιαστολική τιμή της τάξης των 20mmHg και την ίδια στιγμή στους μεγάλους χώρους (κολποκοιλιακή και μεσοκοιλιακή αύλακα) σχεδόν μηδενική (124). Αυτό εξασφαλίζει τη συνεχή ανάδευση και ομοιογενή σύσταση του υγρού, απ'όπου κι αν ληφθεί (125).

Τα τριχοειδή του περικαρδίου προέρχονται από τη συστηματική κυκλοφορία και η φλεβική παροχέτευση πραγματοποιείται στην άνω κοίλη φλέβα (σύστημα υψηλών πιέσεων). Έτσι, η P_{cap} ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 25mmHg (130). Η Π_{cap} ανέρχεται στα 25–28mmHg (130), ενώ με την βοήθεια της εξίσωσης van 't Hoff η Π_p υπολογίζεται σε 5,9–8mmHg (Εικ. 7) (107).

Η επικρατούσα θεωρία υποστηρίζει ότι το υγρό φυσιολογικά εισέρχεται στην περικαρδιακή κοιλότητα κυρίως από τα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας του επικαρδίου (και ίσως και του τοιχωματικού περικαρδίου), αλλά και μέσω διήθησης μεσοκυττάριου υγρού από το υποκείμενο μυοκάρδιο κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (120). Η απομάκρυνση του υγρού πραγματοποιείται κυρίως μέσω των λεμφαγγείων του τοιχωματικού πετάλου.

	ΕΠΙΚΑΡΔΙΟ	ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ	ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΟ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟ (ΑΜΦΙΣΒΗΤΕΙΤΑΙ)
ΥΔΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (Ρ)	25	3/5	25
ΟΣΜΩΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (Π)	25-28	5,9-8	25-28
ΤΕΛΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (cm H ₂ O)	8-10		8-10

Εικ. 7: Ρ και Π επικαρδίου και περικαρδιακής κοιλότητας. Τελικά υπάρχει μια διαφορά πίεσης 8 – 10 mmHg που οδηγεί υγρό από το επικάρδιο προς την περικαρδιακή κοιλότητα.

Ροή Λέμφου στο Περικάρδιο: Τα λεμφαγγεία έχουν υψηλή απορροφητική ικανότητα. Αυτή αποδίδεται στην παρουσία λείων μυϊκών ινών κυλινδρικών τοποθετημένων περίξ του τοιχώματος, χαρακτηριστικό που τους προσδίδει ταυτόχρονα ιδιότητες αγωγού και αντλίας. Η τελευταία παρουσιάζει διαστολική και συστολική περίοδο (119) που διέπεται από τον κανόνα Frank – Starling, όπως ακριβώς και η καρδιακή αντλία, αυξάνοντας την απορροφητική ικανότητα των λεμφαγγείων σε συνθήκες αυξημένου «προφορτίου» (131).

Οι αρχικές μελέτες της λεμφαγγειακής συμμετοχής στην παροχέτευση του περικαρδιακού υγρού σε κόνικλο, ποντίκια και στον άνθρωπο, υποστήριξαν τόσο την αμελητέα συμμετοχή (132) όσο και την ταχεία παροχέτευση του υγρού μέσω των λεμφαγγείων, με ρυθμό περί τα 3,4 ml/h στον άνθρωπο (134). Τελικά αποδείχθηκε ο πρωταγωνιστικός ρόλος των λεμφαγγείων (133). Η απολίνωση του θωρακικού πόρου περιόρισε το ρυθμό παροχέτευσης, χωρίς

όμως την πλήρη διακοπή της. Υπεύθυνη θεωρήθηκε η πολυπλοκότητα του λεμφαγγειακού δικτύου (101, 133).

Σύγχρονα δεδομένα in vivo μελετών σε πρόβατα υποστηρίζουν ότι, η παροχέτευση του υγρού μέσω των λεμφαγγείων αυξάνεται ευθέως ανάλογα με την αύξηση του όγκου ή της πίεσής του, έως και 4 φορές. Το φαινόμενο αυτό έχει αποδοθεί τόσο στη δράση εξωγενών παραγόντων στη λειτουργία των λεμφαγγείων (καρδιακός και αναπνευστικός κύκλος), όσο και στη μεταβολή των ενδογενών λεμφαγγειακών χαρακτηριστικών λόγω νευροορμονικής διέγερσης. Αποκτά δε ιδιαίτερη κλινική σημασία σε καταστάσεις συσσώρευσης περικαρδιακού υγρού, όπως ο καρδιακός επιπωματισμός (60, 119).

Σε ορισμένα είδη (κόνικλος, ποντίκι) έχει αποδειχθεί η επικοινωνία της περικαρδιακής με την υπεζωκοτική κοιλότητα μέσω πόρων της περικαρδιακής μεμβράνης, διαμέτρου έως 50 μm. Η επικοινωνία αυτή έχει συσχετισθεί με διαφυγή περικαρδιακού υγρού προς την υπεζωκοτική κοιλότητα (92). Ανάλογα μορφολογικά χαρακτηριστικά δεν έχουν επιβεβαιωθεί στο πρόβατο (133).

Διακίνηση Ύδατος, Ηλεκτρολυτών και Αλβουμίνης: Η ανάδειξη στοιχείων ιστολογικής ομοιότητας μεταξύ υπεζωκότα και περικαρδίου καθώς και η ευχέρεια απομόνωσης του τοιχωματικού περικαρδίου, έφερε το τελευταίο στο προσκήνιο του ερευνητικού ενδιαφέροντος (89, 137).

Από τα τέλη της δεκαετίας του '90 παρουσιάστηκαν στοιχεία in vitro μελετών συμβατά με παθητική διάχυση ύδατος, ιόντων Na^+ , Cl^- και μικρομοριακών ουσιών (σουκρόζη, μαννιτόλη) μέσω «μικρών» πόρων του τοιχωματικού περικαρδίου κονίκλου. Κατόπιν υποστηρίχθηκε η παθητική παρακυττάρια κυρίως διακίνηση μακρομορίων (αλβουμίνη, δεξτράνες) μέσω

«μεγάλων» πόρων του τοιχωματικού περικαρδίου κονίκλου (που υπάρχουν είτε ως πραγματικά κανάλια, είτε ως παροδικοί σχηματισμοί κυστιδίων που εγκλωβίζουν τις μακρομοριακές ενώσεις). Σε όλες τις περιπτώσεις, κυρίως υπεύθυνο αποδείχθηκε το μεσοθήλιο. Ωστόσο, η ενεργητική μεταφορά ιόντων μέσω του τοιχωματικού περικαρδίου θεωρήθηκε αμελητέα (137 - 139).

Ο προσδιορισμός της ηλεκτρικής αντίστασης τοιχωματικού περικαρδίου κονίκλου, έδειξε ότι το μεσοθήλιο έχει σημαντικά υψηλότερη αντίσταση ($10 - 12 \pm 0,9 \Omega \times \text{cm}^2$) σε σχέση με τον υποκείμενο συνδετικό ιστό ($1 \pm 0,2 \Omega \times \text{cm}^2$). Συνεπώς, το μεσοθήλιο ήταν το κυρίως υπεύθυνο για τα χαρακτηριστικά διακίνησης των μορίων (138). Έτσι αποδείχθηκε η ενεργός μεταφορά ιόντων και ύδατος στο τοιχωματικό περικάρδιο, με κατεύθυνση από την κορυφαία προς τη βασική του επιφάνεια. Αυτή αντιστοιχεί σε οδηγό πίεση μεταφοράς $\sim 3 \text{ cmH}_2\text{O}$ και είναι περίπου 5 φορές μεγαλύτερη από αυτή που είχε καταγραφεί στον υπεζωκότα ($\sim 25\%$ της συνολικής ροής) (143). Οι Vogiatzidis και συν., με την εφαρμογή μορφίνης σε υπεζωκότα και τοιχωματικό περικάρδιο προβάτου, παρουσίασαν *in vitro* ενδείξεις ενεργού μεταφοράς ιόντων στις ανωτέρω μεμβράνες με την πιθανή διαμεσολάβηση αντλίας Na^+/K^+ (72).

Τα δεδομένα των Lai-Fook και συν., έδειξαν ότι η σταθερά διάχυσης του τοιχωματικού περικαρδίου κονίκλου ως προς την αλβουμίνη ($0,26 - 0,96 \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$) είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωσή της. Αυτό ήρθε σε αντίθεση με τα μέχρι τώρα δεδομένα για το περικάρδιο (140), τον υπεζωκότα (141) και το μεσεντέριο κονίκλου (142), όπου οι τιμές αναφοράς ήταν υψηλότερες αλλά και σχετιζόμενες ευθέως ανάλογα με τη συγκέντρωση της αλβουμίνης. Οι διαφορές αυτές αποδόθηκαν τόσο στις πειραματικές συνθήκες όσο και στη διαφορετική

ιστική σύσταση/δομή. Το περικάρδιο περιέχει μεγαλύτερο αριθμό κολλαγόνων σε σχέση με ελαστικές ίνες και υψηλότερη συγκέντρωση υαλουρονικού, χαρακτηριστικά που το καθιστούν σκληρότερο και λιγότερο διαπερατό από τις υπόλοιπες ορογόνες μεμβράνες (143).

Επιπλέον, τα παραπάνω χαρακτηριστικά σχετίζονται και με τις υψηλότερες τιμές υδραυλικής και ηλεκτρικής αντίστασης, που αποδόθηκαν στο περικάρδιο και κυρίως στη μεσοθηλιακή στιβάδα (140, 143). Υπάρχουν στοιχεία *in vitro* μελετών (σκύλος, άνθρωπος) ότι η υδραυλική αγωγιμότητα του τοιχωματικού περικαρδίου είναι ανεξάρτητη της οδηγού υδροστατικής πίεσης (όσο παραμένει εντός των ορίων 6–15cmH₂O) και ευθέως ανάλογη του πάχους της μεμβράνης μεταξύ των ειδών (144).

Παθοφυσιολογία: Η παθολογική περικαρδιακή συλλογή είναι σχετικά σπάνια νοσολογική οντότητα, που σε συνδυασμό με την υψηλή επικινδυνότητα της περικαρδιοκέντησης έχει σαν αποτέλεσμα την ύπαρξη λίγων στοιχείων σχετικών με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό συλλογής του υγρού (107, 145).

Παρά ταύτα, υπάρχουν ενδείξεις *in vitro* μελετών σε ζώα (κόνικλος, σκύλος, ποντίκι, πρόβατο) ότι η διαταραχή της ελεύθερης παροχέτευσης της λέμφου από το περικάρδιο μπορεί να περιορίζει το ρυθμό απομάκρυνσης του υγρού και να συμβάλλει στην παραγωγή και διατήρηση της περικαρδιακής συλλογής (60, 92, 101, 119, 133). Βέβαια άπτεται της κοινής λογικής ότι, η αυξημένη παραγωγή υγρού μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με διαταραχή της παροχέτευσής του, μπορεί να ερμηνεύει τη συλλογή του περικαρδιακού υγρού.

Τα αίτια μίας περικαρδιακής συλλογής αναγράφονται στον Πίνακα 1.

Αίτια Περικαρδίτιδας		
1. Λοιμώδη	- Ιογενής - Βακτηριακή	- Μυκητιασική - Παρασιτική
2. Αυτοανοσία	- Συστημ. Ερυθρεμάτης Λύκος - Ρευματοειδής Αρθρίτις - Σκληρόδερμα - Δερματομυοσίτις - Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτις - Οζώδης Πολυαρθρηρίτις	- Σ. Reiter - Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός - Ρευματικός Πυρετός - Σ. μετά Περικαρδιοτομή - Μετεμφραγματικά - Αντιδραστική
3. Παθήσεις γειτονικών οργάνων	- Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου - Μυοκαρδίτις - Συμφωρ. Καρδιακή Ανεπάρκεια - Ανεύρυσμα Αορτής	- Πνευμονικό Έμφρακτο - Πνευμονία - Παθήσεις Οισοφάγου - Παρανεοπλασματική
4. Μεταβολικά νοσήματα	- Νεφρική ανεπάρκεια (Ουραιμία) - Μυξοίδημα - N. Addison	- Διαβητική Κετοξέωση - Υπερχοληστεριναιμία
5. Κύηση		
6. Τραύμα		
7. Νεοπλάσματα	- Πρωτοπαθείς νεοπλασίες - Πνεύμονα - Μαστού - Πεπτικού - Άλλα καρκινώματα	- Λευχαιμίες, Λεμφώματα - Μελάνωμα - Σάρκωμα - Άλλα
8. Ιδιοπαθής		

Πίνακας 1. Αίτια περικαρδίτιδας από ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases (Eur. Heart J., 2004; 25: 587 – 610)

Κατ' αναλογία προς την πλευριτική συλλογή, κάθε αιτία που προκαλεί αύξηση υδροστατικής πίεσης ή μείωση της ωσμωτικής πίεσης των τριχοειδών μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη *διϊδρωματικής* περικαρδιακής συλλογής (146). Τέτοιες αιτίες είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια (ουραιμία), υποθυρεοειδισμός, ακτινοβολίες, τραυματισμός και το φυσιολογικό περικαρδιακό υγρό (110, 111). Η *εξιδρωματική* περικαρδιακή

συλλογή είναι προϊόν διαταραχής της διαπερατότητας των περικαρδιακών πετάλων ή της λεμφικής παροχέτευσης (146), με κυριότερες αιτίες τις κακοήθειες, λοιμώξεις, φλεγμονές και περικαρδιοτομή (110, 111).

Ιδιαίτερης σημασίας είναι η ανάπτυξη κριτηρίων που θα μπορούν να διαχωρίσουν με ασφάλεια τα δύο είδη περικαρδιακής συλλογής, αλλά και να βοηθήσουν στην αιτιολογική προσέγγιση. Η εφαρμογή των κριτηρίων Light, κατάλληλα τροποποιημένων για τις περικαρδιακές συλλογές (ολική πρωτεΐνη υγρού >3gr/dL, πρωτεΐνη υγρού/πρωτεΐνη ορού >0,5, LDH υγρού >300U/dL, LDH υγρού/LDH ορού >0,6), έδειξαν υψηλή διαγνωστική επάρκεια στο διαχωρισμό των εξιδρωματικών συλλογών (θετική προγνωστική αξία ~94%). Το μείζον μειονέκτημά τους είναι η πιθανότητα λανθασμένου χαρακτηρισμού ενός διϊδρώματος ως εξίδρωμα (110). Αυτό μπορεί να οφείλεται στις υψηλές τιμές πρωτεΐνης και LDH του φυσιολογικού περικαρδιακού υγρού (107). Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις πως η λήψη διουρητικών μπορεί να αυξήσει επιπλέον τα επίπεδα πρωτεΐνης και LDH του περικαρδιακού υγρού (όπως και του πλευριτικού), προσδίδοντάς του χαρακτήρα «ψευδοεξιδρώματος» (146).

Κατά καιρούς εκτιμήθηκε η αξία και άλλων διαγνωστικών μεθόδων ως επικουρικές στα κριτήρια Light (επίπεδα χοληστερόλης και χολερυθρίνης υγρού και λόγοι τους με το πλάσμα), με χαμηλή ωστόσο διαγνωστική αξία (110). Η διαφορά της συγκέντρωσης αλβουμίνης μεταξύ ορού και περικαρδιακού υγρού (SEAG) είναι χρήσιμη στις περιπτώσεις διϊδρωματικής περικαρδιακής συλλογής που λόγω διουρητικής αγωγής έχει χαρακτηριστικά «ψευδοεξιδρώματος». Ως όριο για την επιβεβαίωση του εξιδρώματος έχει τεθεί η τιμή <12gr/L, με ευαισθησία και ειδικότητα ~90% (110, 147).

Ο κυτταρικός πληθυσμός της περικαρδιακής συλλογής μπορεί να είναι επιβοηθητικός για τον χαρακτηρισμό της. Το εξίδρωμα χαρακτηρίζεται από υψηλότερο αριθμό λευκοκυττάρων (>10000/ml), αλλά με την ίδια περίπου αναλογία υποπληθυσμών και αριθμό ερυθροκυττάρων όπως το διϊδρωμα (111). Ο πιθανός λεμφοκυτταρικός τύπος πρέπει να κρίνεται με περίσκεψη (107).

ΜΕΣΟΘΗΛΙΟ

Εισαγωγή:

Το μεσοθήλιο αρχικά περιγράφηκε από το Xavier Bichat (1827), αλλά ορίστηκε από τον Charles Sedgwick Minot (1880) ως «η επιθηλιακή επένδυση των κοιλοτήτων μεσοδερματικής προέλευσης, στα θηλαστικά» (162, 163). Πρόκειται για μονόστιβο, κυρίως πλακώδες, επιθήλιο που επαλείφει τις ορογόνες κοιλότητες (υπεζωκότας, περικάρδιο, περιτόναιο) και τα εσωτερικά όργανα (158). Γενικά, οι μεσοθηλιακές μεμβράνες των θηλαστικών μοιάζουν ανατομικά και λειτουργικά ανεξαρτήτως ανατομικής θέσης (159-161).

Το μεσοθηλιακό πέταλο που επαλείφει τα εσωτερικά όργανα χαρακτηρίζεται ως σπλαχνικό ή περισπλάχνιο (visceral), ενώ αυτό που επενδύει την εσωτερική επιφάνεια του εξωτερικού τοιχώματος αναφέρεται ως τοιχωματικό ή περίτονο (parietal) (78).

Ιστολογία:

Το μεσοθήλιο αποτελείται από μία στοιβάδα πλακωδών κυρίως κυττάρων, που απλώνονται πάνω σε λεπτή βασική μεμβράνη. Κάτωθεν αυτής βρίσκεται ένα στρώμα συνδετικού ιστού που ποικίλει, ποιοτικά και ποσοτικά, αναλόγως

της κοιλότητας, του πετάλου και του είδους (90). Εκτός των πλακωδών, συναντώνται και κυβοειδή κύτταρα στα διαφραγματικά πέταλα του υπεζωκότα, περίξ των παρεγχυματωδών οργάνων και στις γαλακτώδεις κηλίδες. Τέλος, αναπτύσσονται σε περιοχές τραυματισμού ή διέγερσης των ορογόνων επιφανειών (90, 162). Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκτός από τον πυρήνα τους περιέχουν οργανίδια (μιτοχόνδρια, ενδοπλασματικό δίκτυο, σύστημα Golgi κλπ), που δείχνει ότι προκειται για μεταβολικά ενεργά κύτταρα (90).

Φυσιολογία:

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα επιτελούν πολλαπλές λειτουργίες:

Λιπανση και Προστασία: Τα μεσοθηλιακά κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν φωσφατιδυλοχολίνη που λειτουργεί ως λιπαντικό μέσο, μειώνοντας τις δυνάμεις τριβής μεταξύ των ορογόνων πετάλων. Με αυτό τον τρόπο περιορίζεται τόσο το απαιτούμενο έργο όσο και η ιστική βλάβη και διευκολύνεται η λειτουργία του αντίστοιχου οργάνου.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα συνδέονται μέσω *στενών συνδέσεων* και *δεσμοσωμάτων* και εκκρίνουν επιφανειακές γλυκοζαμίνες (κυρίως υαλουρονικό), συνθέτοντας περιβλήματα γύρω από τις μικρολάχνες. Έτσι εξασφαλίζεται η προστασία των υποκείμενων ιστών. Επιπλέον το υαλουρονικό μπορεί να συμμετέχει και στην κυτταρική διαφοροποίηση, εμποδίζοντας το σχηματισμό συμφύσεων και τη διασπορά καρκινικών κυττάρων (3, 164-170).

Διακίνηση υγρού και κυττάρων: Το μεσοθήλιο συμμετέχει ενεργά στη διακίνηση υγρού, διαλυμένων ουσιών και κυττάρων στις ορογόνες κοιλότητες, με ποικιλία μηχανισμών. Ειδικότερα μέσω ενεργητικής μεταφοράς ύδατος και ηλεκτρολυτών (2, 3, 8-14, 65, 70, 72, 90, 116, 143, 173-176),

μεσοκυττάρων συνδέσεων (2, 3, 150, 165), πινοκυτταρικών κυστιδίων (2-5) και λεμφαγγειακών στομάτων (2, 42, 177). Η ανάλυση των μηχανισμών πραγματοποιείται στις επιμέρους παραγράφους.

Ανοσολογική απάντηση: Τα μεσοθηλιακά κύτταρα συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες με σύνθεση ανοσορυθμιστικών παραγόντων (προσταγλανδίνες, χυμοκίνες, αυξητικοί παράγοντες κλπ). Αυτοί οι παράγοντες απελευθερώνονται ως απάντηση σε βακτηριακές ενδοτοξίνες, κυτοκίνες, αμίαντο και εγχεόμενες ουσίες, με σκοπό την αποκατάσταση της δομής και λειτουργίας της ορογόνου μεμβράνης (90). Επιπλέον, συμμετέχουν στην παρουσίαση του αντιγόνου και την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων. Ειδικότερα, εκφράζουν το μόριο ενδοκυττάριας προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και επάγουν τον πολλαπλασιασμό των CD4+ βοηθητικών T λεμφοκυττάρων (171).

Προσκόλληση και ανάπτυξη νεοπλασματικών κυττάρων: Δεν έχει διευκρινιστεί απόλυτα ο μηχανισμός με τον οποίο τα μεσοθηλιακά κύτταρα «συνεργάζονται» με τα νεοπλασματικά. Πιθανολογήθηκε η πρόσδεση των τελευταίων στο κάλυμμα του υαλουρονικού του μεσοθηλίου (178). Ωστόσο, in vitro δεδομένα έδειξαν ότι το υαλουρονικό τελικά απέτρεψε την προσκόλληση νεοπλασματικών κυττάρων, πιθανότατα λόγω σύνδεσής του με τα επιφανειακά μόρια CD44 των νεοπλασματικών κυττάρων (114).

Έναρξη/λύση φλεγμονής και ιστική επιδιόρθωση: Η ρύθμιση των παραγόντων που ήδη αναφέρθηκαν, είναι μείζονος σημασίας στην περίπτωση τραυματισμών από χειρουργικές επεμβάσεις, λοιμώξεις, ή θεραπείες (συσκευές παροχέτευσης κλπ). Η ισορροπία μεταξύ των μηχανισμών έναρξης και λήξης της φλεγμονώδους απάντησης, οδηγεί στην ιστική ανάπλαση και διατήρηση της

φυσιολογικής λειτουργίας του μεσοθηλίου. Στην αντίθετη περίπτωση αυξάνεται η διαπερατότητα τριχοειδών και μεσοθηλίου, που οδηγεί στην παραγωγή εξιδρώματος και τελικά στο σχηματισμό συμφύσεων και ίνωσης (40, 90).

Πήξη και ινωδόλυση: Τα μεσοθηλιακά κύτταρα συμμετέχουν στο σχηματισμό (πήξη) και την αποδόμηση (ινωδόλυση) της ινικής, εντός των ορογόνων κοιλιοτήτων. Η ινωδόλυση συμβάλλει στη μετατραυματική απομάκρυνση εναποθέσεων ινικής. Σε περίπτωση ανεπάρκειας του μηχανισμού, η ινική οργανώνεται σε συμφύσεις μεταξύ των πετάλων (115). Το φαινόμενο αυτό μπορεί να τύχει «εκμετάλλευσης» με σκοπό τον ελεγχόμενο τεχνητό σχηματισμό συμφύσεων (πλευροδεσία).

ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ:

Οι κυτταρικές μεμβράνες εκτός του ότι καθορίζουν τα όρια των κυττάρων δίνοντάς τους ξεχωριστή οντότητα, λειτουργούν και ως ρυθμιστές της κυτταρικής διαπερατότητας. Έτσι, επιτρέπουν στο κυτταρόπλασμα να διατηρεί διαφορετική σύσταση από εκείνη του εξωκυττάριου υγρού.

Ο ρυθμός απορρόφησης ουσιών ποικίλει αναλόγως του ιστού αναφοράς, ενώ παρουσιάζεται βιβλιογραφική ασυμφωνία σχετικά με τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς. Για παράδειγμα, η καθημερινή απορρόφηση πλευριτικού υγρού από τον τοιχωματικό υπεζωκότα ξεπερνά τα 700 mL, ενώ ολόκληρη η ποσότητα του περικαρδιακού υγρού ανακυκλώνεται εντός 5–7 ωρών (116, 119). Οι μηχανισμοί που έχουν αναγνωρισθεί ως κυρίως υπεύθυνοι για τη διακίνηση ύδατος και διαλυμένων ουσιών, είναι οι κάτωθι:

Παθητική διάχυση: Πρόκειται για την τυχαία διακίνηση ουσιών είτε διαμέσου μεσοκυττάρων χώρων, είτε μορίων της κυτταρικής μεμβράνης, ή σε «συνεργασία» με συγκεκριμένη πρωτεΐνη φορέα. Υπεύθυνη είναι η θερμική κίνηση των ουσιών και σχετίζεται με τις διαφορές συγκέντρωσης. Δεδομένου ότι η σταθερά διάχυσης ενός σωματιδίου διαμέσου μίας μεμβράνης είναι αντιστρόφως ανάλογη του μοριακού βάρους, τα αιωρούμενα κολλοειδή σωματίδια διαχέονται βραδύτερα σε σχέση με τα ιόντα (148).

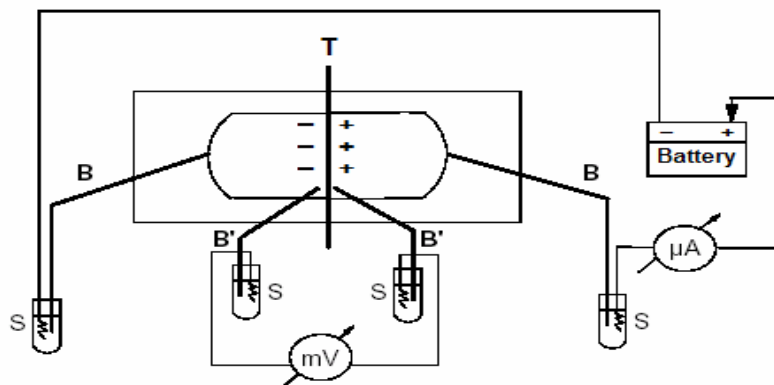
Ενεργητική Μεταφορά: Αυτός ο τρόπος διακίνησης απαιτεί κατανάλωση ενέργειας εκτός της κινητικής του κάθε μορίου, διενεργείται δε αντίθετα προς το ενεργειακό του πρηνές (κλίσεις συγκέντρωσης ή ηλεκτροχημικού δυναμικού). Η ενεργητική μεταφορά πραγματοποιείται με τη συμμετοχή ειδικών μεμβρανικών πρωτεϊνών φορέων, που είναι υπεύθυνες για τη διακίνηση ιόντων ή άλλων διαλυμένων ουσιών. (148).

Διαπερατότητα επιθηλιακών μεμβρανών: Ένα από τα λειτουργικά χαρακτηριστικά των επιθηλιακών κυττάρων, είναι η εκλεκτικότητα των μεταφορικών τους μηχανισμών που διαφέρουν μεταξύ κορυφαίας και βασικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης. Σ' αυτό συμβάλλει ο φραγμός των στενών συνδέσεων, που καθορίζει την ανατομική θέση των μεταφορικών πρωτεϊνών (241). Η μεταφορά ύδατος και διαλυμένων ουσιών μπορεί να πραγματοποιηθεί και μέσω των στενών συνδέσεων. Έτσι, έχουν αναγνωρισθεί δύο οδοί διακίνησης στις επιθηλιακές μεμβράνες: 1) η *διακυττάρια*, μέσα από τα κύτταρα, και 2) η *παρακυττάρια*, μεταξύ των κυττάρων (148, 149). Η διακυττάρια διακίνηση γίνεται τόσο με παθητική διάχυση όσο και με ενεργό μεταφορά. Η παρακυττάρια θεωρούνταν επί μακρόν παθητική διαδικασία (150-

153). Ωστόσο, υπάρχουν πειραματικά δεδομένα συμβατά με τη συμμετοχή και ενεργού μεταφοράς (154, 155).

Μελέτη διαπερατότητας βιολογικών μεμβρανών με τη μέθοδο

Ussing Chamber: Πρόκειται για μία καταξιωμένη μέθοδο μελέτης διαπερατότητας βιολογικών μεμβρανών, που έλαβε το όνομά της από τον εφευρέτη της Δανό ζωολόγο Dr Hans H. Ussing (156, 157). Η συσκευή Ussing Chamber αποτελείται από δύο λειτουργικά τμήματα. Το ένα είναι ο θάλαμος εντός του οποίου τοποθετείται το δείγμα και γίνονται οι μετρήσεις, ενώ το δεύτερο είναι το ηλεκτρικό κύκλωμα που προσαρμόζεται επί του πρώτου.



Εικ. 8: Διάγραμμα της συσκευής Ussing System. **B:** Γέφυρες άγαρ που περιέχουν τα ηλεκτρόδια αργύρου/χλωριούχου αργύρου (S) για την χορήγηση ρεύματος. **B':** Γέφυρες άγαρ που περιέχουν τα ηλεκτρόδια αργύρου/χλωριούχου αργύρου (S) για την καταγραφή της διαφοράς δυναμικού. **mV:** μιλιβολτόμετρο. **μA:** μικροαμπερόμετρο. **Battery:** Μπαταρία. **T:** Ιστός. (Stefanidis et al, 2005)

Το δείγμα ιστού (T) τοποθετείται σαν επίπεδο στρώμα εντός της αντλίας στη μεσότητα του θαλάμου Ussing. Λούεται δε αμφωτερόπλευρα από διάλυμα Krebs-Ringer (σύσταση παρόμοια με το μεσοκυττάριο υγρό), που μπορεί να

γίνει διαλύτης για κάθε ουσία που θα μελετηθεί. Η διαφορά δυναμικού που αναπτύσσεται εκατέρωθεν της μεμβράνης, καταγράφεται μέσω ενός ζεύγους ηλεκτροδίων (B') που απέχουν 3mm από την επιφάνεια του ιστού και μετράται με βολτόμετρο σε mV. Με τη χρήση μπαταρίας (battery), ενός διαιρέτη τάσης (μA) και ενός δευτέρου ζεύγους ηλεκτροδίων (B), σε απόσταση 3 cm από την επιφάνεια του ιστού, μπορεί να χορηγηθεί ρεύμα στη μεμβράνη (Εικ. 8).

Η διάταξη έχει υποστεί διάφορες μορφολογικές τροποποιήσεις αναλόγως των αναγκών της εκάστοτε πειραματικής διαδικασίας. Έτσι, είναι δυνατή πλέον η μέτρηση διαφόρων παραμέτρων όπως η διαφορά δυναμικού, η ένταση του ρεύματος και η αντίσταση του συστήματος, η εμπέδιση και η χωρητικότητα μεγάλης ποικιλίας ιστών. Διακρίνονται δύο τύποι συσκευών Ussing Chamber, με διαφορετικά δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά: 1) οι θάλαμοι συνεχούς διήθησης (Continuously Perfused Chambers) και 2) οι κυκλοφορούντες θάλαμοι (Circulating Chambers), που έχουν επικρατήσει λόγω της απλότητας στην κατασκευή, λειτουργία και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Σήμερα η μέθοδος εφαρμόζεται τόσο στη μελέτη της ακεραιότητας κυτταρικών μεμβρανών όσο και σε πιο περίπλοκες χρήσεις, όπως η μελέτη της διηθητικής ικανότητας καρκινικών κυττάρων ή μελέτες φαρμακοκινητικής (112, 113).

Μετρήσεις με τη μέθοδο Ussing Chamber: Οι επιθηλιακές μεμβράνες παρουσιάζουν δύο ιδιαίτερα χαρακτηριστικά: την πολικότητα και την ιστική συνοχή. Η πολικότητα εκφράζεται στη μετρούμενη διαφορά δυναμικού, που οφείλεται στην ασύμμετρη κατανομή των πρωτεϊνών μεταξύ κορυφαίας και βασικής επιφάνειας του επιθηλίου. Η συνοχή είναι προϊόν των μεσοκυττάρων συνδέσεων και δείκτης ιστικής αντοχής στις ηλεκτρικές και μηχανικές

καταπονήσεις. Μέτρο της ιστικής συνοχής είναι η ηλεκτρική αντίσταση του ιστού, που μπορεί να υπολογισθεί από την εξίσωση αντίστασης υλικών:

$$R = \rho \times (l / A)$$

όπου, R: ωμική αντίσταση υλικού, ρ: ειδική αντίσταση υλικού οφειλόμενη αποκλειστικά στη μοριακή δομή, l: πάχος υλικού κατά τη φορά του ρεύματος και A: εμβαδόν της υπό μελέτη επιφάνειας. Διατηρώντας σταθερά τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του υλικού, η αντίσταση εξαρτάται αποκλειστικά από τη μοριακή δομή, κι επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της μοριακής (εν προκειμένω ιστικής) συνοχής.

Για να υπολογιστεί η συνολική αντίσταση της μεμβράνης με την τεχνική Ussing, εφαρμόζεται εκατέρωθεν διαφορά δυναμικού. Έτσι διαμορφώνεται το ηλεκτρικό πεδίο που είναι απαραίτητο για τη μετακίνηση ιοντικών φορτίων. Τα φορτία παράγουν το ρεύμα που διατρέχει τη μεμβράνη και αναδεικνύει την αντίσταση του ιστού. Η τεχνική αυτή ονομάζεται *Σύνδεση Δυναμικού* (Voltage Clamp) (112). Το μειονέκτημα της τεχνικής είναι ότι αδυνατεί να περιγράψει ακριβώς τη φυσιολογική κατάσταση που επικρατεί στο κύτταρο. Αυτό οφείλεται στο ότι η μετακίνηση των ηλεκτρολυτών του κυτταροπλάσματος γίνεται κατά τη φορά της εφαρμοζόμενης τάσης και μπορεί να δώσει εσφαλμένα αποτελέσματα. Επιπλέον, το διερχόμενο ρεύμα μπορεί να βλάψει τόσο τις πρωτεΐνες της μεμβράνης όσο και τις στενές συνάψεις, οπότε οι μετρήσεις να μην αντιστοιχούν σε αυτές ενός ζωντανού επιθηλιακού κυττάρου (112).

Εναλλακτική τεχνική για την επίλυση του προβλήματος είναι η *Σύνδεση Ρεύματος* (Current Clamp). Χορηγούνται στον ιστό παλμοί συνεχούς ηλεκτρικού ρεύματος μικρής διάρκειας και προκαθορισμένης έντασης, ώστε να

αποφευχθεί η διακίνηση των ιόντων του κυτταροπλάσματος. Οι δύο τεχνικές διαφέρουν μεταξύ τους και στον τρόπο μέτρησης. Στη Σύνδεση Δυναμικού η μέτρηση γίνεται μέσω βολτομέτρου υψηλής εμπέδισης, που μετρά μεταβολές στην εφαρμοζόμενη τάση. Αντιθέτως, στη Σύνδεση Ρεύματος η γεννήτρια ηλεκτρικών παλμών είναι συνδεδεμένη με αμπερόμετρο, που μεταφράζει την καταγραφόμενη ένταση του ρεύματος σε διαφορά δυναμικού (112).

ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟΥ ΠΡΟΒΑΤΟΥ:

Το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) είναι μία μορφή μη καρδιογενούς οξέος πνευμονικού οιδήματος, που οφείλεται στη διαταραχή της διαπερατότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης. Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία και σε αντίθεση με παλαιότερες πεποιθήσεις, το ARDS σχετίζεται με πλευριτικές συλλογές σε ποσοστό έως και 56% (μελέτες με εφαρμογή υπολογιστικής τομογραφίας). Ωστόσο, λόγω της περιορισμένης διαγνωστικής αξίας της ακτινογραφίας θώρακος που χρησιμοποιείται ευρέως, δεν απεικονίζονται ευχερώς. Η παρουσία πλευριτικών συλλογών δε συνδυάζεται και με περικαρδιακή συλλογή, παρά την κοινή εμβρυολογική προέλευση των δύο ιστών (1, 19-28, 222-225).

Μία από τις αιτίες του ARDS είναι η υπερβολική λήψη οπιοειδών αναλγητικών, κυρίως μορφίνης και ηρωίνης (διακετυλομορφίνη). Η ηρωίνη μεταβολίζεται σε 6 μονοακετυλομορφίνη και τελικά σε μορφίνη, που αποτελεί και τον ενεργό μεταβολίτη της (72, 226, 227). Η διενέργεια νεκροτομής σε αποβιώσαντες από υπερβολική λήψη οπιοειδών, έδειξε επίπεδα μορφίνης στο

περικαρδιακό υγρό περί τα 589 ng/ml κατά μέσο όρο (ημιποσοτική μέθοδος EMIT, σύστημα GC/MS) (228). Η τιμή αυτή αντιστοιχεί σε συγκέντρωση της τάξης των 10^{-9} M, δηλαδή ίδια με τη δραστική συγκέντρωση μορφίνης που χρησιμοποιήθηκε στην πειραματική διαδικασία.

Προκειμένου να μελετηθεί ο ρόλος των οπιοειδών στη διαπερατότητα του υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ουσίες.

- **Οπιοειδή Αναλγητικά**

Η λέξη όπιο (Θεόφραστος 3^{ος} αι. π.Χ.) είναι παράγωγο της αρχαίας ελληνικής «ὄπος» που σημαίνει χυμός και αφορά στην ουσία που προέρχεται από το χυμό της παπαρούνας (*Papaver somniferum*). Ο όρος «οπιοειδή» περιγράφει τα φάρμακα που παράγονται από το όπιο και περιλαμβάνει φυσικά προϊόντα (μορφίνη, θεμπαΐνη) καθώς και ημισυνθετικά (κωδεΐνη, ηρωΐνη, απομορφίνη κλπ). Τα οπιοειδή ήταν ανέκαθεν φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση του πόνου. Επιπλέον, μέσω του ενδογενοειδούς συστήματος ασκούν ρυθμιστικό ρόλο στο πεπτικό σύστημα, στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και στην ορμονική έκκριση. Τέλος, συμμετέχουν στη ρύθμιση της συμπεριφοράς, της μάθησης, της μνήμης και έχουν και εθιστική δράση (179).

Τη δεκαετία του '70 κατέστη γνωστό το ενδογενές σύστημα οπιοειδών πεπτιδίων και απομονώθηκαν τα δραστικά μόρια που είναι οι *εγκεφαλίνες*, οι *δυνορφίνες* και οι *ενδορφίνες* (180-182). Ακολούθησαν μελέτες σύζευξης που κατοχύρωσαν τρία είδη οπιοειδών υποδοχέων: μ (MOR), δ (DOR) και κ (KOR), που ανήκουν στην ομάδα των συνδεόμενων με G πρωτεΐνες (189). Το 1994, παρουσιάστηκε ο υποδοχέας nociceptin/orphanin FQ που διαθέτει ομόλογη

αλληλουχία με αυτή των κλασικών οπιοειδών υποδοχέων, αλλά δεν αλληλεπιδρά με κανένα από τα γνωστά οπιοειδή.

Τα οπιοειδή έχουν αναγνωρισθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ιππόκαμπος, υποθάλαμος κλπ), σε γάγγλια και νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και σε περιφερικά όργανα (καρδιά, πνεύμονες, σπλήνας κλπ). Απομονωμένα μυοκαρδιακά κύτταρα περιέχουν mRNA για ενδογενή οπιοειδή. Η μυοκαρδιακή ισχαιμία, οι μυοκαρδιοπάθειες, η αρτηριακή υπέρταση και η μεταμόσχευση καρδιάς αυξάνουν τα επίπεδα mRNA, χωρίς όμως αυτό να σχετίζεται στενά με αυξημένη δραστικότητα του αντίστοιχου οπιοειδούς. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να σχετίζονται με το φαινόμενο της ισχαιμικής προετοιμασίας του μυοκαρδίου (183-188, 215).

Μορφίνη: Το 1805 ο Friedrich Sertürner δημοσίευσε την πρώτη αναφορά απομόνωσης προϊόντος από την επεξεργασία του οπίου, που ονόμασε *μορφίνη* χάριν του αρχαίου ελληνικού θεού των ονείρων, Μορφέα (23).

Η μορφίνη είναι αγωνιστής των MOR. Σε διεγέρσιμους ιστούς, όπου έχει κυρίως μελετηθεί, η δράση της μορφίνης φαίνεται να είναι χρονοεξαρτώμενη. Η βραχυχρόνια διέγερση προκαλεί πιθανόν ενεργοποίηση μίας $G_{i/o}$ πρωτεΐνης, αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης με μείωση του ενδοκυττάριου cAMP και της δραστικότητας της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) (190). Το ενεργοποιημένο σύμπλεγμα $G_{\beta\gamma}$ διεγείρει τη φωσφολιπάση C, τη φωσφοϊνοσιτιδο 3 κινάση και το εσωμόλο ανορθωτικό ρεύμα K^+ (εξωκυττάρωση K^+). Επιπλέον, αναστέλλει τους τύπους N- και P/Q- διαύλων Ca^{2+} (αναστολή ενδοκυττάρωσης Ca^{2+}) και έτσι την απελευθέρωση κατεχολαμινών από την προσυναπτική μεμβράνη (191, 192). Η δράση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη από τη ναλοξόνη

(ανταγωνιστής των MOR) (193). Έχει αναφερθεί ότι η δράση αυτή μπορεί να σχετίζεται με άλλοτε άλλου βαθμού απευαισθητοποίηση, ενδοκυττάρωση και κατόπιν επανευαισθητοποίηση των MOR, με σκοπό την προστασία από μη αναστρέψιμη αναστολή των υποδοχέων από ανταγωνιστές (194).

Αντίθετα, η μακροχρόνια διέγερση των MOR πιθανότατα οδηγεί στην ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης και στα αντίστροφα αποτελέσματα. Το φαινόμενο αυτό έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ανοχής και εξάρτησης από τη μορφίνη (190, 193, 195). Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για την ερμηνεία του φαινομένου, χωρίς όμως να είναι κανένας απόλυτα αποδεκτός. Έτσι, διαφορετικές ερευνητικές ομάδες έχουν προτείνει 1. τη σύζευξη των MOR με G_{α_s} πρωτεΐνες (196), 2. τη συμμετοχή των $G_{\beta\gamma}$ στην ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης (197), 3. την ενίσχυση των δραστικών ιδιοτήτων των υποδοχέων (198), 4. το ρυθμό ενδοκύτωσης των MOR (201), 5. την εντόπιση των MOR εντός εξειδικευμένων περιοχών της κυτταρικής μεμβράνης (lipid rafts) (202), 6. τη φωσφορυλίωση της αδενυλικής κυκλάσης και άλλων θέσεων του καταρράκτη, που φαίνεται να είναι και η πιο αποδεκτή ερμηνεία (199, 200). Πρόκειται λοιπόν για ένα πεδίο που απαιτεί επιπλέον διερεύνηση.

Τελευταία δεδομένα *in vivo* και *in vitro* μελετών σε διάφορες θέσεις του νευρικού συστήματος (μετωπιαίος λοβός, υπομέλας τόπος, ιππόκαμπος κλπ), υποστηρίζουν τη συσχέτιση της δράσης της μορφίνης με τη Na^+/K^+ ΑΤΡαση. Η συσχέτιση αυτή φαίνεται να ακολουθεί τρόπο δόσο-, χρόνο-εξαρτώμενο, αναστρέψιμο με εφαρμογή ναλοξόνης και αναστολέων PKA και ενισχυόμενο από αναστολείς φωσφατασών. Πιο συγκεκριμένα, η βραχυχρόνια εφαρμογή μορφίνης οδήγησε σε διέγερση της Na^+/K^+ ΑΤΡασης ενώ η μακροχρόνια στην

αναστολή της. Ενδέχεται το φαινόμενο αυτό να σχετίζεται τόσο με την αναλγητική όσο και με την εθιστική δράση της μορφίνης (195, 203, 204).

Τα δεδομένα σχετικά με τη δράση των οπιοειδών στον επιθηλιακό ιστό είναι εξαιρετικά περιορισμένα κι αφορούν κυρίως στο εντερικό επιθήλιο. Πιο συγκεκριμένα, αποδείχθηκε η παρουσία MOR σε επιθηλιακά κύτταρα εντερικών κρυπτών ινδικών χοιριδίων με δράση δοσοεξαρτώμενη, αναστελλόμενη από τη ναλοξόνη και πιθανότατα σχετιζόμενη με αύξηση του ενδοκυτταρίου cAMP (230). Μελέτες *in vivo* σε βρογχικό επιθήλιο ινδικού χοιριδίου, έδειξαν ότι η διέγερση των MOR από τη μορφίνη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της διαπερατότητας στην αλβουμίνη (231). Κατόπιν *in vivo* και *in vitro* (using chambers) μελετών, αποδείχθηκε ότι η εφαρμογή της μορφίνης σε εντερικό επιθήλιο ποντικού οδηγεί σε μείωση της διαπερατότητας ιόντων (πιθανόν Na^+ , Cl^-) και μακρομορίων, με τρόπο δοσοεξαρτώμενο και αναστελλόμενο από τη ναλοξόνη (232, 233).

Ωστόσο, η δράση της μορφίνης δεν είναι πάντοτε απόλυτα ειδική ούτε ερμηνεύεται από τη μεσολάβηση G πρωτεΐνης. Εναλλακτικά έχει προταθεί η παρουσία υποτύπων MOR (μ_1 , μ_2 , μ_3) και γενετικών πολυμορφισμών με διαφορετικά λειτουργικά χαρακτηριστικά (179, 189, 234-238), η δράση των MOR ανεξάρτητα από G πρωτεΐνες και οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες του δρόμου της G πρωτεΐνης (RGS), που αναφέρεται ότι μπορεί να ελέγχουν τη GTPase της $G\alpha$ ή και να έχουν ρόλο τελεστή, μεταβάλλοντας τις αναμενόμενες δράσεις των οπιοειδών (201, 213). Επιπλέον αναφέρεται ο συνδυασμός των MOR με άλλους υποδοχείς (ντοπαμινεργικοί, χολινεργικοί, νοραδρενεργικοί κλπ) (205, 206).

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι το αυξημένο μικροϊξώδες της κυτταρικής μεμβράνης (μειωμένη ρευστότητα) και η χαμηλή θερμοκρασία αυξάνουν τη συνάφεια μορφίνης/MOR και την ικανότητα της G πρωτεΐνης να αλληλεπιδρά με το ενεργοποιημένο σύμπλεγμα (207).

- **Λοπεραμίδη**

Η λοπεραμίδη είναι ένα συνθετικό μόριο με αντιδιαρροϊκή δράση που, λόγω μικτού υδρόφιλου/υδρόφοβου προφίλ, στερείται παρενεργειών από το κεντρικό νευρικό σύστημα (208).

Η λοπεραμίδη παρουσιάζει δόσοεξαρτώμενη συμπεριφορά. Σε συγκέντρωση της τάξης των 10^{-9} M λαμβάνει χαρακτήρα ισχυρού αγωνιστή των MOR, περιορίζοντας την κινητικότητα του γαστρεντερικού (208). Σε ποικιλία ιστών (εγκέφαλος, κόλον, υπόφυση, ειλεός ποντικού) και σε συγκεντρώσεις της τάξης των 5×10^{-6} M, προκάλεσε ισχυρή αναστολή της καλμοδουλίνης (209-211). Μία άλλη δράση της λοπεραμίδης σε συγκεντρώσεις της τάξης των 10^{-6} M είναι η αναστολή των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων Ca^{2+} τύπου L (208, 212, 239). Σε καλλιέργειες μεσοθηλιακών κυττάρων υπεζωκότα και περικαρδίου ποντικού, φάνηκε ότι οι L διαυλοι Ca^{2+} σε συνεργασία με άλλους μηχανισμούς συμβάλλουν στη διατήρηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} , που είναι εξαιρετικά σημαντική σε μεταβολικά ενεργά κύτταρα (229).

- **Ναλοξόνη**

Η ναλοξόνη είναι μη ειδικός ανταγωνιστής των οπιοειδών υποδοχέων και προκύπτει από το μόριο της οξυμορφόνης (προσθήκη μίας αιθυλικής ομάδας). Παρά το γεγονός ότι η οξυμορφόνη είναι αγωνιστής των MOR, η ναλοξόνη δεν παρουσιάζει δράση αγωνιστή ακόμα και σε υψηλές δόσεις (179). Ωστόσο,

υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρόνια χρήση ναλοξόνης αυξάνει τη συγκέντρωση των υποδοχέων των οπιοειδών στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα να ενισχύονται τα αποτελέσματα της μετέπειτα χορήγησης αγωνιστών (214).

- **Ουαμπαΐνη**

Στις αρχές της δεκαετίας του '90 απομονώθηκε από το ανθρώπινο αίμα η ουαμπαΐνη (φυσιολογικές συγκεντρώσεις 30–380 pM), (221). Η ουαμπαΐνη έχει διαπιστωθεί μεταξύ άλλων και στην καρδιά, με υψηλότερες τιμές σε καταστάσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (216, 217, 218).

Πρόκειται για μία καρδιακή γλυκοσίδη που συνδέεται και αναστέλει την Na^+/K^+ ΑΤΡαση της κυτταρικής μεμβράνης, ιδίως σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η αναστολή της αντλίας Na^+/K^+ και κατ'επέκταση της απομάκρυνσης των Ca^{2+} από το εσωτερικό του κυττάρου μέσω του ανταλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ της κυτταρικής μεμβράνης, πιστεύεται ότι ευθύνεται για την ινότροπη δράση της ουαμπαΐνης. Παραδόξως υπάρχουν ενδείξεις ότι η ουαμπαΐνη, σε ιδιαιτέρως χαμηλές συγκεντρώσεις (της τάξης των nM ή και χαμηλότερες), ενίοτε διεγείρει την Na^+/K^+ ΑΤΡαση (219, 220).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Συλλογή ιστού και Προετοιμασία:

Για την πραγματοποίηση της πειραματικής διαδικασίας, αφαιρέθηκαν ακέραια τμήματα ιστού από τον περισπλάχνιο και τον τοιχωματικό υπεζωκότα και από το τοιχωματικό περικάρδιο 230 ενηλίκων προβάτων (άρρενα και θήλεα). Η συλλογή των δειγμάτων έγινε στο χώρο σφαγής των ζώων, με επιδιωκόμενο χρόνο απομόνωσης των τεμαχίων που να μην ξεπερνά το 1 λεπτό. Η μεταφορά τους στο εργαστήριο έγινε εντός 30 λεπτών από τη θανάτωση του ζώου, μέσα σε θρεπτικό υλικό Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), και στους 4°C.

Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στο χειρισμό των δειγμάτων και πιο συγκεκριμένα στην αποφυγή της επαφής της επιφάνειας του ιστού, με τα δάκτυλα του ερευνητή και τον αέρα. Τα τμήματα του περισπλάχνιου υπεζωκότα απομακρύνθηκαν με ιδιαίτερη προσοχή από τον υποκείμενο ιστό του πνεύμονα. Τα τεμάχια του τοιχωματικού υπεζωκότα αφαιρέθηκαν από το θωρακικό τοίχωμα. Πριν από την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας, όλα τα δείγματα εξετάστηκαν οπτικά για την παρουσία οπών ή εναπομείναντος υποκείμενου ιστού. Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τα ανατομικά χαρακτηριστικά του τοιχωματικού υπεζωκότα (33, 39), η πιθανότητα παρουσίας λεμφαγγειακών στομάτων ήταν μάλλον χαμηλή δεδομένου ότι τα τεμάχια προέρχονταν από τους άνω, μέσους και κάτω λοβούς του αριστερού και δεξιού πνεύμονα. Η συλλογή των τεμαχιδίων του τοιχωματικού περικαρδίου ολοκληρώθηκε με την απομάκρυνση του προσκολλημένου λιπώδους ιστού με τη χρήση μαχαιριδίου και τον οπτικό έλεγχο παρουσίας οπών ή εναπομείναντος

ιστού. Εδώ, η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν καθορίζει συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις για τα λεμφαγγειακά στόματα.

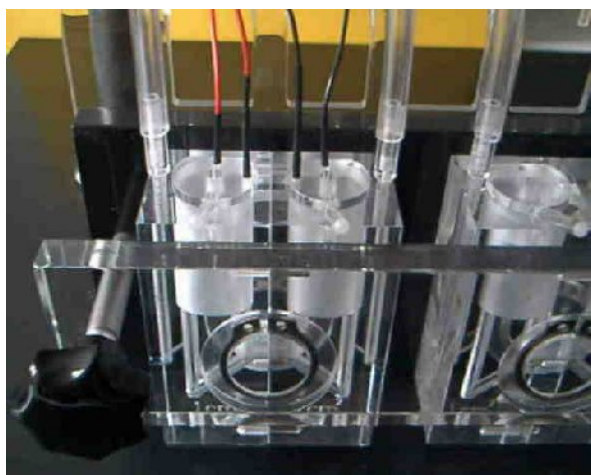
Τα ιστικά τεμάχια, αμέσως μετά την απομόνωσή τους, διατηρήθηκαν σε διάλυμα Krebs-Ringer (KRB) με την ακόλουθη σύσταση (σε mM) 117,5 NaCl, 1,15 NaH₂PO₄, 24,99 NaHCO₃, 5,65 KCl, 1,18 MgSO₄, 2,52 CaCl₂, 5,55 γλυκόζη και pH 7,4. Καθ'όλη τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας, η οξυγόνωση του διαλύματος επιτεύχθηκε με τη συνεχή χορήγηση αερίου σύστασης 95% O₂ - 5% CO₂. Η διατήρηση του ιστού εντός του ανωτέρω διαλύματος, στους 4°C, έδωσε τη δυνατότητα πραγματοποίησης περισσότερων του ενός πειραμάτων από το κάθε πρόβατο.

Πειραματική διαδικασία:

Τα ιστικά τεμάχια τοποθετήθηκαν ως επίπεδο στρώμα μεταξύ των δύο ακρυλικών ημιθαλάμων τύπου Ussing (Dipl.-Ing. K. Mussler Scientific Instruments, Aachen, Germany), διαχωρίζοντάς τους με αυτό τον τρόπο. Όλοι οι ημιθάλαμοι ήταν πλήρεις διαλύματος KRB, σε ολόκληρη τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας (Εικ. 9).

Η τοποθέτηση των δειγμάτων εντός της αντλίας πραγματοποιήθηκε με ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να επιτευχθεί η ελάχιστη καταπόνηση του ιστού. Κάθε ημιθάλαμος περιείχε 4 ml διαλύματος, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο την ίδια υδροστατική πίεση και στις δύο πλευρές της υπό μελέτη μεμβράνης. Έτσι, αποφεύχθηκε η παραμόρφωση της τελευταίας κατά τη διάρκεια των πειραμάτων. Το εμβαδόν της εκτεθειμένης στο διάλυμα επιφάνειας ήταν 1cm². Καθ'όλη τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας, εξασφαλίσθηκε η συνεχής ροή αερίου σύστασης 95% O₂ - 5% CO₂ σε κάθε ημιθάλαμο. Με αυτό τον

τρόπο επιτεύχθηκε η συνεχής οξυγόνωση και ανάδευση του διαλύματος και η διατήρηση του pH. Δεδομένου ότι η ενεργητική μεταφορά ηλεκτρολυτών επηρεάζεται από τη θερμοκρασία, όλες οι μετρήσεις της διαμεσοθηλιακής αντίστασης πραγματοποιήθηκαν στη σταθερή θερμοκρασία των 37°C, σε όλα τα ιστοτεμάχια.



Εικ. 9: Η αντλία τύπου Ussing που χρησιμοποιήθηκε στην πειραματική διαδικασία.

Η διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM} = Transmesothelial resistance) των υπό μελέτη ιστικών τεμαχιδίων μετρήθηκε μέσω ενός ζεύγους ηλεκτροδίων Ag/AgCl. Το καθένα από αυτά τοποθετήθηκε σε απόσταση 3 mm εκατέρωθεν της μεμβράνης, σε συνθήκες ανοιχτού κυκλώματος (open circuit). Υπό τις συγκεκριμένες συνθήκες, πραγματοποιούνταν αυτόματα νέες μετρήσεις της R_{TM} ανά λεπτό, που εκφράστηκαν σε $\Omega \times \text{cm}^2$. Δεδομένων των ιδιοτήτων της διάταξης ήταν δυνατή η παράλληλη ολοκλήρωση 1 έως 6 ξεχωριστών πειραμάτων κάθε φορά, σε ισάριθμους θαλάμους. Η καταγραφή των αποτελεσμάτων γινόταν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, με τη χρήση ειδικού

λογισμικού (Clamp version 2.14 software: AC Micro-Clamp, Ingenieurbüro K. Mussler, Aachen Germany).

Πριν από την τοποθέτηση του ιστικού τεμαχιδίου υπολογίστηκε αυτόματα η αντίσταση του διαλύματος, η οποία τελικά αφαιρέθηκε επίσης αυτόματα κατά τη μέτρηση της ιστικής R_{TM} . Μετά την εφαρμογή του δείγματος εντός της διάταξης στις προαναφερθείσες συνθήκες, παραχωρήθηκε στον ιστό μια περίοδος ηρεμίας διάρκειας 30-40 λεπτών πριν από την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας.

Για να υπολογισθεί η R_{TM} του εκάστοτε ιστού σε συνθήκες σύνδεσης ρεύματος, χορηγήθηκαν παλμοί συνεχούς ηλεκτρικού ρεύματος με ένταση 50 μA και διάρκεια 200ms, κάθε 6 δευτερόλεπτα. Η παραγωγή των παλμών πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια μιας συσκευής Voltage/Current Clamp (Dipl.-Ing. K. Mussler Scientific Instruments, Aachen Germany). Η χορήγησή τους έγινε μέσω ενός ζεύγους ηλεκτροδίων Ag/AgCl που βρίσκονταν τοποθετημένα σε απόσταση 3 cm, εκατέρωθεν της μεμβράνης. Οι μετρήσεις που αφορούσαν στην R_{TM} μετά την εφαρμογή των δραστικών ουσιών, πραγματοποιήθηκαν κι αυτές σε συνθήκες σύνδεσης ρεύματος.

Το πειραματικό διάλυμα που έλουε την ιστική επιφάνεια που «κοιτάζει» in vivo το πλευριτικό και το περικαρδιακό υγρό, θα αναφέρεται ως *ορώδες*. Το διάλυμα που έλουε την ιστική επιφάνεια που in vivo είναι εκτεθειμένη στην παροχή αίματος από τον υποκείμενο διάμεσο ιστό, θα αναφέρεται ως *διάμεσο* διάλυμα. Οι επιφάνειες των μεσοθηλιακών κυττάρων που «κοιτάζουν» in vivo την υπεζωκοτική και περικαρδιακή κοιλότητα και τον υποκείμενο ιστό, θα αναφέρονται ως *κορυφαία* (apical) και *βασική* (basolateral), αντίστοιχα. Όλα

τα διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν, παρασκευάστηκαν αμέσως πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας, θερμάνθηκαν στους 37°C και ακολούθησε συνεχής οξυγόνωση τους με μείγμα αερίων 95% O₂ - 5% CO₂.

Έγιναν 18 πειράματα αναφοράς στον περισπλάχνιο υπεζωκότα, στον τοιχωματικό υπεζωκότα και στο τοιχωματικό περικάρδιο, αντίστοιχα. Τα πειράματα αναφοράς πραγματοποιήθηκαν με την εφαρμογή καθαρού διαλύματος KRB εκατέρωθεν της εκάστοτε, υπό μελέτη, μεμβράνης. Είχαν δε σαν στόχο να εκτιμηθεί η αυτόματη μεταβολή της R_{TM} της κάθε μεμβράνης, με το πέρασμα του χρόνου. Οι μετρήσεις της R_{TM} ξεκίνησαν περίπου 30 λεπτά μετά την εφαρμογή των δειγμάτων εντός της αντλίας Ussing (χρόνος ηρεμίας του ιστού) και διήρκησαν 1 ώρα. Δε σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ των διαφόρων τιμών της R_{TM} αναφοράς που καταγράφηκαν.

Ακολούθησε η πραγματοποίηση πειραμάτων με διαλύματα των δραστικών ουσιών σε KRB, στις κορυφαίες και βασικές επιφάνειες του τοιχωματικού και περισπλάχνιου υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου. Ειδικότερα, η πρώτη σειρά πειραμάτων περιελάμβανε την εφαρμογή διαλύματος μορφίνης 10⁻⁹M, στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού (n=6) και περισπλάχνιου (n=6) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου (n=6). Η ίδια συγκέντρωση διαλύματος μορφίνης εφαρμόστηκε και στις βασικές επιφάνειες του τοιχωματικού (n=6) και περισπλάχνιου (n=6) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου (n=6). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η επιλογή της συγκεκριμένης συγκέντρωσης διαλύματος μορφίνης βασίστηκε στα ιατροδικαστικά ευρήματα ασθενών που απεβίωσαν από ARDS, λόγω υπερβολικής λήψης οπιοειδών. Σύμφωνα με αυτά, διαπιστώθηκε η παρουσία

μορφίνης στο περικαρδιακό υγρό των θανόντων και σε συγκέντρωση 10^{-9}M , όπου και εκτιμήθηκε η πιθανότητα χρήσης της ως διαγνωστικού κριτηρίου σε περίπτωση αδυναμίας λήψης δειγμάτων αίματος, με αρχικά θετικές ενδείξεις (228).

Στις περιοχές όπου αποδείχθηκε μεταβολή της R_{TM} με τη χρήση του διαλύματος μορφίνης, ακολούθησε σειρά πειραμάτων με την εφαρμογή μορφίνης 10^{-9}M και ναλοξόνης (μη ειδικός αναστολέας οπιοειδών υποδοχέων) 10^{-5}M . Η επιλογή της συγκεκριμένης συγκέντρωσης ναλοξόνης βασίστηκε στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, που έχει αποδείξει την αναστολή της δράσης της μορφίνης σε *in vitro* μελέτες (191-193, 203-205). Ειδικότερα, το μικτό διάλυμα εφαρμόστηκε στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα ($n=6$) και του τοιχωματικού περικαρδίου ($n=6$) καθώς και στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού ($n=6$) και περισπλάχνιου ($n=6$) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου ($n=6$). Μεμονωμένη εφαρμογή διαλύματος ναλοξόνης 10^{-5}M έγινε στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού ($n=6$) και περισπλάχνιου ($n=6$) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου ($n=6$) καθώς και στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού ($n=6$) και περισπλάχνιου ($n=6$) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου ($n=6$). Στόχος ήταν η επιβεβαίωση της βιβλιογραφικής πληροφορίας της έλλειψης δράσης αγωνιστή της ναλοξόνης (179).

Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε διάλυμα λοπεραμίδης 10^{-9}M στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού ($n=6$) και περισπλάχνιου ($n=6$) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου ($n=6$), καθώς και στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού ($n=6$) και περισπλάχνιου ($n=6$) υπεζωκότα και του τοιχωματικού

περικαρδίου (n=6). Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, στη συγκεκριμένη συγκέντρωση η λοπεραμίδη λαμβάνει χαρακτήρα αγωνιστή των MOR (208). Κατόπιν, η λοπεραμίδη χρησιμοποιήθηκε σε συγκέντρωση $10^{-6}M$, ως ανταγωνιστής των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων Ca^{2+} τύπου L (208, 212). Αρχικά εφαρμόστηκε μεμονωμένη στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού (n=6) και περισπλάχνιου (n=6) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου (n=6), καθώς και στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού (n=6) και περισπλάχνιου (n=6) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου (n=6). Ακολούθησε χρήση μικτού διαλύματος μορφίνης $10^{-9}M$ και λοπεραμίδης $10^{-6}M$, στις επιφάνειες που φάνηκε να είναι δραστική η μορφίνη. Πιο συγκεκριμένα, στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα (n=6) και του τοιχωματικού περικαρδίου (n=6), καθώς και στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού (n=6) και περισπλάχνιου (n=6) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου (n=6).

Η τελευταία σειρά πειραμάτων αφορούσε στην εφαρμογή ουαμπαΐνης $10^{-3}M$, ως αναστολέα της αντλίας Na^+/K^+ . Σκοπός των πειραμάτων αυτών ήταν να εκτιμηθεί μία παλαιότερη υπόθεση πιθανής συσχέτισης της δράσης της μορφίνης με την Na^+/K^+ ΑΤΡαση (72, 195, 203, 204). Έτσι, στις θέσεις όπου αποδείχθηκε η μεταβολή της διαπερατότητας μετά τη δράση της μορφίνης, εφαρμόστηκε μικτό διάλυμα μορφίνης $10^{-9}M$ και ουαμπαΐνης $10^{-3}M$. Πιο συγκεκριμένα, το μικτό διάλυμα εφαρμόστηκε στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα (n=6) και του τοιχωματικού περικαρδίου (n=6), καθώς και στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού (n=6) και περισπλάχνιου (n=6) υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου (n=6).

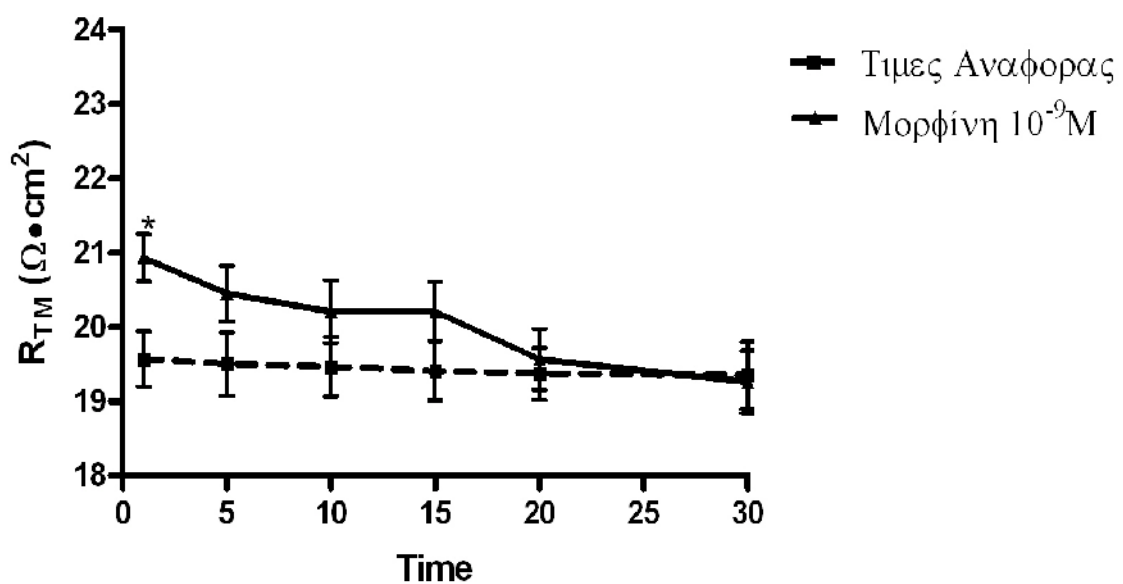
Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS για Windows. Όλες οι τιμές εκφράστηκαν σαν μέσοι όροι \pm τυπικό σφάλμα (Τ.Σ.) (Standard Error Mean), του δηλωμένου αριθμού διαφορετικών πειραμάτων σε κάθε περίπτωση. Η στατιστική σύγκριση των αποτελεσμάτων έγινε με unpaired t-test για κάθε λεπτό. Τιμές που ανταποκρίθηκαν σε $P < 0,05$ έγιναν αποδεκτές ως στατιστικά σημαντικές. Οι γραφικές παραστάσεις έγιναν με το στατιστικό πακέτο GraphPad Prism 5.01. Στα γραφήματα, παρουσιάζεται η μεταβολή της R_{TM} σε συνάρτηση με το χρόνο καθώς και οι διαφορές της ιστικής ηλεκτρικής αντίστασης (ΔR_{TM}) σε σχέση με την τιμή αναφοράς, που χαρακτηρίστηκε ως τιμή 0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η αυθόρμητη διαφορά δυναμικού που καταγράφηκε στον τοιχωματικό υπεζωκότα ήταν $0,5 \pm 0,1$ mV, στον περισπλάχνιο υπεζωκότα ήταν $0,6 \pm 0,1$ mV και στο τοιχωματικό περικάρδιο ήταν $0,7 \pm 0,1$ mV. Καμία από τις τιμές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική από τη μηδενική. Η τιμή αναφοράς (KRB-ιστός) της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) για τον τοιχωματικό υπεζωκότα ήταν $19,57 \pm 0,32 \Omega \times \text{cm}^2$, για τον περισπλάχνιο υπεζωκότα ήταν $19,41 \pm 0,31 \Omega \times \text{cm}^2$ και για το τοιχωματικό περικάρδιο ήταν $22,83 \pm 0,7 \Omega \times \text{cm}^2$. Οι υψηλότερη τιμή της R_{TM} αναφοράς του περικαρδίου σε σχέση με τον υπεζωκότα, είναι συμβατή με την τρέχουσα βιβλιογραφία (140, 143) και αποδίδεται στη μεγαλύτερη περιεκτικότητα του περικαρδίου σε δεμάτια κολλαγόνου και σε υαλουρονικό.

Η εφαρμογή διαλύματος μορφίνης 10^{-9}M στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου, είχε σαν αποτέλεσμα την ταχεία στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} με ανώτατη τιμή τα $20,93 \pm 0,61 \Omega \times \text{cm}^2$ ($P < 0,05$) [$\Delta R_{\text{TM}} \sim 1,4 \Omega \times \text{cm}^2$]. Η ταχεία, εντός του πρώτου λεπτού, στατιστικά σημαντική δράση της μορφίνης ήταν συμβατή με την εντόπιση των MOR στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των μεσοθηλιακών κυττάρων. Η τιμή της R_{TM} μετά την εφαρμογή της μορφίνης 10^{-9}M παρουσίασε σταδιακή πτώση φτάνοντας στο επίπεδο τιμών αναφοράς εντός 30 λεπτών (Σχήμα 1).

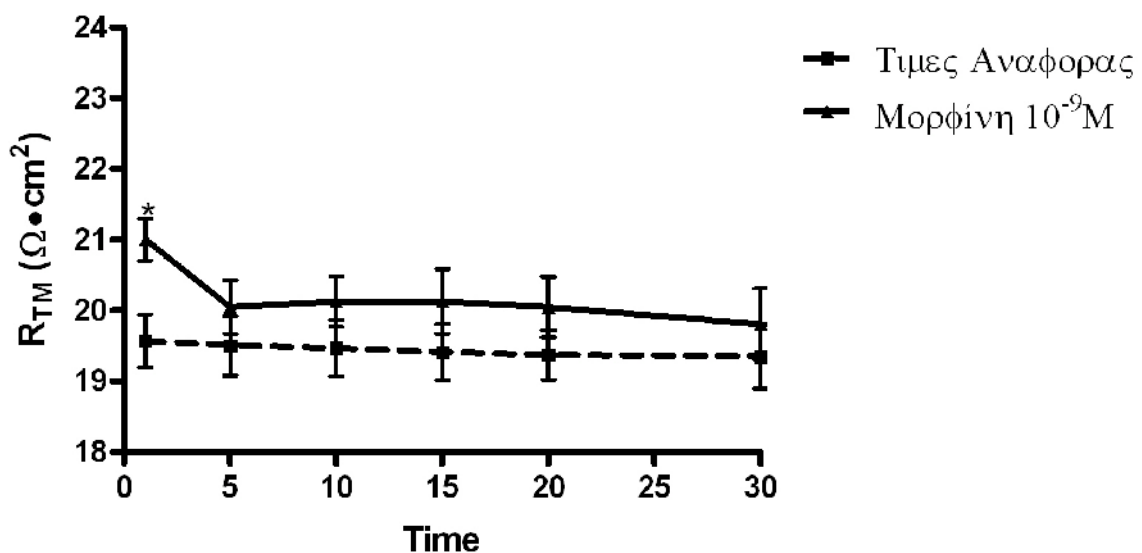
Τοιχωματικός Υπεζωκότας Μορφίνη 10^{-9}M Κορυφαία Επιφάνεια



Σχήμα 1. Επίδραση της μορφίνης (10^{-9}M) στη διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}), εφαρμοζόμενης στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, μορφίνης $n=6$. * $P < 0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Ακολούθησε η εφαρμογή διαλύματος μορφίνης $10^{-9}M$ στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου. Το αποτέλεσμα ήταν και πάλι η ταχεία (εντός του πρώτου λεπτού) στατιστικά σημαντική αύξηση της τιμής της R_{TM} έως τα $21 \pm 0,61 \Omega \times cm^2$ ($P < 0,05$) [$\Delta R_{TM} \sim 1,4 \Omega \times cm^2$]. Η τιμή της R_{TM} κατόπιν, προοδευτικά περιορίστηκε σε επίπεδα μη στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 2).

Τοιχωματικός Υπεζωκότας Μορφίνη $10^{-9}M$ Βασική Επιφάνεια

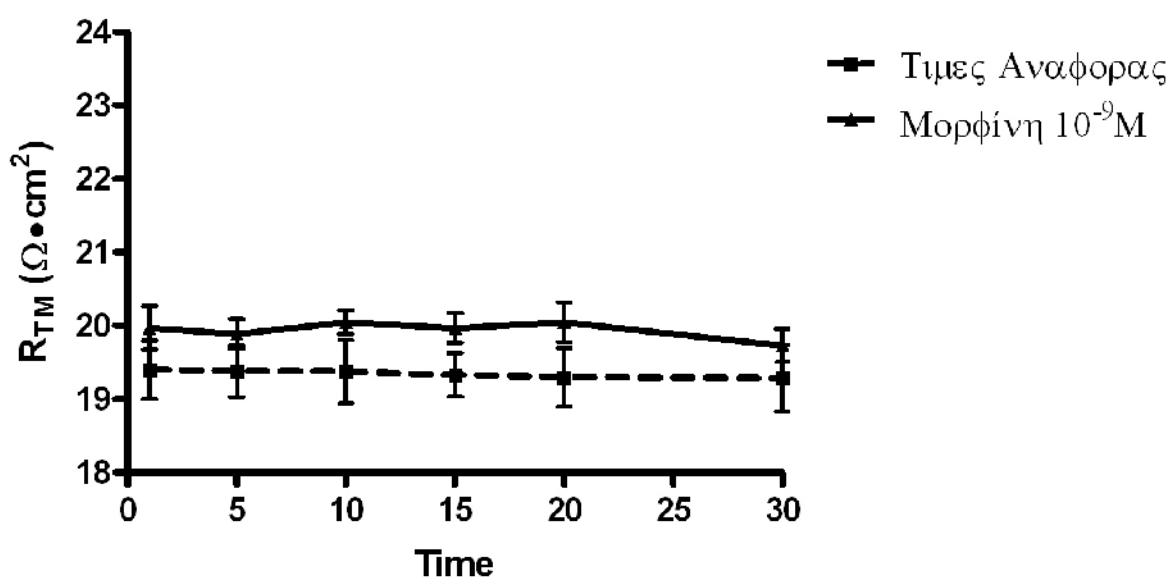


Σχήμα 2. Επίδραση της μορφίνης ($10^{-9}M$) στη διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}), εφαρμοζόμενης στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, μορφίνης $n=6$. * $P < 0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Η επόμενη σειρά πειραμάτων αφορούσε στον περισπλάχνιο υπεζωκότα προβάτου και στη μεταβολή της R_{TM} μετά την εφαρμογή μορφίνης. Πιο

συγκεκριμένα, αρχικά εφαρμόστηκε διάλυμα μορφίνης 10^{-9}M στην κορυφαία επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα που όμως δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική μεταβολή της R_{TM} , σε σχέση με τις τιμές αναφοράς (Σχήμα 3).

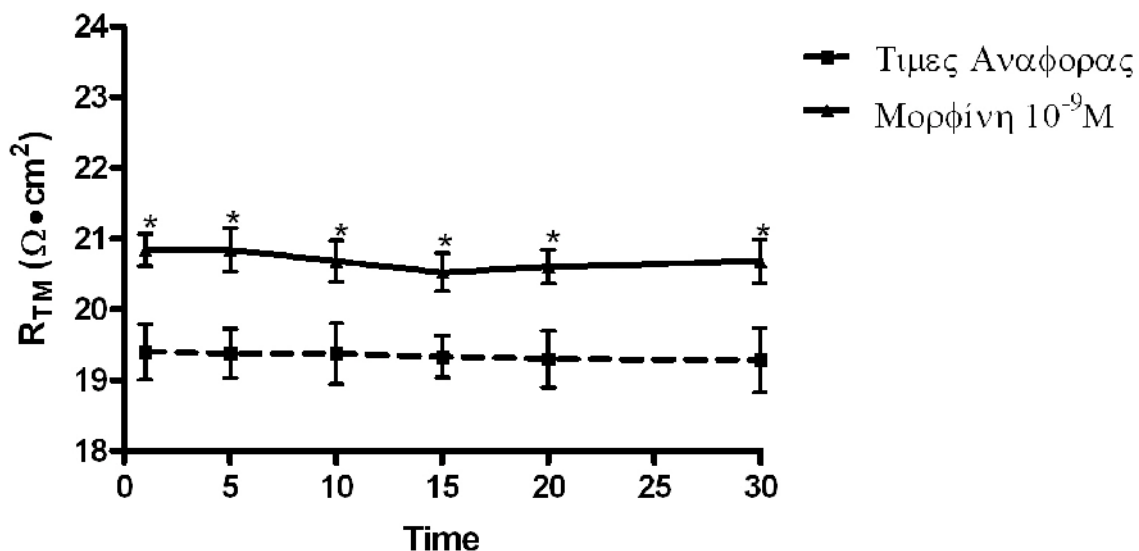
Περισπλάχνιος Υπεζωκότας Μορφίνη 10^{-9}M Κορυφαία Επιφάνεια



Σχήμα 3. Επίδραση της μορφίνης (10^{-9}M) στη διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}), εφαρμοζόμενης στην κορυφαία επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα προβάτου. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, μορφίνης $n=6$.

Ακολούθησε η εφαρμογή διαλύματος μορφίνης 10^{-9}M στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα προβάτου. Στην περίπτωση αυτή η μορφίνη προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση της τιμής της R_{TM} έως τα $21 \pm 0,61 \Omega \times \text{cm}^2$ ($P < 0,05$) [$\Delta R_{\text{TM}} \sim 1,3 \Omega \times \text{cm}^2$], εντός του πρώτου λεπτού από την εφαρμογή της και παρέμεινε στατιστικά σημαντικά υψηλή για περίπου 30 λεπτά (Σχήμα 4).

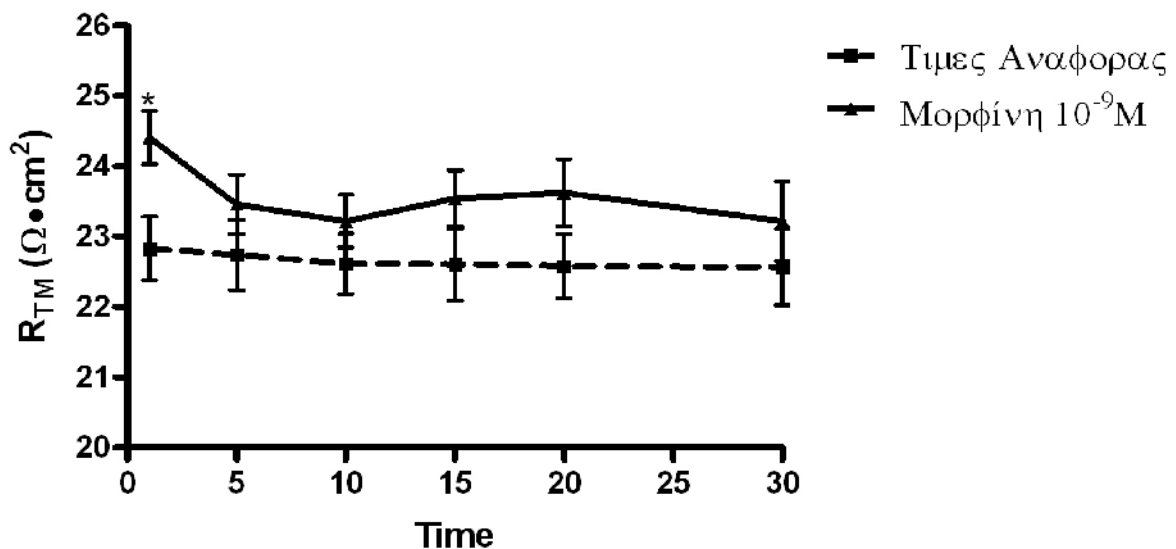
Περισπλάχνιος Υπεζωκότας Μορφίνη $10^{-9}M$ Βασική Επιφάνεια



Σχήμα 4. Επίδραση της μορφίνης ($10^{-9}M$) στη διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}), εφαρμοζόμενης στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα προβάτου. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, μορφίνης $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Κατόπιν των υπεζωκοτικών πετάλων, εφαρμόστηκε διάλυμα μορφίνης $10^{-9}M$ στις δύο επιφάνειες του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου. Παρά τις πολλαπλές προσπάθειες, δεν κατέστη δυνατή η απομόνωση άθικτων τεμαχίων περισπλάχνιου περικαρδίου και γι'αυτό δεν χρησιμοποιήθηκε στην πειραματική διαδικασία. Έτσι, προηγήθηκε η κορυφαία επιφάνεια όπου η μορφίνη προκάλεσε ταχέως, στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} έως τα $24,41 \pm 0,42 \Omega \times cm^2$ ($P<0,05$) [$\Delta R_{TM} \sim 1,6 \Omega \times cm^2$]. Η αύξηση της R_{TM} υποχώρησε επίσης ταχέως σε στατιστικά μη σημαντικές τιμές, όπως είναι εμφανές από τη γραφική παράσταση που ακολουθεί (Σχήμα 5).

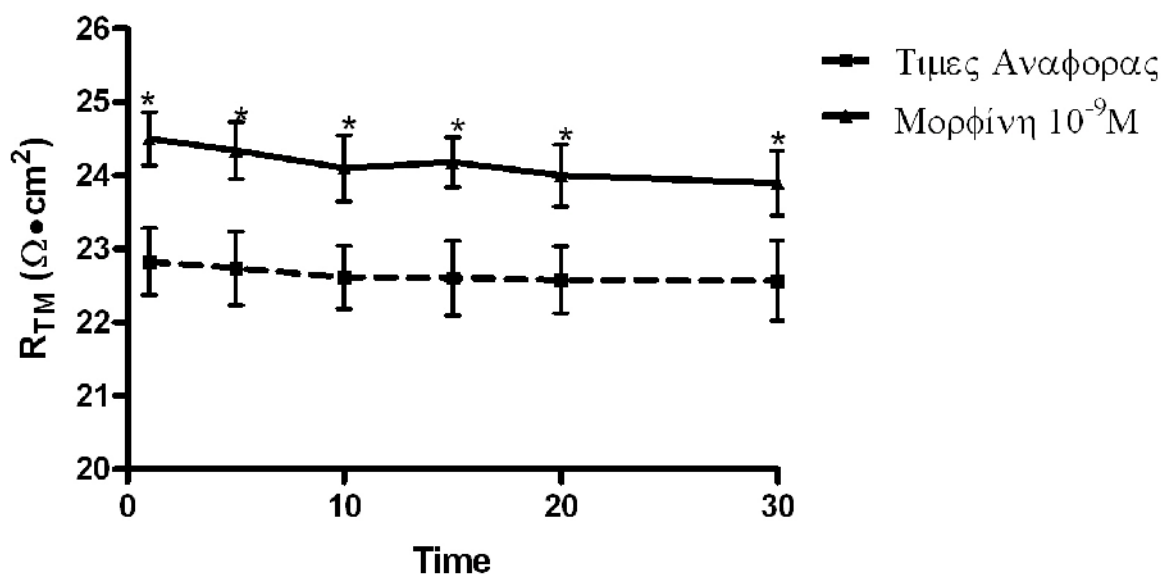
Τοιχωματικό Περικαρδιο Μορφίνη $10^{-9}M$ Κορυφαία Επιφάνεια



Σχήμα 5. Επίδραση της μορφίνης ($10^{-9}M$) στη διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}), εφαρμοζόμενης στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, μορφίνης $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Η εφαρμογή μεμονωμένης της μορφίνης $10^{-9}M$ στις ορογόνες μεμβράνες, ολοκληρώθηκε με τη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου του προβάτου. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση του διαλύματος μορφίνης $10^{-9}M$ προκάλεσε ταχεία, στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} της μεμβράνης έως τα $24,5 \pm 0,56 \Omega \times \text{cm}^2$ ($P<0,05$) [$\Delta R_{TM} \sim 1,7 \Omega \times \text{cm}^2$]. Η μεταβολή της R_{TM} παρέμεινε στατιστικά σημαντική για 30 λεπτά. Η μεταβολή αυτή εικονίζεται στο σχήμα 6.

Τοιχωματικό Περικαρδιο Μορφίνη $10^{-9}M$ Βασική Επιφάνεια

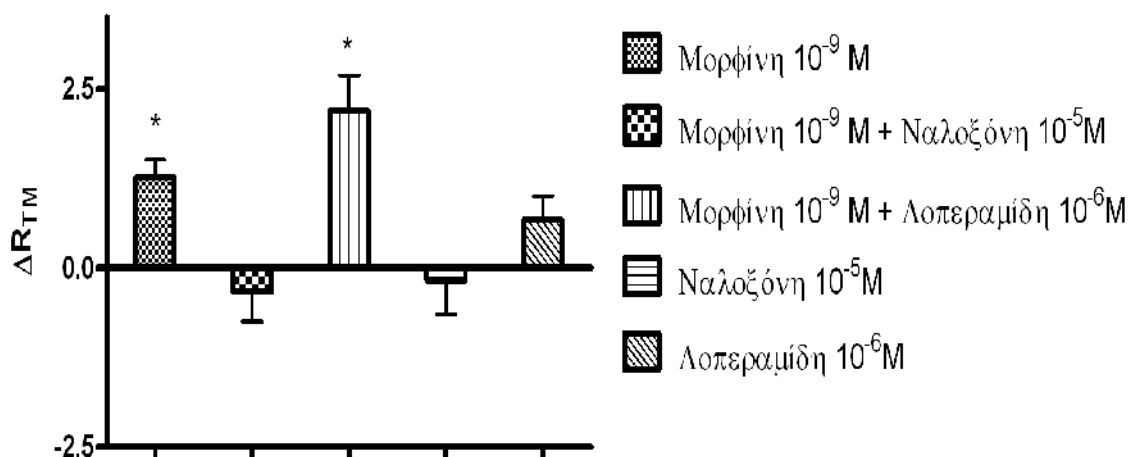


Σχήμα 6. Επίδραση της μορφίνης ($10^{-9}M$) στη διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}), εφαρμοζόμενης στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, μορφίνης $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, η εφαρμογή της μορφίνης $10^{-9}M$ στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα του προβάτου είχε σαν αποτέλεσμα την ταχεία στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} της μεμβράνης προκαλώντας $\Delta R_{TM} \sim 1,4 \Omega \times \text{cm}^2$. Η προσθήκη της ναλοξόνης $10^{-5}M$, είχε σαν αποτέλεσμα την αναίρεση της αύξησης της R_{TM} , που προκάλεσε η μορφίνη. Η εφαρμογή λοπεραμιδης $10^{-6}M$ (ανταγωνιστής L διαύλων Ca^{2+}) δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στη δράση της μορφίνης. Τόσο η ναλοξόνη όσο και η λοπεραμιδίδη, εφαρμοζόμενες μεμονωμένα η καθεμία στην κορυφαία επιφάνεια

του τοιχωματικού υπεζωκότα, δεν προκάλεσαν στατιστικά σημαντική μεταβολή στην R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 7).

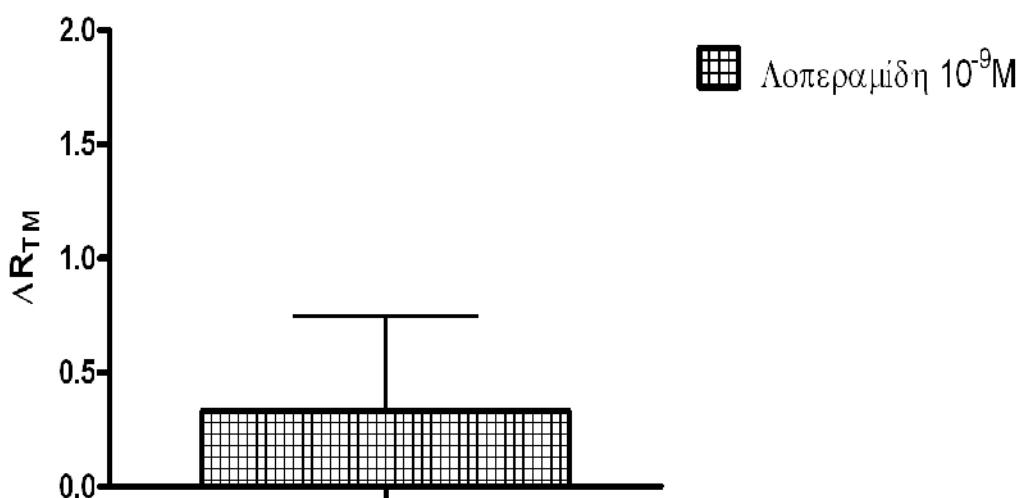
Τοιχωματικός Υπεζωκότας Κορυφαία Επιφάνεια



Σχήμα 7. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή στην κορυφαία επιφάνεια: μορφίνης 10^{-9} M, μορφίνης 10^{-9} M και ναλοξόνης 10^{-5} M, μορφίνης 10^{-9} M και λοπεραμιδης 10^{-6} M, ναλοξόνης 10^{-5} M, λοπεραμιδης 10^{-6} M. Οι τιμές εκφράζονται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, με δραστικές ουσίες $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η εφαρμογή διαλύματος λοπεραμιδης 10^{-9} M (αγωνιστής MOR) στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα του προβάτου, δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 8).

Τοιχωματικός Υπεζωκότας Κορυφαία Επιφάνεια



Σχήμα 8. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή λοπεραμίδης $10^{-9}M$ στην κορυφαία επιφάνεια. Η τιμή εκφράζεται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, λοπεραμίδης $n=6$.

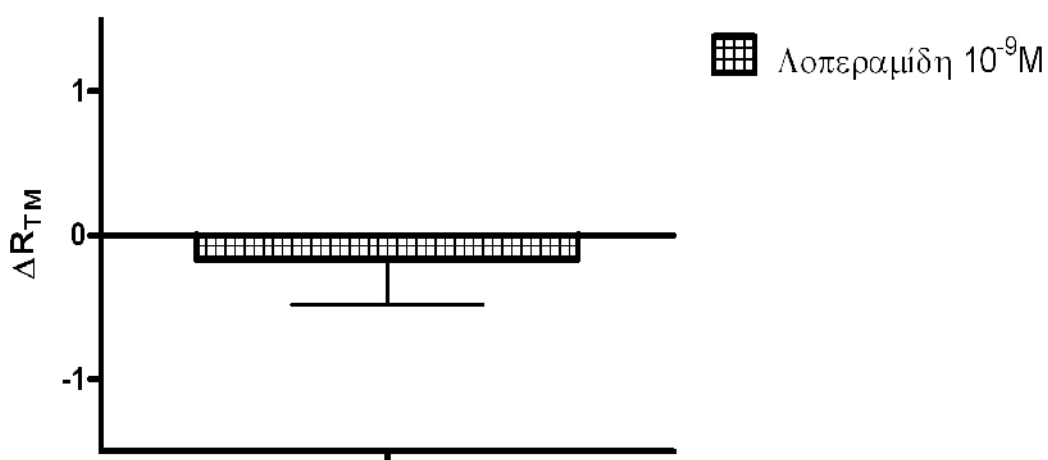
Όπως έχει ήδη περιγραφεί, η εφαρμογή της μορφίνης $10^{-9}M$ στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα του προβάτου προκάλεσε ταχεία στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} της μεμβράνης με $\Delta R_{TM} \sim 1,4 \Omega \times cm^2$. Η προσθήκη της ναλοξόνης $10^{-5}M$, είχε σαν αποτέλεσμα την αναίρεση της δράσης της μορφίνης. Η εφαρμογή λοπεραμίδης $10^{-6}M$ (ανταγωνιστής L διαύλων Ca^{2+}) επίσης ακύρωσε τη δράση της μορφίνης. Τόσο η ναλοξόνη όσο και η λοπεραμίδη, εφαρμοζόμενες μεμονωμένα η καθεμία στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα, δεν προκάλεσαν καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στην R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 9).

Τοιχωματικός Υπεζωκότας Βασική Επιφάνεια



Σχήμα 9. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή στη βασική επιφάνεια: μορφίνης 10⁻⁹M, μορφίνης 10⁻⁹M και ναλοξόνης 10⁻⁵M, μορφίνης 10⁻⁹M και λοπεραμίδης 10⁻⁶M, ναλοξόνης 10⁻⁵M, λοπεραμίδης 10⁻⁶M. Οι τιμές εκφράζονται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς n=18, με δραστικές ουσίες n=6. *P<0,05 σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Τοιχωματικός Υπεζωκότας Βασική Επιφάνεια

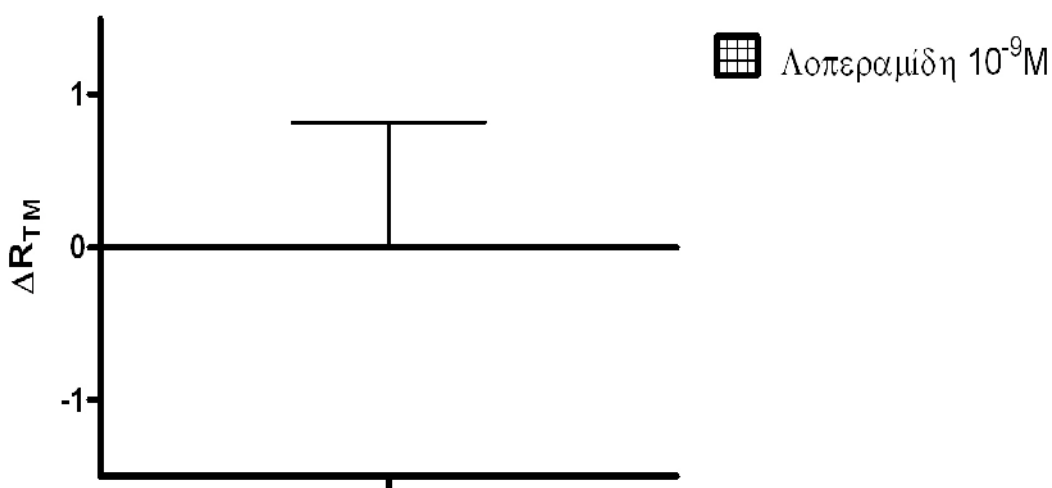


Σχήμα 10. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή λοπεραμίδης $10^{-9}M$ στη βασική επιφάνεια. Η τιμή εκφράζεται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, λοπεραμίδης $n=6$.

Η εφαρμογή της λοπεραμίδης $10^{-9}M$ στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα του προβάτου, επίσης δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική μεταβολή της R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 10).

Ακολούθησαν σειρές πειραμάτων στον περισπλάχνιο υπεζωκότα, τροποποιημένες αναλόγως των θέσεων δράσης της μορφίνης. Πιο συγκεκριμένα, στην κορυφαία επιφάνεια εφαρμόστηκε μόνο διάλυμα λοπεραμίδης $10^{-9}M$, λόγω της έλλειψης δράσης της μορφίνης. Η λοπεραμίδα δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική μεταβολή της R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 11).

Περισπλαχνιος Υπεζωκότας Κορυφαία Επιφανεια

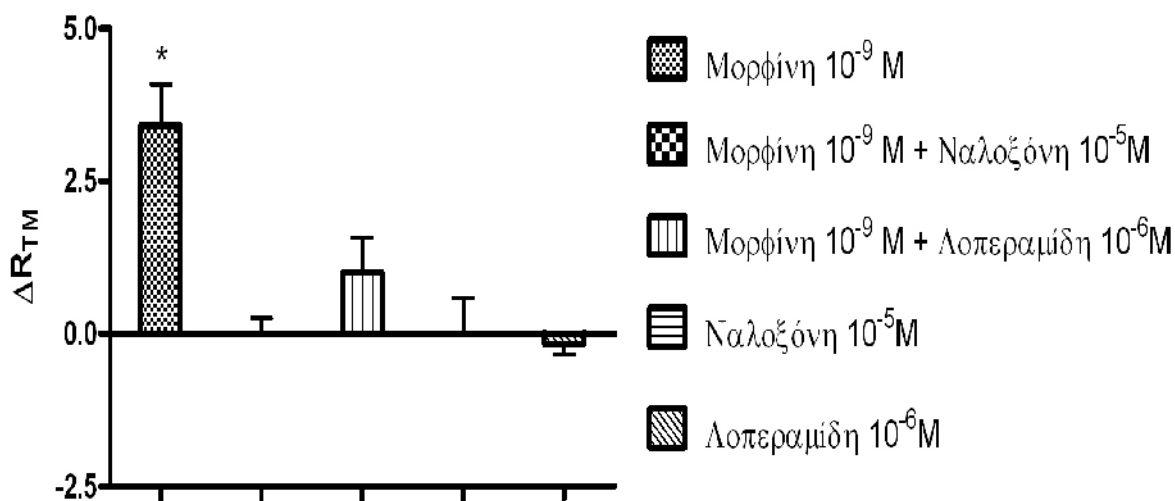


Σχήμα 11. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του περισπλάχνιου υπεζωκότα προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή λοπεραμίδης $10^{-9}M$ στην κορυφαία

επιφάνεια. Η τιμή εκφράζεται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, λοπεραμίδης $n=6$.

Στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα και λόγω της ταχείας στατιστικά σημαντικής αύξησης της R_{TM} από τη μορφίνη (με $\Delta R_{TM} \sim 1,3 \Omega \times \text{cm}^2$), ακολούθησε εφαρμογή ολόκληρης της σειράς των δραστικών ουσιών. Ειδικότερα, η εφαρμογή της ναλοξόνης $10^{-5}M$ αναίρεσε τη στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} που είχε προκαλέσει η μορφίνη. Την ίδια ακριβώς δράση είχε και η προσθήκη της λοπεραμίδης $10^{-6}M$. Τόσο η ναλοξόνη όσο και η λοπεραμίδα, εφαρμοζόμενες μεμονωμένα η καθεμία στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα, δεν προκάλεσαν καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στην R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 12).

Περισπλάχνιος Υπεζωκότας Βασική Επιφάνεια

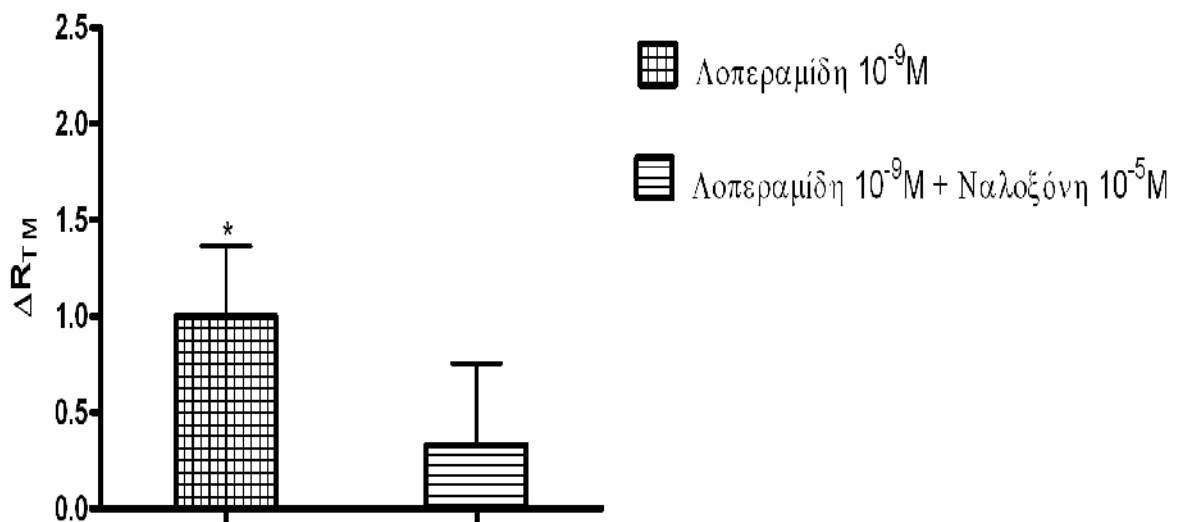


Σχήμα 12. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του περισπλάχνιου υπεζωκότα προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή στη βασική επιφάνεια: μορφίνης

10^{-9}M , μορφίνης 10^{-9}M και ναλοξόνης 10^{-5}M , μορφίνης 10^{-9}M και λοπεραμίδης 10^{-6}M , ναλοξόνης 10^{-5}M , λοπεραμίδης 10^{-6}M . Οι τιμές εκφράζονται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, με δραστικές ουσίες $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Η εφαρμογή της λοπεραμίδης 10^{-9}M στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα του προβάτου, προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} . Η δράση αυτή της λοπεραμίδης ακυρώθηκε από την προσθήκη ναλοξόνης 10^{-5} (Σχήμα 13).

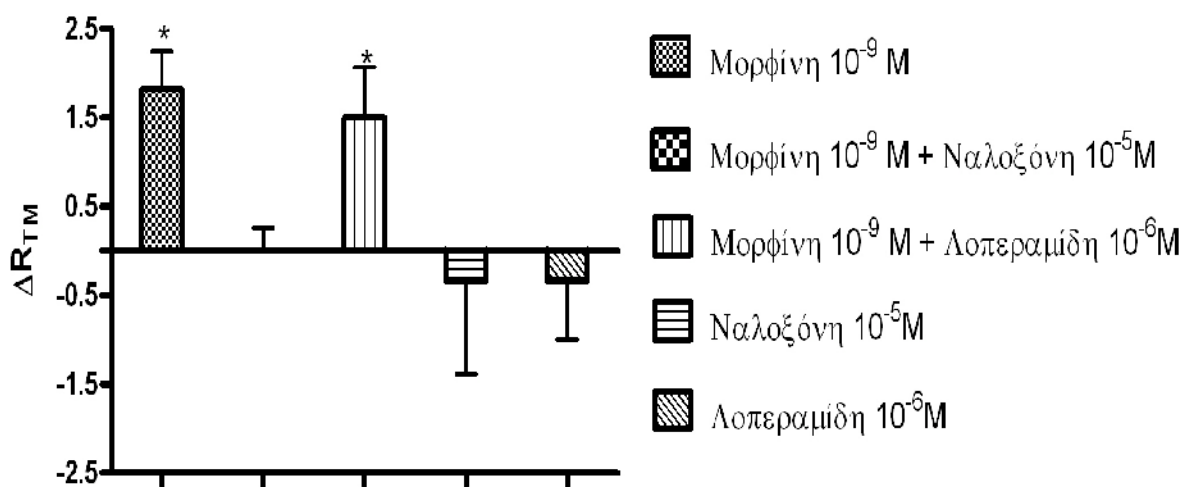
Περισπλάχνιος Υπεζωκότας Βασική Επιφάνεια



Σχήμα 13. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του περισπλάχνιου υπεζωκότα προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή στη βασική επιφάνεια: λοπεραμίδης 10^{-9}M , λοπεραμίδης 10^{-9}M και ναλοξόνης 10^{-5}M ,. Οι τιμές εκφράζονται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, με δραστικές ουσίες $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Ακολούθησαν σειρές πειραμάτων με όλες τις δραστικές ουσίες στις επιφάνειες του τοιχωματικού περικαρδίου, όπου η μορφίνη ήταν δραστική και στις δύο. Η ταχεία στατικά σημαντική αύξηση της R_{TM} που προκάλεσε η μορφίνη (με $\Delta R_{TM} \sim 1,6 \Omega \times cm^2$) στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου, αναιρέθηκε από τη ναλοξόνη $10^{-5}M$. Η δράση της μορφίνης διατηρήθηκε μετά την εφαρμογή λοπεραμίδης $10^{-6}M$. Τόσο η ναλοξόνη όσο και η λοπεραμίδα, εφαρμοζόμενες μεμονωμένα ή καθεμία στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου, δεν προκάλεσαν καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στην R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 14).

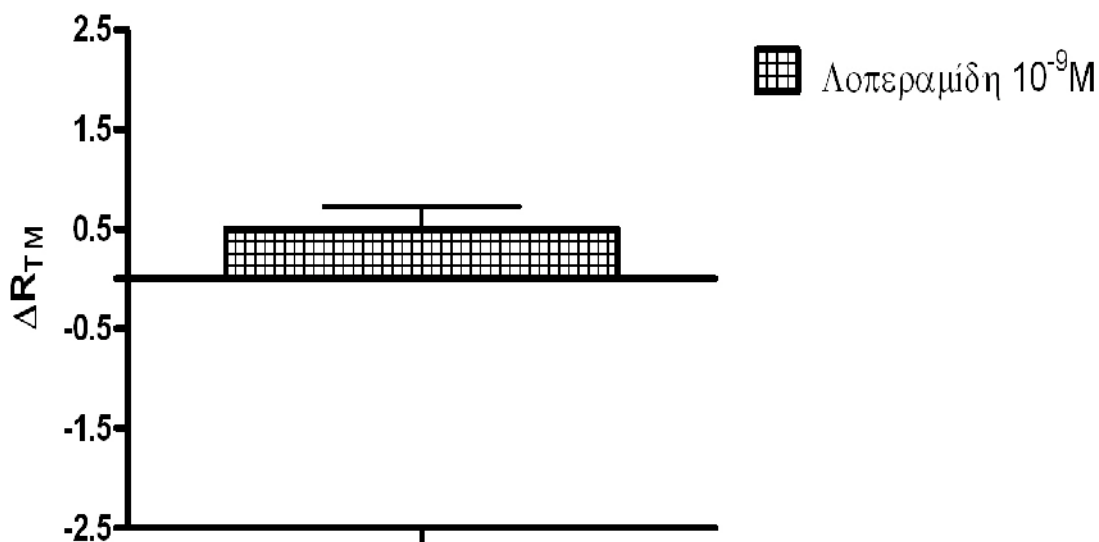
Τοιχωματικό Περικαρδιο Κορυφαία Επιφανεια



Σχήμα 14. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή στην κορυφαία επιφάνεια: μορφίνης $10^{-9}M$, μορφίνης $10^{-9}M$ και ναλοξόνης $10^{-5}M$, μορφίνης $10^{-9}M$ και λοπεραμίδης $10^{-6}M$, ναλοξόνης $10^{-5}M$, λοπεραμίδης $10^{-6}M$. Οι τιμές εκφράζονται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, με δραστικές ουσίες $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Η εφαρμογή διαλύματος λοπεραμίδης $10^{-9}M$ στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου του προβάτου, δεν προκάλεσε στατιστικά αύξηση της R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 15).

Τοιχωματικό Περικαρδιο Κορυφαία Επιφανεια

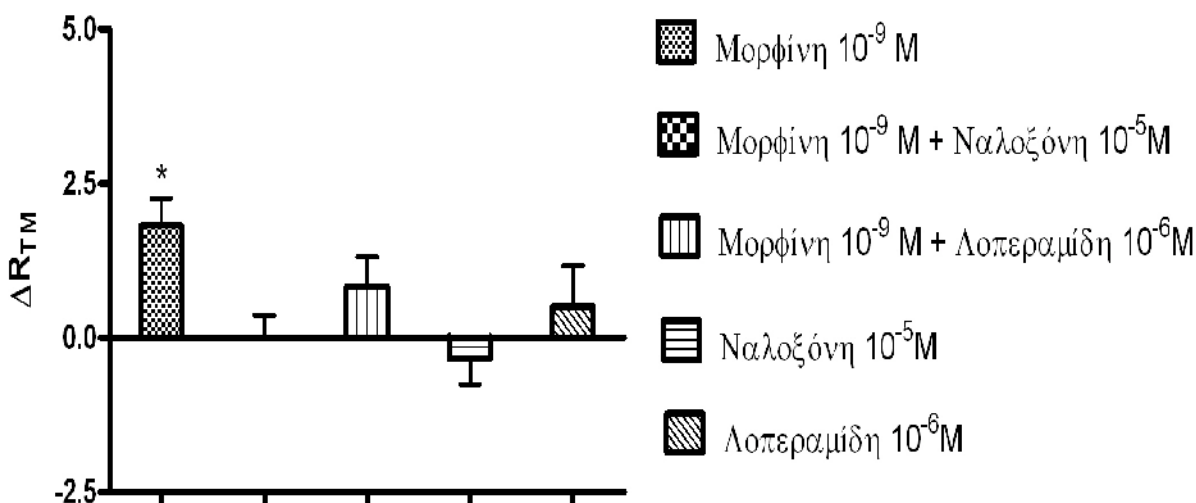


Σχήμα 15. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου στο 1° λεπτό, μετά την εφαρμογή λοπεραμίδης $10^{-9}M$ στην κορυφαία επιφάνεια. Η τιμή εκφράζεται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, λοπεραμίδης $n=6$.

Κατόπιν εφαρμόστηκε η σειρά των δραστικών ουσιών στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου του προβάτου. Και σε αυτή την επιφάνεια, η ταχεία στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} που προκλήθηκε από τη μορφίνη (με $\Delta R_{TM} \sim 1,7 \Omega \times cm^2$), αναιρέθηκε από την εφαρμογή της ναλοξόνης $10^{-5}M$. Την ίδια δράση είχε και η λοπεραμίδα $10^{-6}M$, ακυρώνοντας την αύξηση της R_{TM} της μορφίνης. Τόσο η ναλοξόνη όσο και η λοπεραμίδα,

εφαρμοζόμενες μεμονωμένα η καθεμία στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου, δεν προκάλεσαν καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στην R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 16).

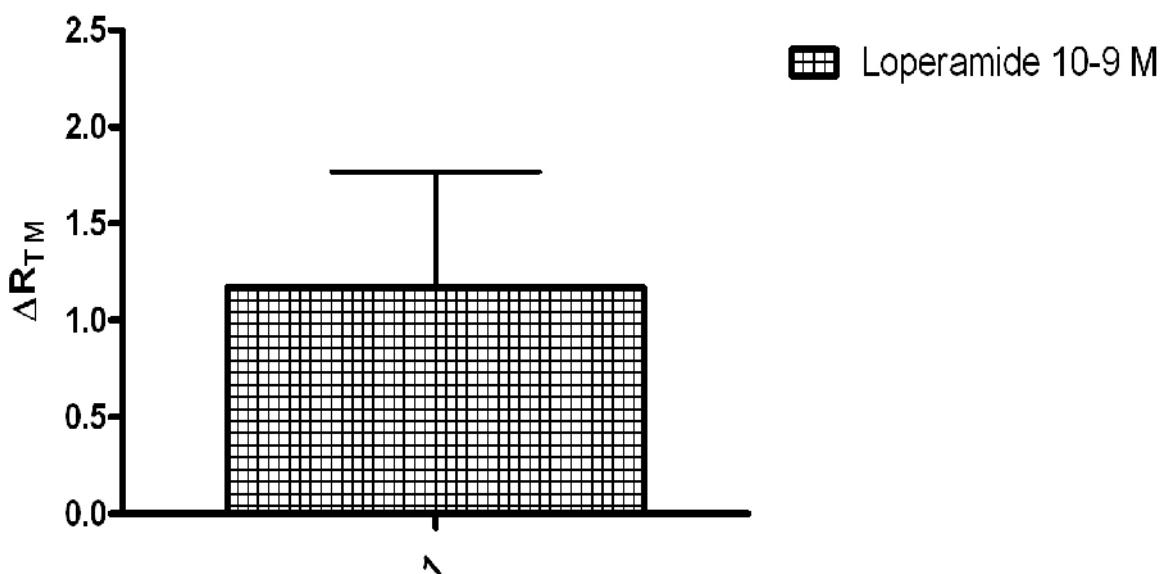
Τοιχωματικό Περικαρδιο Βασικη Επιφανεια



Σχήμα 16. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή στη βασική επιφάνεια: μορφίνης $10^{-9}M$, μορφίνης $10^{-9}M$ και ναλοξόνης $10^{-5}M$, μορφίνης $10^{-9}M$ και λοπεραμιδης $10^{-6}M$, ναλοξόνης $10^{-5}M$, λοπεραμιδης $10^{-6}M$. Οι τιμές εκφράζονται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, με δραστικές ουσίες $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Η εφαρμογή διαλύματος λοπεραμιδης $10^{-6}M$ στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου του προβάτου, δεν προκάλεσε στατιστικά αύξηση της R_{TM} αναφοράς (Σχήμα 17).

Τοιχωματικό Περικαρδιο Βασικη Επιφανεια

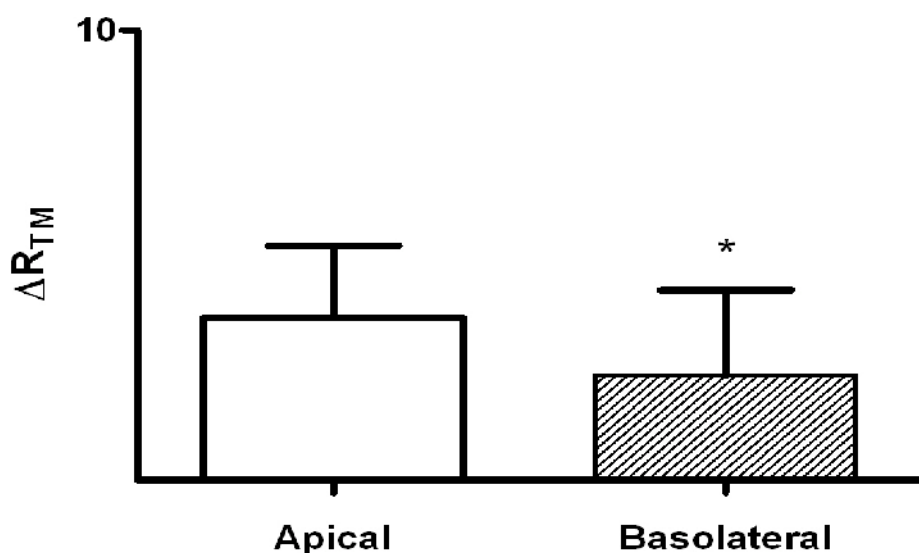


Σχήμα 17. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή λοπεραμίδης 10^{-9} M στη βασική επιφάνεια. Η τιμή εκφράζεται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς n=18, λοπεραμίδης n=6.

Οι Hatzoglou και συν. εφάρμοσαν διάλυμα ουαμπαΐνης 10^{-3} M στα υπεζωκοτικά πέταλα. Με αυτό τον τρόπο, έδειξαν αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή της στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού και περισπλάχνιου υπεζωκότα και στην βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα. Η μεταβολή της R_{TM} (ΔR_{TM}) ήταν της τάξης των 2 - 2,5 $\Omega \times \text{cm}^2$, καταδεικνύοντας την παρουσία Na^+/K^+ ΑΤΡασης στις θέσεις αυτές (12). Η εφαρμογή ουαμπαΐνης 10^{-3} M στις δύο επιφάνειες του τοιχωματικού περικαρδίου, είχε σαν αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} προστιθέμενη στη βασική επιφάνεια. Πρόκειται για έμμεσο στοιχείο υπέρ της παρουσίας Na^+/K^+ ΑΤΡασης στη βασική

επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου, ενώ η ΔR_{TM} που καταγράφηκε ήταν περίπου $2 - 2,5 \Omega \times \text{cm}^2$ (Σχήμα 18).

Τοιχωματικό Περικαρδιο Ουαμπαΐνη 10^{-3}M

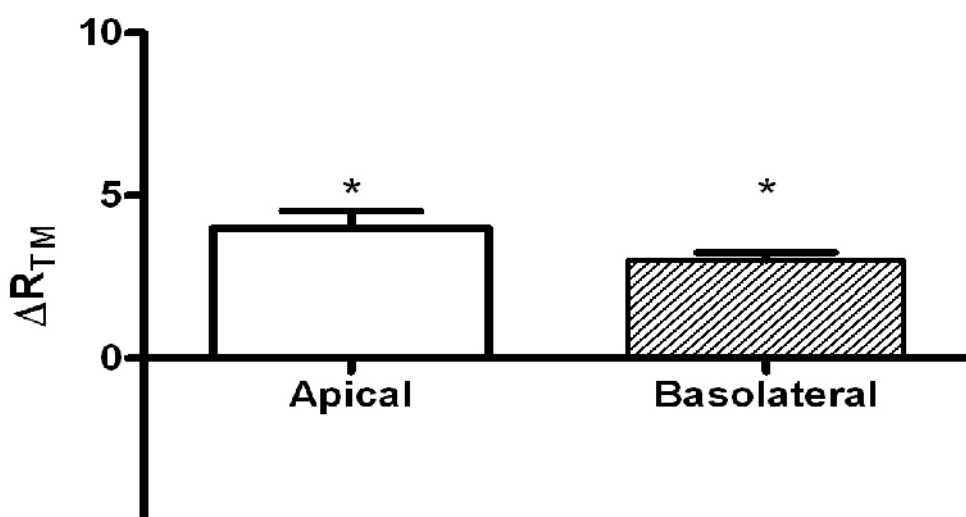


Σχήμα 18. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή ουαμπαΐνης 10^{-3}M στην κορυφαία (Apical) και βασική (Basolateral) επιφάνεια. Η τιμή εκφράζεται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, ουαμπαΐνης $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Στις θέσεις που αποδείχθηκε η δραστικότητα της μορφίνης, προηγήθηκε η εφαρμογή ουαμπαΐνης 10^{-3}M με σκοπό την αναστολή της Na^+/K^+ ΑΤΡασης και ακολούθησε η μορφίνη 10^{-9}M για να εκτιμηθεί η συσχέτιση της δράσης της μορφίνης με τη Na^+/K^+ ΑΤΡαση. Εξαίρεση αποτέλεσε ο περισπλάχνιος υπεζωκότας λόγω έλλειψης δραστικότητας της μορφίνης στην κορυφαία επιφάνεια και δραστικότητας της ουαμπαΐνης στη βασική (Hatzoglou και συν). Η εφαρμογή του μικτού διαλύματος τόσο στην κορυφαία (Apical) όσο και στη

βασική (Basolateral) επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα, είχε σαν αποτέλεσμα την ταχεία στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} . Ωστόσο, η ΔR_{TM} που σημειώθηκε και στις δύο περιπτώσεις ήταν περίπου 4,5 - 5 $\Omega \times cm^2$, δηλαδή αντίστοιχη με το σύνολο της ΔR_{TM} που καταγράφηκε από την εφαρμογή της μορφίνης $10^{-9}M$ και της ουαμπαΐνης $10^{-3}M$ μεμονωμένα. Το στοιχείο αυτό είναι συμβατό υπέρ της ανεξάρτητης δράσης της μορφίνης από τη Na^+/K^+ ΑΤΡαση (Σχήμα 19).

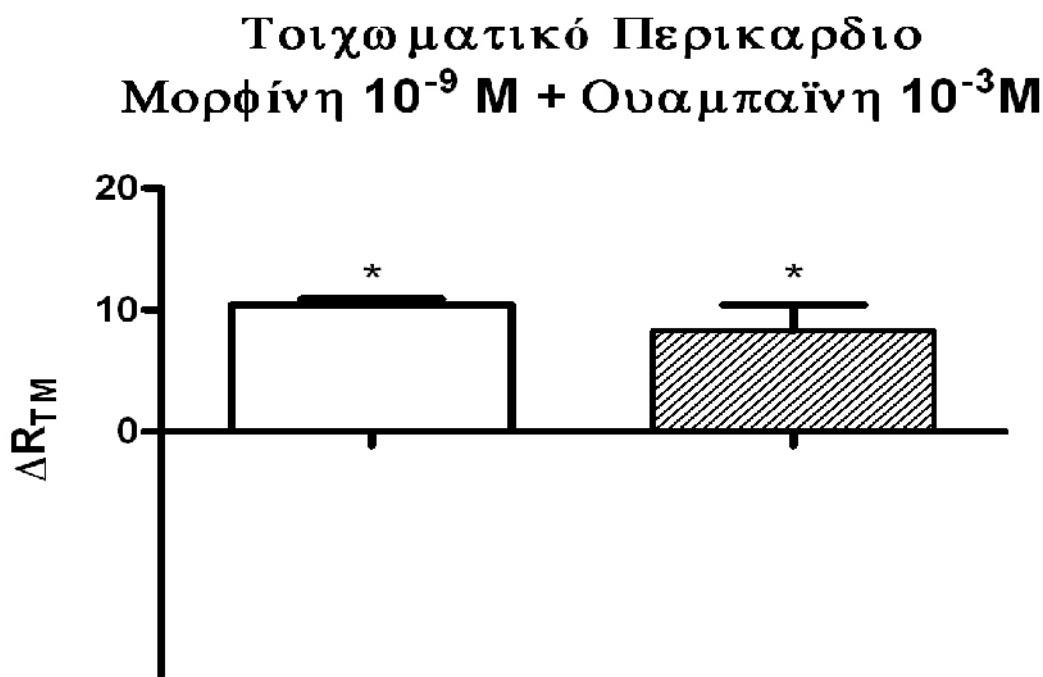
Τοιχωματικός Υπεζωκότας Μορφίνη $10^{-9} M$ + Ουαμπαΐνη $10^{-3} M$



Σχήμα 19. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού υπεζωκότα προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή μορφίνης $10^{-9}M$ και ουαμπαΐνης $10^{-3}M$ στην κορυφαία (Apical) και βασική (Basolateral) επιφάνεια. Η τιμή εκφράζεται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς $n=18$, με δραστικές ουσίες $n=6$. * $P<0,05$ σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

Ακολούθησε η εφαρμογή του μικτού διαλύματος στην κορυφαία (Apical) και στη βασική (Basolateral) επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου. Τα

αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά του τοιχωματικού υπεζωκότα. Οπότε και στο τοιχωματικό περικάρδιο η δράση της μορφίνης φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την Na^+/K^+ ΑΤΡαση (Σχήμα 20).



Σχήμα 20. Μεταβολή της διαμεσοθηλιακής αντίστασης (R_{TM}) του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου στο 1^ο λεπτό, μετά την εφαρμογή μορφίνης 10^{-9} M και ουαμπαΐνης 10^{-3} M στην κορυφαία (Apical) και βασική (Basolateral) επιφάνεια. Η τιμή εκφράζεται ως μεταβολή της R_{TM} από την τιμή αναφοράς (εδώ τιμή 0) \pm S.E.M. Πειράματα αναφοράς n=18, με δραστικές ουσίες n=6. *P<0,05 σε σχέση με τα πειράματα αναφοράς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) είναι μία μορφή μη καρδιογενούς οξέος πνευμονικού οιδήματος, που οφείλεται στη διαταραχή της διαπερατότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης. Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, φαίνεται ότι το ARDS συνδυάζεται με πλευριτικές συλλογές σε σχετικά υψηλό

ποσοστό. Αντιθέτως, δεν περιγράφεται ταυτόχρονη παρουσία και περικαρδιακής συλλογής στους συγκεκριμένους ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια, παρά την κοινή εμβρυολογική προέλευση της υπεζωκοτικής και περικαρδιακής κοιλότητας (1, 23, 222-225).

Μία από τις αιτίες του ARDS είναι η υπερβολική λήψη οπιοειδών, κυρίως μορφίνης και ηρωίνης (διακετυλομορφίνη). Η τελευταία μεταβολίζεται ταχέως σε μορφίνη, που αποτελεί και τον τελικό ενεργό μεταβολίτη της (72, 226, 227). Η διενέργεια νεκροτομής σε αποβιώσαντες από υπερβολική λήψη οπιοειδών, έδειξε επίπεδα μορφίνης στο περικαρδιακό υγρό που αντιστοιχούν σε συγκέντρωση της τάξης των 10^{-9} M (228) και για το λόγο αυτό επιλέχθηκε η συγκεκριμένη τιμή ως δραστική συγκέντρωση μορφίνης για την πειραματική διαδικασία. Η διαφορετική συμπεριφορά των δύο μεσοθηλιακών μεμβρανών, παρά την κοινή εμβρυολογική τους προέλευση, θέτει την υποψία της πιθανής παρουσίας λειτουργικής ανομοιογένειας. Επιπλέον, η ανεύρεση μορφίνης στο περικαρδιακό υγρό σε συνδυασμό με την διαφορετική συμπεριφορά των δύο μεμβρανών στα πλαίσια του ARDS, δημιουργεί την υποψία της πιθανής μεταβολής της διαπερατότητας του μεσοθηλίου μετά τη δράση της μορφίνης επί αυτού.

Διέγερση MOR: Τα οπιοειδή, εκτός του ότι έχουν αναγνωρισθεί σε διάφορες θέσεις του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, έχουν ανευρεθεί και σε περιφερικά όργανα (πνεύμονες, καρδιά, ήπαρ κλπ) (183). Πιο συγκεκριμένα, έχουν εντοπισθεί υποδοχείς οπιοειδών (μ , δ και κ) στα βρογχιόλια, το τοίχωμα των κυψελίδων και τα λεία μυϊκά κύτταρα των πνευμόνων (215). Επιπλέον, απομονωμένα μυοκαρδιακά κύτταρα περιέχουν

mRNA για δυνορφίνες και προδυνορφίνες, εγκεφαλίνες και προεγκεφαλίνες, β ενδορφίνη και προοπιομελανοκορτίνη (184, 185, 186). Η μυοκαρδιακή ισχαιμία, οι μυοκαρδιοπάθειες, η αρτηριακή υπέρταση και η μεταμόσχευση καρδιάς αυξάνουν τα επίπεδα mRNA, χωρίς όμως αυτό να σχετίζεται στενά με αυξημένη δραστηριότητα του αντίστοιχου οπιοειδούς (187). Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα οπιοειδή μπορεί να σχετίζονται ευμενώς με το φαινόμενο της ισχαιμικής προετοιμασίας του μυοκαρδίου (188).

Τα δεδομένα των πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν και περιγράφηκαν στην προηγούμενη ενότητα, έδειξαν πολύ χαμηλή ωμική διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}) και καμία αυθόρμητη διαφορά δυναμικού στον υπεζωκότα και το περικάρδιο του προβάτου. Οι τιμές της R_{TM} που καταγράφηκαν είναι συμβατές με αυτές που έχουν ήδη αναφερθεί για τα «διαρρέοντα» επιθήλια, όπως αυτά του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και της χοληδόχου κύστεως του κονίκλου (240). Επιπλέον, είναι σαφές ότι η διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}) των διαφόρων πετάλων του υπεζωκότα και του περικαρδίου ανταποκρίθηκε διαφορετικά στη δράση της μορφίνης, της λοπεραμίδης και της ουαμπαΐνης. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν τα εξής:

A. Τοιχωματικός Υπεζωκότας:

1. Κορυφαία επιφάνεια:

α) Βραχυχρόνια αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή της μορφίνης $10^{-9}M$.

β) Αναστολή της δράσης της μορφίνης $10^{-9}M$ από τη ναλοξόνη $10^{-5}M$, η οποία δεν παρουσίασε δράση αγωνιστή MOR.

γ) Διατήρηση της δράσης της μορφίνης 10^{-9}M παρά την παρουσία λοπεραμίδης 10^{-6}M (εφαρμοζόμενη μεμονωμένα δεν ήταν δραστική), που δεν παρουσίασε δράση αγωνιστή MOR σε συγκέντρωση 10^{-9}M .

δ) Αθροιστική αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή συνδυασμού μορφίνης 10^{-9}M και ουαμπαΐνης 10^{-3}M .

2. Βασική επιφάνεια:

α) Βραχυχρόνια αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή της μορφίνης 10^{-9}M .

β) Αναστολή της δράσης της μορφίνης 10^{-9}M από τη ναλοξόνη 10^{-5}M , η οποία δεν παρουσίασε δράση αγωνιστή MOR.

γ) Αναστολή της δράσης της μορφίνης 10^{-9}M από τη λοπεραμίδα 10^{-6}M (εφαρμοζόμενη μεμονωμένα δεν ήταν δραστική), η οποία δεν παρουσίασε δράση αγωνιστή MOR σε συγκέντρωση 10^{-9}M .

δ) Αθροιστική αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή συνδυασμού μορφίνης 10^{-9}M και ουαμπαΐνης 10^{-3}M .

B. Περισπλάχνιος Υπεζωκότας:

1. Κορυφαία επιφάνεια:

α) Καμία μεταβολή της R_{TM} μετά την εφαρμογή της μορφίνης 10^{-9}M .

β) Καμία μεταβολή της R_{TM} μετά την εφαρμογή της λοπεραμίδης 10^{-9}M .

2. Βασική επιφάνεια:

α) Παρατεταμένη αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή της μορφίνης 10^{-9}M .

β) Αναστολή της δράσης της μορφίνης 10^{-9}M από τη ναλοξόνη 10^{-5}M , η οποία δεν παρουσίασε δράση αγωνιστή MOR.

γ) Αναστολή της δράσης της μορφίνης 10^{-9}M από τη λοπεραμίδη 10^{-6}M (εφαρμοζόμενη μεμονωμένα δεν ήταν δραστική).

δ) Αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή της λοπεραμίδης 10^{-9}M .

ε) Αναστολή της δράσης της λοπεραμίδης 10^{-9}M από τη ναλοξόνη 10^{-5}M .

Γ. Τοιχωματικό Περικάρδιο:

1. Κορυφαία επιφάνεια:

α) Βραχυχρόνια αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή της μορφίνης 10^{-9}M .

β) Αναστολή της δράσης της μορφίνης 10^{-9}M από τη ναλοξόνη 10^{-5}M , η οποία δεν παρουσίασε δράση αγωνιστή MOR.

γ) Διατήρηση της δράσης της μορφίνης 10^{-9}M παρά την παρουσία λοπεραμίδης 10^{-6}M (εφαρμοζόμενη μεμονωμένα δεν ήταν δραστική), που δεν παρουσίασε δράση αγωνιστή MOR σε συγκέντρωση 10^{-9}M .

δ) Αθροιστική αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή συνδυασμού μορφίνης 10^{-9}M και ουαμπαΐνης 10^{-3}M .

2. Βασική επιφάνεια:

α) Παρατεταμένη αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή της μορφίνης 10^{-9}M .

β) Αναστολή της δράσης της μορφίνης 10^{-9}M από τη ναλοξόνη 10^{-5}M , η οποία δεν παρουσίασε δράση αγωνιστή MOR.

γ) Αναστολή της δράσης της μορφίνης από τη λοπεραμίδη $10^{-6}M$ (εφαρμοζόμενη μεμονωμένα δεν ήταν δραστική), η οποία δεν παρουσίασε δράση αγωνιστή MOR σε συγκέντρωση $10^{-9}M$.

δ) Αθροιστική αύξηση της R_{TM} μετά την εφαρμογή συνδυασμού μορφίνης $10^{-9}M$ και ουαμπαΐνης $10^{-3}M$.

Από το σύνολο των παρατηρήσεων που παρατέθηκαν είναι προφανές ότι, εκτός από τις ήδη καταγεγραμμένες θέσεις εντόπισης υποδοχέων οπιοειδών στους πνεύμονες και την καρδιά (183-187, 215), ο τοιχωματικός υπεζωκότας (κορυφαία/βασική επιφάνεια), ο περισπλάχνιος υπεζωκότας (βασική επιφάνεια) και το τοιχωματικό περικάρδιο (κορυφαία/βασική επιφάνεια) προβάτου εκφράζουν MOR. Η αναστολή της δράσης της μορφίνης από τη ναλοξόνη (μη ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων των οπιοειδών) υποδηλώνει ότι η μορφίνη ασκεί τη δράση της μέσω διέγερσης των MOR.

Παρατηρώντας τη δράση της μορφίνης στα διάφορα πέταλα, καθίσταται εμφανές ότι έχει διάρκεια που ποικίλει. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση της διαπερατότητας (αύξηση της R_{TM}) που προκαλείται από τη μορφίνη στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου είναι παρατεταμένης διάρκειας σε σχέση με τις υπόλοιπες θέσεις δράσης του οπιοειδούς. Είναι πλέον γνωστό για τις μεσοθηλιακές στιβάδες ότι οι μεταφορικές τους ιδιότητες (μεμβρανικές πρωτεΐνες) είναι διαφορετικές μεταξύ της κορυφαίας και της βασικής επιφάνειας. Η διαφορετικότητα αυτή διατηρείται από το φραγμό των στενών συνδέσεων που εντοπίζονται μεταξύ των μεσοθηλιακών κυττάρων και προς την κορυφαία επιφάνεια (148-155, 241). Η έμμεση ανάδειξη διαύλων Ca^{2+} τύπου L (αναστολή της δράσης της μορφίνης

από τη λοπεραμίδη 10^{-6}M) στις θέσεις αυτές, δεν μπορεί να ερμηνεύσει με ασφάλεια το φαινόμενο. Κι αυτό διότι, ενδείξεις συμμετοχής των διαύλων Ca^{2+} τύπου L στο μονοπάτι δράσης της μορφίνης διαπιστώθηκαν και στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα όπου η δράση της μορφίνης είναι βραχυχρόνια (Σχήμα 2). Επιπλέον, σε καμία θέση δράσης της μορφίνης δεν φάνηκε συμμετοχή της Na^+/K^+ ΑΤΡασης (έλλειψη μεταβολής της δράσης της μορφίνης από την ουαμπαΐνη). Έτσι κατά την παρούσα φάση, η μοναδική υπόθεση που θα μπορούσε να ερμηνεύσει το φαινόμενο της παρατεταμένης δράσης της μορφίνης σε συγκεκριμένες θέσεις είναι η πιθανή διαφορά κατανομής ως προς τον αριθμό και τους τύπους των υποδοχέων στις επιφάνειες των διαφόρων πετάλων. Η υπόθεση αυτή έχει αναφερθεί ως πιθανός μηχανισμός για την ερμηνεία της παρατεταμένης δράσης και άλλων υποδοχέων στον υπεζωκότα (πχ αδρενεργικοί υποδοχείς) (70). Ωστόσο, η έλλειψη σχετικών βιβλιογραφικών δεδομένων δεν μπορεί να επιβεβαιώσει ή να αναιρέσει τη συγκεκριμένη υπόθεση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, με εξαίρεση τη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα, σε καμία άλλη θέση δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της R_{TM} μετά την εφαρμογή λοπεραμίδης 10^{-9}M , που λαμβάνει χαρακτήρα αγωνιστή MOR (208). Μελέτες σύζευξης ραδιοσημασμένων αγωνιστών σε ποντίκια και ανθρώπους, έδειξαν από νωρίς την παρουσία υποτύπων MOR (μ_1 , μ_2 , μ_3) με διαφορετική κατανομή αλλά και λειτουργικά χαρακτηριστικά (179, 189, 234). Λίγο αργότερα, γενετικές μελέτες απέδειξαν την παρουσία ενός γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση των MOR, που χαρακτηρίστηκε ως MOR-1 ή Oprm (234).

Μελέτες κλωνοποίησης των MOR και τεχνικές γονιδιακού διαχωρισμού απέδειξαν την παρουσία πολλαπλών εξονίων στο *Orpm*, με αποτέλεσμα την ανάλογη ποικιλία συνδυασμών στην έκφραση των επι μέρους υποτύπων των MOR. Η παρουσία των υποτύπων MOR και των ποικιλιών από τους γονιδιακούς συνδυασμούς, τροποποιεί τα χαρακτηριστικά σύζευξης με τους αγωνιστές τους (234-238). Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε ίσως να θεωρηθεί ως η πιθανή αιτία για την δραστικότητα της μορφίνης, αλλά όχι και της λοπεραμίδης, στον τοιχωματικό υπεζωκότα και το τοιχωματικό περικάρδιο. Η κορυφαία επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα δεν εκφράζει MOR ενώ η βασική εκφράζει MOR είτε με ευαισθησία και στους δύο αγωνιστές είτε παραπάνω από ένα είδη των υποδοχέων αυτών.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην αντίστοιχη ενότητα, τα μεσοθηλιακά κύτταρα είναι μεταβολικά ενεργά και υπεύθυνα για διάφορες λειτουργίες. Τα ιόντα Ca^{2+} είναι εξαιρετικά σημαντικά σε μεταβολικά ενεργά κύτταρα, δεδομένου ότι πρόκειται για ενδοκυττάριο αγγελιοφόρο που συμμετέχει σε ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών, όπως η έκκριση και ο πολλαπλασιασμός. Μελέτες *in vitro* σε καλλιέργειες μεσοθηλιακών κυττάρων υπεζωκότα και περικαρδίου, έδειξαν την παρουσία πολλαπλών μηχανισμών για την ομοιόσταση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των ιόντων Ca^{2+} . Ένας από αυτούς τους μηχανισμούς είναι οι εξαρτώμενοι από το δυναμικό διάλυσι Ca^{2+} τύπου L (229). Η λοπεραμίδα σε συγκέντρωση της τάξης των $10^{-6}M$ προκαλεί αναστολή των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων Ca^{2+} τύπου L (208, 212, 239). Η εφαρμογή λοπεραμίδης $10^{-6}M$ στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού και περισπλάχνιου υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου,

είχε σαν αποτέλεσμα την αναίρεση της δράσης της μορφίνης στις μεμβράνες αυτές. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει πιθανή συμμετοχή των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων Ca^{2+} τύπου L, στη δραστηριότητα των MOR στις ανωτέρω μεμβράνες. Η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε στις κορυφαίες επιφάνειες του τοιχωματικού υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου, όπου η εφαρμογή της λοπεραμίδης $10^{-6}M$ δεν τροποποίησε τη δράση της μορφίνης.

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι η λοπεραμίδα $10^{-6}M$ όταν εφαρμοστεί μεμονωμένα στις επιφάνειες των μεμβρανών όπου αναίρεσε τη δράση της μορφίνης, δεν προκάλεσε καμία μεταβολή της R_{TM} . Είναι γνωστό ότι οι διαύλοι Ca^{2+} τύπου L επάγουν την είσοδο ιόντων Ca^{2+} εντός του κυττάρου, αφού ενεργοποιηθούν από τη μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης (208). Από την πρώτη σειρά πειραμάτων που αφορούν στη μορφίνη, είναι προφανές ότι μεταβάλλει το δυναμικό της μεμβράνης. Η παρατήρηση αυτή είναι κατ'αρχήν συμβατή με τη συμμετοχή των διαύλων Ca^{2+} τύπου L στο δρόμο δράσης των MOR, εφόσον οι τελευταίοι μεταβάλλουν το δυναμικό της μεμβράνης. Επιπλέον, μπορεί να σημαίνει ότι η δράση της λοπεραμίδης θα εκφράζεται εφόσον έχει προηγηθεί η ενεργοποίηση των διαύλων από τη μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης (εν προκειμένω τη διέγερση των MOR) κι όχι χωρίς αυτή.

Τούτο είναι ένα φαινόμενο που έχει παρατηρηθεί και κατά τη ρύθμιση της λειτουργίας των διαύλων SOC (store-operated calcium channels), από τη λοπεραμίδα. Είναι κοινός τόπος ότι πρόκειται για διαύλους Ca^{2+} που ενεργοποιούνται από τον περιορισμό των ενδοκυττάρων αποθηκών Ca^{2+} και

προκαλούν ενδοκυττάρωση Ca^{2+} . Πιο συγκεκριμένα λοιπόν, η λοπεραμίδη σε συγκέντρωση $3 \times 10^{-5}M$ ενισχύει τη δράση των SOC σε λευχαιμικά κύτταρα HL-60 εφόσον είναι ήδη ενεργοποιημένοι λόγω των κατάλληλων συνθηκών, χωρίς όμως να τους ενεργοποιεί εξ αρχής (208, 240). Η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν συσχετίζει τους υποδοχείς των οπιοειδών με τη δραστηριότητα των διαύλων SOC.

Οι Vogiatzidis και συν. (72), συνδύασαν τα αποτελέσματα της δράσης της μορφίνης στην R_{TM} του υπεζωκότα και του περικαρδίου προβάτου με τη βιβλιογραφική πληροφορία σχετικά με τις θέσεις εντόπισης Na^+/K^+ ΑΤΡασης στα μεσοθηλιακά κύτταρα (12, 241). Με βάση αυτά, έθεσαν την πιθανότητα αναστολής της Na^+/K^+ ΑΤΡασης από τη μορφίνη ως έναν πιθανό υποκείμενο μηχανισμό δράσης του οπιοειδούς (72). Για να διερευνηθεί αυτή η πιθανότητα, εφαρμόστηκε μικτό διάλυμα μορφίνης $10^{-9}M$ και ουαμπαΐνης $10^{-3}M$ (αναστολέας Na^+/K^+ ΑΤΡασης) στις θέσεις όπου η μορφίνη προκάλεσε αύξηση της R_{TM} . Εξαίρεση στην εφαρμογή του συνδυασμού των δραστικών ουσιών αποτέλεσε ο περισπλάχνιος υπεζωκότας. Η εξαίρεση βασίστηκε στο γεγονός ότι η κορυφαία επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα δεν ανταποκρίθηκε στη δράση της μορφίνης, ενώ τα δεδομένα των Hatzoglou και συν. δείχνουν ότι η βασική επιφάνεια δεν ανταποκρίθηκε στη δράση της ουαμπαΐνης (12). Το αποτέλεσμα του συνδυασμού ήταν η αθροιστική αύξηση της R_{TM} στις αντίστοιχες θέσεις. Το δεδομένο αυτό αναιρεί την αρχική υπόθεση για συμμετοχή της Na^+/K^+ ΑΤΡασης στο μονοπάτι δράσης της μορφίνης, αφού στην αντίθετη περίπτωση η αύξηση της R_{TM} θα ήταν ισοδύναμη με αυτή που προκαλεί η ουαμπαΐνη.

Από τα αποτελέσματα που παρατέθηκαν προηγουμένως, είναι προφανές ότι ο τοιχωματικός και ο περισπλάχνιος υπεζωκότας και το τοιχωματικό περικάρδιο παρουσιάζουν ανατομικές και λειτουργικές ομοιότητες μεταξύ τους, συμβατές με την κοινή εμβρυολογική τους προέλευση (1). Ωστόσο, παρουσιάζουν και διαφορές όπως: 1. η βραχυχρόνια δράση της μορφίνης στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα σε σχέση με την αντίστοιχη του τοιχωματικού περικαρδίου (μακροχρόνια δράση), 2. η απουσία έκφρασης MOR στην κορυφαία επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα σε αντίθεση με την αντίστοιχη του τοιχωματικού περικαρδίου, 3. η έκφραση πολλαπλών υποτύπων MOR (διέγερση από μορφίνη και λοπεραμίδη) στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα σε σχέση με την αντίστοιχη του τοιχωματικού περικαρδίου.

Οι διαφορές αυτές θέτουν την υποψία της παρουσίας κι άλλων άγνωστων στην επιστημονική κοινότητα, που μπορεί να συνθέτουν την ανομοιογενή συμπεριφορά υπεζωκοτικής και περικαρδιακής κοιλότητας στις διάφορες νοσολογικές οντότητες, παρα την κοινή εμβρυολογική τους προέλευση. Είναι προφανές ότι πρόκειται για εξαιρετικά περίπλοκο πρόβλημα, που απαιτεί εκτεταμένες μελέτες σχετικές με την κυτταρική φυσιολογία και που η επίλυσή του μπορεί να αλλάξει την οπτική της θεραπευτικής προσέγγισης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συνηγορούν υπέρ των συμπερασμάτων, που καταγράφονται παρακάτω:

1. Ο τοιχωματικός υπεζωκότας (κορυφαία/βασική επιφάνεια), ο περισπλάχνιος υπεζωκότας (βασική επιφάνεια) και το τοιχωματικό περικάρδιο (κορυφαία/βασική επιφάνεια), υφίστανται μείωση της διαπερατότητας μετά την εφαρμογή της μορφίνης (έκφραση MOR).
2. Η κορυφαία επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα δεν παρουσιάζει μεταβολή της διαπερατότητας μετά την εφαρμογή μορφίνης ή λοπεραμίδης. Αυτό είναι ενδεικτικό είτε της απουσίας MOR από τη συγκεκριμένη επιφάνεια είτε της ύπαρξης ενός υποτύπου μη ευαίσθητου στα συγκεκριμένα οπιοειδή.
3. Στις θέσεις δράσης της μορφίνης η εφαρμογή λοπεραμίδης, ως αγωνιστή μ οπιοειδών υποδοχέων, δεν προκάλεσε μεταβολή της διαπερατότητας της μεμβράνης. Εξαιρεση αποτελεί η βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα όπου και τα δύο οπιοειδή προκάλεσαν μείωση της διαπερατότητας. Το εύρημα είναι συμβατό υπέρ της έκφρασης περισσότερων του ενός υποτύπων MOR στον υπεζωκότα και το περικάρδιο.
4. Η μείωση της διαπερατότητας της βασικής επιφάνειας του τοιχωματικού και περισπλάχνιου υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου, μετά την εφαρμογή της μορφίνης, πιθανό να σχετίζεται με τους ελεγχόμενους από το δυναμικό διαύλους Ca^{2+} τύπου L.
5. Η δράση της μορφίνης στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα και περικαρδίου, δε φαίνεται να σχετίζεται με τους ελεγχόμενους από το δυναμικό διαύλους Ca^{2+} τύπου L.

6. Σε καμία θέση η διέγερση των MOR δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη Na^+/K^+ ΑΤΡαση.
7. Στην κορυφαία επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα και περικαρδίου και στη βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα η δράση της μορφίνης ήταν βραχυχρόνια.
8. Στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου η δράση της μορφίνης ήταν παρατεταμένη.
9. Η διαφορά της διάρκειας δράσης της μορφίνης θα μπορούσε να αποδοθεί σε διαφορετική κατανομή ως προς τον αριθμό και τους υπότυπους των MOR.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελετήθηκε η επίδραση της μορφίνης στη διαμεσοθηλιακή αντίσταση (R_{TM}) του τοιχωματικού και περισπλάχνιου υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου προβάτου, χρησιμοποιώντας την τεχνική Ussing Chamber. Η τιμές αναφοράς της R_{TM} για τους παραπάνω ιστούς ήταν $19,57 \pm 0.32 \Omega \times \text{cm}^2$, $19,41 \pm 0.31 \Omega \times \text{cm}^2$ και $21 \pm 0.61 \Omega \times \text{cm}^2$, αντίστοιχα. Ταχέως μετά την εφαρμογή μορφίνης (10^{-9}M) στην κορυφαία και βασική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου, αυτές οι τιμές αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά ($P < 0.05$). Η εφαρμογή της μορφίνης στον περισπλάχνιο υπεζωκότα, προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} μόνο στη βασική επιφάνεια. Προσθήκη του μη ειδικού αναστολέα των υποδοχέων των οπιοειδών ναλοξόνη (10^{-5}M), κατέστειλε τη δράση της μορφίνης σε όλες τις θέσεις που ήταν στατιστικά σημαντική. Η εφαρμογή της λοπεραμίδης (10^{-9}M), ως αγωνιστή των μ υποδοχέων των οπιοειδών, στις ίδιες θέσεις με τη μορφίνη προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση της R_{TM} μόνο στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα. Η χρήση της λοπεραμίδης ως αναστολέα των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων Ca^{2+} τύπου L (10^{-6}M), κατέστειλε τη δράση της μορφίνης μόνο στις βασικές επιφάνειες και των τριών ιστών. Η εφαρμογή ουαμπαΐνης (10^{-3}M), μεμονωμένα και σε συνδυασμό με τη μορφίνη, έδειξε αθροιστική αύξηση της R_{TM} σε όλες τις θέσεις δράσης της μορφίνης.

Συμπερασματικά, η μορφίνη φαίνεται να έχει ταχεία επίδραση και στους τρεις ιστούς αλλά με διαφορές ως προς την επιφάνεια και τη διάρκεια δράσης. Αυτή η ταχεία επίδραση μεσολαβείται από τη διέγερση των μ υποδοχέων των

οπιοειδών σε όλες τις θέσεις. Στις βασικές επιφάνειες του τοιχωματικού και περισπλάχνιου υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου, η διέγερση των μ υποδοχέων φαίνεται να σχετίζεται με τους εξαρτώμενους από το δυναμικό διαύλων Ca^{2+} τύπου L. Σε καμία από τις θέσεις δράσης της μορφίνης, η διέγερση των μ υποδοχέων δε φαίνεται να σχετίζεται τη Na^+/K^+ ΑΤΡαση. Η διαφορά μεταξύ μορφίνης και λοπεραμίδης ως προς τις θέσεις δράσης, υποδηλώνει την έκφραση διαφόρων υποτύπων μ υποδοχέων των οπιοειδών. Στη βασική επιφάνεια του περισπλάχνιου υπεζωκότα και του τοιχωματικού περικαρδίου, η δράση της μορφίνης ήταν παρατεταμένη, ενώ στις υπόλοιπες θέσεις ήταν βραχυχρόνια. Η διαφορά αυτή πιθανόν να σχετίζεται με διαφορές ως προς τον αριθμό ή την κατανομή των υποτύπων των μ υποδοχέων των οπιοειδών.

SUMMARY

The effect of morphine on the transmesothelial resistance (R_{TM}) of sheep's visceral and parietal pleura and parietal pericardium was studied using the Ussing chamber technique. The basal values were found to be $19,41 \pm 0.31 \Omega \times \text{cm}^2$, $19,57 \pm 0.32 \Omega \times \text{cm}^2$ and $21 \pm 0.61 \Omega \times \text{cm}^2$, respectively. Immediately after the addition of morphine (10^{-9}M) both apically and basolaterally on the parietal pleura and the parietal pericardium, these values were significantly increased ($P < 0.05$). The addition of morphine (10^{-9}M) on the visceral pleura caused a statistically significant increase of the R_{TM} , only when added basolaterally. Addition of the nonselective opioid receptor blocker, naloxone (10^{-5}M), suppressed this effect at all sites. The addition of loperamide (10^{-9}M) as a μ opioid receptor agonist, on the same sites as morphine, caused a statistically significant increase of the R_{TM} only when was added basolaterally on the visceral pleura. The addition of loperamide (10^{-6}M) as a voltage dependent Ca^{2+} channels – L type blocker, suppressed the morphine effect on the basal surface of all three tissues. The addition of ouabain (10^{-3}M), individually or combinationally with morphine, caused an additive increase of the R_{TM} at all sites where morphine was effective.

In conclusion, our results show that morphine has a rapid effect on the three tissues, with differences regarding to the surface and the duration of the effect. The rapid effect is mediated by the stimulation of the μ opioid receptors at all sites. The effect of morphine on the basal surface of both the pleurae and the parietal pericardium appears to be mediated by the voltage dependent Ca^{2+} channels – L type. The stimulation of μ opioid receptors never

appears to be related with the Na^+/K^+ ATPase. The differences regarding the sites of activity between morphine and loperamide, probably signify the existence of multiple subtypes of μ opioid receptors. Contrary to the other sites, the effect of morphine on the basal surface of both the visceral pleura and the parietal pericardium was prolonged. This difference is probably related with same differences regarding the number or the distribution of the μ opioid receptors subtypes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Michailova KN, Usunoff KG. Seposal Membranes (Pleura, Pericardium, Peritoneum): Normal Structure, Development and Experimental Pathology. 2006; *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology* p. 1 - 115.
2. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 2002; 20: 1545-1558.
3. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 2004; 84: 385-410.
4. Bodega F, Zocchi L, Agostoni E. Albumin transcytosis in mesothelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: 3-11.
5. Agostoni E, Bodega F, Zocchi L. Albumin transcytosis from the pleural space. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1806-1818.
6. Agostoni E. Mechanics of the pleura space. *Physiol Rev* 1972; 52: 57-128.
7. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 2002; 20: 1545-1558.
8. Agostoni E, and Zocchi L. Solute-coupled liquid absorption from the pleural space. *Respir Physiol* 1990; 81: 19-27.
9. Zocchi L, Agostoni E, Cremaschi D. Liquid volume, Na⁺ and mannitol concentration in hypertonic manitol-ringer hydrothorax. *Respir Physiol* 1992; 89: 341-315.

10. Zocchi L, Agostoni E, Cremaschi D. Electrolyte transport across the pleura of rabbits. *Respir Physiol* 1991; 86: 125-138.
11. Zocchi L, Agostoni E. Effect of β -adrenergic blockade or stimulation on net rate of hydrothorax absorption. *Respir Physiol* 1994; 97: 347-356.
12. Hatzoglou CH, Gourgoulianis KI, Molyvdas PA. Effects of SNP, ouabain, and amiloride on electrical potential profile of isolated sheep pleura. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1565-1569.
13. Hatzoglou CH, Gourgoulianis KI, Hatzoglou A, Castanas E, Molyvdas PA. Rapid effects of 17β estradiol and progesterone on sheep visceral and parietal pleura via a nitric oxide pathway. *J Appl Physiol* 2002; 93: 752-758.
14. Zocchi L, Raffaini A, Agostoni E. Effect of adrenaline on net rate of liquid absorption from the pleural space of rabbits. *Exp Physiol* 1997; 82: 507-520.
15. Payne DK, Kinasewitz GT, Gonzales E. Comparative permeability of canine visceral and parietal pleura. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2558-2564.
16. Sakuma T, Gu X, Wang Z, Maeda S, Sugita M, Sagawa M, Osanai K, Toga H, Ware LB, Folkesson G, Matthay MA. Stimulation of alveolar epithelial fluid clearance in human lungs by exogenous epinephrine. *Crit Care Med* 2006; 34: 676–681.

17. Azzam ZS, Saldias FJ, Comellas A, Ridge KM, Rutschman DH, Sznajder JI. Catecholamines increase lung edema clearance in rats with increased left atrial pressure. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1088–1094.
18. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 319–327.
19. Ware LB, Matthay, MA. Acute Pulmonary Edema. *N Engl J Med* 2005; 353: 2788-2796.
20. Ware LB, Matthay MA. Alveolar Fluid Clearance Is Impaired in the Majority of Patients with Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1376–1383.
21. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The β -agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 281–287.
22. Mutlu GM, Sznajder JI. Mechanisms of pulmonary edema clearance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289:685-695.
23. Goodman L, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Cattinoni L, Pesenti A. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999; 213: 545–552.
24. Staub NC. Alveolar flooding and clearance. *Am Rev Resp Dis* 1983; 127: 44-50.

25. Staub NC. New concepts about the pathophysiology of pulmonary edema. *J Thorac Imag* 1988; 3: 8-14.
26. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC, Albertine KH, Gropper MA, Matthay MA, Staub NC. Relationship of pleural effusions to increased permeability pulmonary edema in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1988; 82: 1422-1429.
27. Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Pleural effusions associated with hydrostatic and increased permeability pulmonary edema. *Chest* 1988; 93: 852–858.
28. Ashino Y, Tanita T, Ono S, Suzuki S, Koike K, Fujimura S. Roles of the visceral pleura in the production of pleural effusion in permeability pulmonary edema. *Tohoku J Exp Med* 1997; 182: 283-296.
29. Light RW. Anatomy of the pleura. In: *Pleural Diseases*, ed. Light RW. 2001; pp 1-8. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
30. Wang NS. Anatomy and physiology of the pleural space. *Clin Chest Med* 1985; 6: 3-16.
31. Wang NS. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med* 1998; 19: 229-240.
32. Frick H, Leonhardt H, Stark D. Γενική Ανατομία – Ειδική Ανατομία Ι, σελ. 538-539. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου 1985.
33. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* 1984; 208: 401-409.

34. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, Staub NC. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat* 1982; 165: 277-294.
35. Lemos M, Pozo RM, Montes GS, Saldiva PH. Organization of collagen and elastic fibers studied in stretch preparations of whole mounts of human visceral pleura. *Ann Anat* 1997; 179: 447-452.
36. Jaurand MC, Fleury-Feith J, Bernaudin JF, Bignon J. Pleural mesothelial cells. *Lung* 1997; 65: 961-969.
37. Gaudio E, Rendina EA, Pannarale L, Ricci C, Marinozzi G. Surface morphology of the human pleura : a scanning electron microscopic study. *Chest* 1988; 92: 149-153.
38. Wang NS. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 623-633
39. Mariassy AT, Wheeldon EB. The pleura: A combined light microscopic, scanning, and transmission electron microscopic study in the sheep. *Exp Lung Res* 1983; 4: 293-313.
40. Mutsaers SE. The mesothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 9-16.
41. Engelberg J, and Radin J. Tracheal-vascular and vascular-pleural potential in the rat lung. *Respir Physiol* 1977; 34: 253-263.
42. Wang NS. The performed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 12-20.

43. Chretien J. Embryology and anatomy of the pleura. In *Diseases of the Pleura*, ed. Chretien J & Hirsch A; 1983, pp. 1–9, Masson, Paris, New York.
44. Peng M, Wang N. Anatomy of the pleura. In *Pleural Disease*, ed. Bouros D; 2004, pp. 23–43. Marcel Dekker, New York.
45. D'Angelo E, Heisler N, Agostoni E. Acid-base balance of pleural liquid in dogs. *Respir Physiol* 1979; 37: 137-149.
46. Gray SW, Skandalakis JE. Development of the pleura. In: Chretien J, Bignon DJ, Hirsh A, eds. *The Pleura in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, 1985:3–18.
47. Miserocchi G, Agostoni E. Contents of the pleural space. *Respir Physiol* 1971; 30:208–218.
48. Negrini D, Mukenge S, Del Fabbro M, Gonano C, Miserocchi G. Distribution of diaphragmatic lymphatic stomata. *J Appl Physiol* 1991; 70:1544–1549.
49. Negrini D, Del Fabbro M, Gonano C, Mukenges S, Miserocchi G. Distribution of diaphragmatic lymphatic lacunae. *J Appl Physiol* 1993; 74:1779–1784.
50. Zarogiannis S, Hatzoglou C, Stefanidis I, Ioannou M, Paraskeva E, Gourgoulianis K, Molyvdas PA. Comparison of the electrophysiological properties of the sheep isolated costal and diaphragmatic parietal pleura. *Clin Exp Pharm Physiol* 2007; 34:129-131.

51. Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura: physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. In: *The Pleura in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, 1977: 169–193.
52. Agostoni E, Zocchi L. Pleural liquid and its exchanges. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 159: 311-323.
53. Kinasewitz GT, Fishman AP. Influence of alterations in Starling forces on visceral pleural fluid movement. *J Appl Physiol* 1981; 51: 671–677.
54. Kinasewitz GT, Groome LJ, Marshall RP, Diana JN. Permeability of the canine visceral pleura. *J Appl Physiol* 1983; 55: 121–130.
55. Fromter I, Diamond JM. Route of passive ion permeation in epithelia. *Nat New Biol* 1972; 235: 9–13.
56. Gourgoulianis KI, Hatzoglou CH, Molyvdas PA. The major route for absorption of fluid from the pleural space. 2002; 35: 97-98.
57. Leak LV, Rahil K. Permeability of the diaphragmatic mesothelium: the ultrastructural basis for "stomata". *Am J Anat* 1978; 151: 557–564.
58. Gourgoulianis KI, Karantanas AH, Diminikou G, Molyvdas PA. Benign postpartum pleural effusion. *Eur Respir J* 1995; 8: 1748–1750.
59. Tsilibary EC, Wissing SL. Lymphatic absorption from peritoneal cavity: regulation of patent of mesothelial stoma. *Microvasc Res* 1983; 25: 22–39.

60. Miserocchi G. Effect of diaphragmatic contraction or relaxation on size and shape of lymphatic stomata on the peritoneal surface in anesthetized rabbits. *Proc Physiol Soc* 1989; 417:132P.
61. Ding JW, Dickie J, O'Brodivich H, Shintani Y, Rafii B, Hackam D, Marunaka Y, Rotstein OD. Inhibition of amiloride-sensitive sodium-channel activity in distal lung epithelial cells by nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274:L378–L387.
62. Diamond JM. Transport of salt and water in rabbit and guinea pig gall bladder. *J Gen Physiol* 1964; 48:1–14.
63. Lewis SA, Diamond JM. Na⁺ transport by rabbit urinary bladder, a tight epithelium. *J Membr Biol* 1976; 28:1–40.
64. Lucky J, Chen XJ, Brown LA, Eaton DC. Nitric oxide inhibits lung sodium transport through a cGMP-mediated inhibition of epithelial cation channels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274:L475-L484.
65. Kim K, McElroy Critz A, Crandall E. Transport of water and solutes across sheep visceral pleura. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:883–892.
66. Bodega F, Agostoni E. Contribution of lymphatic drainage through stomata to albumin removal from pleural space. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 142:251-263.
67. Guo V, Duvall MD, Crow JP, Matalon S. Nitric oxide inhibits Na⁺ absorption across cultured alveolar type II monolayers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274:L369-L377.

68. Basset G, Bouchonnet F, Crone C, Sammon G. Potassium transport across rat alveolar epithelium: evidence for an apical Na⁺-K⁺ pump. *J Physiol (Lond)* 1988; 400:529–543.
69. Kouritas VK, Hatzoglou C, Foroulis CN, Gourgoulisanis KI. Human parietal pleura present electrophysiology variations according to location in pleural cavity. *Interact Thorac CardioVasc Surg* 2008; 7: 544-547
70. Zarogiannis S, Hatzoglou C, Stefanidis I, Matafia G, Vogiatzidis K, Gourgoulisanis K, Molyvdas PA. Effect of adrenaline on transmesothelial resistance of isolated sheep pleura. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 150:165-172.
71. Zarogiannis S, Hatzoglou C, Stefanidis I, Liakopoulos V, Gourgoulisanis K, Molyvdas PA. Adrenergic influence on the permeability of sheep diaphragmatic parietal pleura. *Respiration* 2007; 74:118-120.
72. Vogiatzidis K, Hatzoglou C, Zarogiannis S, Matafia G, Gourgoulisanis K, Molyvdas PA. μ -opioid influence on the transmesothelial resistance of isolated sheep pleura and parietal pericardium. *Eur J Pharm* 2006; 530:276-280.
73. Sironi C, Bodega F, Porta C, Zocchi L, Agostoni E. Expression of Na⁺-glucose cotransporter (SGLT1) in visceral and parietal mesothelium of rabbit pleura. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 159:68-75.
74. Sironi C, Bodega F, Porta C, Monaco A, Zocchi L, Agostoni E. Na⁺-glucose cotransporter is also expressed in mesothelium of species with thick visceral pleura. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 161:261-266.

75. Light RW, MacGregor MI, Lunhisnger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-513.
76. Χατζόγλου Χ, Κυρόπουλος Θ. Υπεζωκοτικές συλλογές. *Ιατρική* 2006; 89: 63-79.
77. Chinchoy E. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology and Devices – Ch. 7 The Pericardium*, p. 101 – 110., 2005, Humana Press Inc., Totowa, NJ
78. Frick H, Leonhardt H, Starck D. *Ειδική Ανατομία ΙΙ, Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, Αθήνα 1985, σελ. 257 – 300.*
79. Frick H, Leonhardt H, Starck D. *Γενική Ανατομία - Ειδική Ανατομία ΙΙ, Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου Αθήνα 1985 σελ. 542 – 543.*
80. Naimark WA, Lee JM, Limeback H, Cheung DT. Correlation of structure and viscoelastic properties in the pericardia of four mammalian species. *Am J Physiol.* 1992; 263: H1095 – H1106.
81. Holt JP. The normal pericardium. *Am J Cardiol.* 1970; 26: 455 – 465
82. D' Avila A. Pericardial Anatomy for the Interventional Electrophysiologists. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 422 – 430.
83. Vesely TM, Cahill DR. Cross-sectional anatomy of the pericardial sinuses, recesses and adjacent structures. *Surg Radiol Anat* 1986; 8: 221-227.

84. Choe YH, Im JG, Park JH, Han MC, Kim CW. The anatomy of the pericardial space: a study in cadavers and patients. *Am. J. Roentgenol.* 1987;149:693-697.
85. Jöbsis PD, Ashikaga H, Wen H, Rothstein EC, Horvath KA, McVeigh ER, Balaban RS. The visceral pericardium: macromolecular structure and contribution to passive mechanical properties of the left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3379 - H3387
86. Braga-Vilela AS, Pimentel ER, Marangoni S, Toyama MH, de Campos Vidal B. Extracellular Matrix of Porcine Pericardium: Biochemistry and Collagen Architecture. *J Membr Biol* 2008;221(1):15-25
87. Lee JM, Boughner DR. Mechanical properties of human pericardium. Differences in viscoelastic response when compared with canine pericardium. *Circ. Res.*, Sep 1985; 57: 475 - 481.
88. MS Sacks, CJ Chuong, R More. Collagen fiber architecture of bovine pericardium. *ASAIO J.* 1994; 40(3): M632-7.
89. Ishihara T, Ferrans VJ, Jones M, Boyce SW, Kawanami O, Roberts WC. Histologic and ultrastructure features of normal human parietal pericardium. *Am J Cardiol* 1980;46(5):744-53.
90. Mutsaers SE. Mesothelial cells: Their structure, function and role in serosal repair. *Respirology* 2002;7, 171-191.
91. Takada K, Otsuki Y, Magari S. Lymphatics and pre-lymphatics of the rabbit pericardium and epicardium with special emphasis on

- particulate absorption and milky spot-like structures. *Lymphology*, 1991; 24(3): 116-24.
92. Nakatani T, Shinohara H, Fukuo Y, Morisawa S, Matsuda T. Pericardium of rodents: pores connect the pericardial and pleural cavities. *Anat Rec*, Feb 1988; 220(2): 132-7.
93. Fukuo Y, Nakatani T, Shinohara H, Matsuda T. The mouse pericardium: it allows passage of particulate matter from the pleural to the pericardial cavity. *Anat Rec*, Sep 1988; 222(1): 1-5.
94. Simionescu D, Simionescu A, Deac R. Mapping of glutaraldehyde-treated bovine pericardium and tissue selection for bioprosthetic heart valves. *J Biomed Mater Res*, 1993; 27(6): 697-704.
95. Przyklenk K, Connelly CM, McLaughlin RJ, Kloner RA, Apstein CS. Effect of myocyte necrosis on strength, strain, and stiffness of isolated myocardial strips. *Am Heart J*, 1987; 114(6): 1349-59.
96. Sons HU, Hoffmann V. Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. *Anat Anz*, 1986; 161(5): 355-73.
97. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis*, 1994; 107(2): 239-46.
98. Randall WC, Ardell JL. Selective parasympathectomy of automatic and conductile tissues of the canine heart. *Am J Physiol*, 1985; 248: H61-H68.

99. Ardell JL, Randall WC. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol* 1986; 251: H764-H773.
100. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent Vagal Innervation of the Canine Atria and Sinus and Atrioventricular Nodes. The Third Fat Pad. *Circulation* 1997; 95: 2573-2584.
101. Eliskova M, Eliska O, Miller AJ. The lymphatic drainage of the parietal pericardium in man. *Lymphology*, December 1, 1995; 28(4): 208-17.
102. Riquet M, Le Pimpec-Barthes F, Hidden G. Lymphatic drainage of the pericardium to the mediastinal lymph nodes. *Surg Radiol Anat*, Sep 2001; 23(5): 317-9.
103. Lee JM, Boughner DR. Tissue mechanics of canine pericardium in different test environments. Evidence for time-dependent accommodation, absence of plasticity, and new roles for collagen and elastin. *Circ. Res.*, Aug 1981; 49: 533 - 544.
104. Gibbons Kroeker CA, Shrive NG, Belenkie I, Tyberg JV. Pericardium modulates left and right ventricular stroke volumes to compensate for sudden changes in atrial volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Jun 2003; 284: H2247 - H2254.
105. Lorenz CH, Pastorek JS, Bundy JM. Delineation of normal human left ventricular twist throughout systole by tagged cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*, January 1, 2000; 2(2): 97-108.

106. Bashey RI, Bashey HM, Jimenez SA. Characterization of pepsin-solubilized bovine heart-valve collagen. *Biochem J.* 1978; 173(3): 885-94.
107. Ben-Horin S, Shinfeld A, Kachel E, Chetrit A, Livneh A. The composition of normal pericardial fluid and its implications for diagnosing pericardial effusions. *Am J Med,* 2005; 118(6): 636-40.
108. Benhaiem-Sigaux N, Mina E, Sigaux F, Lambre CR, Valensi F, Allegret C, Bernaudin JF. Characterization of human pericardial macrophages. *J. Leukoc. Biol.,* 1985; 38: 709.
109. Gibson AT, Segal MB. A study of the composition of pericardial fluid, with special reference to the probable mechanism of fluid formation. *J. Physiol.,* 1978; 277: 367 - 377.
110. Burgess LJ, Reuter H, Taljaard JJF, Doubell AF. Role of Biochemical Tests in the Diagnosis of Large Pericardial Effusions. *Chest,* 2002; 121: 495 - 499.
111. Meyers DG, Meyers RE, Prendergast TW. The Usefulness of Diagnostic Tests on Pericardial Fluid. *Chest,* 1997; 111: 1213 - 1221.
112. Li H, Sheppard D, Hug M. Transepithelial electrical measurements with the Ussing Chamber. *J Cystic Fibrosis* 2004; 3: 123-126.
113. Gotoh Y, Kamada N, Momose D. The advantages of the Ussing System in drug absorption studies. *J Biomolecular Screening* 2005; 10: 517-523.

114. Jones LM, Gardner MJ, Catterall JB, Turner GA. Hyaluronic acid secreted by mesothelial cells: A natural barrier to ovarian cancer cell adhesion. *Clin and Exp Metastasis* 1995; 13: 373–380.
115. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg. Suppl* 1997; 577: 24–31.
116. Spring KR. Epithelial fluid transport-A century of investigation. *News in Physiological Sciences* 1999; 14: 92-100.
117. Spodick DH. Pathophysiology of Cardiac Tamponate. *Chest* 1998; 113: 1372-1378.
118. Barnard HL. The functions of the Pericardium. *Proceedings of the Physiological Society* 1898: p. x/iii-x/viii.
119. Yuan Z, Boulanger B, Flessner M, Johnston M. Relationship between pericardial pressure and lymphatic pericardial fluid transport in sheep. *Microvasc Res*, 2000; 60(1): 28-36.
120. Stewart RH, Rohn DA, Allen SJ, Laine GA. Basic determinants of epicardial transudation. *Am. J. Physiol.* 1997; 273 (Heart Circ. Physiol. 42): H1408 – H1414.
121. DeVries G, Hamilton DR, Ter Keurs HEDJ, Beyar R, Tyberg JV. A novel technique for measurement of pericardial pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001; 280: H2815 - H2822.
122. Smiseth OA, Frais MA, Kingma I, Smith ER, Tyberg JV. Assessment of pericardial constraint in dogs. *Circulation*, 1985; 71: 158 - 164.

123. Goto Y, LeWinter MM. Nonuniform regional deformation of the pericardium during the cardiac cycle in dogs. *Circ. Res.*, Nov 1990; 67: 1107 - 1114.
124. Traboulsi M, Scott-Douglas NW, Smith ER, Tyberg JV. The right and left ventricular intracavitary and transmural pressure-strain relationships. *Am Heart J*, 1992; 123(5): 1279-87.
125. Santamore WP, Constantinescu MS, Bogen D, Johnston WE. Nonuniform distribution of normal pericardial fluid. *Basic Res Cardiol*, 1990; 85(6): 541-9.
126. Hamilton DR, Sas R, Tyberg JV. Atrioventricular nonuniformity of pericardial constraint. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004; 287: H1700 - H1704.
127. Kenner HM, Wood EH. Intrapericardial, Intrapleural, and Intracardiac Pressures during Acute Heart Failure in Dogs Studied without Thoracotomy. *Circ. Res.*, 1966; 19: 1071 - 1079.
128. Spodick DH. The pericardium: a comprehensive textbook. Chap. 3, p. 18 – 23, Marcel Dekker Inc., 1997
129. Shabetai R. The Pericardium (Developments in Cardiovascular Medicine), p. 5 - 40 Kluwer Academic Publishers 2003
130. Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular Physiology* 6th ed., p. 93 – 116, Lange Physiology Series 2006.

131. Quick CM, Venugopal AM, Gashev AA, Zawieja DC, Stewart RH. Intrinsic pump-conduit behavior of lymphangions. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 2007; 292: R1510 - R1518.
132. Miller AJ, DeBoer A, Pick R, Van Pelt L, Palmer AS, Huber MP. The lymphatic drainage of the pericardial space in the dog. *Lymphology*, 1988; 21(4): 227-33.
133. Boulanger B, Yuan Z, Flessner M, Hay J, Johnston M. Pericardial fluid absorption into lymphatic vessels in sheep. *Microvasc Res*, 1999; 57(2): 174-86.
134. Hollenberg M, Dougherty J. Lymph flow and ¹³¹I-albumin resorption from pericardial effusions in man. *Am J Cardiol*, 1969; 24(4): 514-22.
135. Gibson AT, Segal MB. A study of the routes by which protein passes from the pericardial cavity to the blood in rabbits. *J. Physiol.*, 1978; 280: 423 - 433.
136. Szabo G, Magyar Z. Protein absorption from the pericardial cavity. *Res Exp Med (Berl)*, 1975; 165(1): 41-7.
137. Zocchi L, Raffaini A, Agostoni E, Cremaschi D. Diffusional permeability of rabbit mesothelium. *J Appl Physiol*, 1998; 85: 471 - 477.
138. Bodega F, Zocchi L, Agostoni E. Macromolecule transfer through mesothelium and connective tissue. *J Appl Physiol*, 2000; 89: 2165 - 2173.

139. Bodega F, Zocchi L, Cremaschi D, Agostoni E. Electrical resistance and ion diffusion through mesothelium. *Respir Physiol*, 2001; 124(3): 231-41.
140. Bodega F, Zocchi L, Agostoni E. Albumin transcytosis in mesothelium *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002; 282: 3.
141. Parameswaran S, Brown LV, Ibbott GS, Lai-Fook SJ. Hydraulic conductivity, albumin reflection and diffusion coefficients of pig mediastinal pleura. *Microvasc Res*, 1999; 58(2): 114-27.
142. Parameswaran S, Brown LV, Ibbott GS, Lai-Fook SJ. Effect of concentration and hyaluronidase on albumin diffusion across rabbit mesentery. *Microcirculation*, 1999; 6(2): 117-26.
143. Tang SM, Lai-Fook SJ. Transport properties of the mesothelium and interstitium measured in rabbit pericardium. *Microvasc Res*, 2005; 70(3): 152-64.
144. Fingerote R, Fung HY, Rabkin SW. Hydraulic permeability of canine and human pericardium in vitro. *Basic Res Cardiol*, 1980; 75(6): 764-71.
145. Task Force members, Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH, ESC Committee for Practice Guidelines, Priori SG, Garcia MAA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Moraes J, Ali Oto, Smiseth OA, Document Reviewers, Mazzotta G, Acar J, Arbustini E, Becker AE, Chiaranda G, Hasin Y, Jenni

- R, Klein W, Lang I, Lüscher TF, Pinto FJ, Shabetai R, Simoons ML, Soler Soler J, Spodick DH. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Executive Summary: The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology Eur. Heart J., 2004; 25: 587 - 610.
146. Chakko S. Pleural effusion in congestive heart failure Chest, 1990; 98: 521 - 522.
147. Dhar MC, Choudhari S, Basu K, Sau D.Pal TJ, Mitra K. Significance of Serum-Effusion Albumin Gradient in the Differential diagnosis of pleural effusion Ind J Tub, 2000; 47: 229
148. Berne RM, Levy MN. Αρχές Φυσιολογίας, 3^η έκδοση 2003 Τόμος Ι., σελ. 3 – 23, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης
149. Balabann RS, Mandel LJ, Benos DJ. On the cross-reactivity of amiloride and 2, 4, 6 triaminopyrimidine (TAP) for the cellular entry and tight junctional cation permeation pathways in epithelia. J Membrane Biol 1979; 49: 363-390.
150. Gumbiner BM. Structure, biochemistry, and assembly of epithelial tight junctions. Am J Physiol 1987; 253: 749-758.
151. Harris BJ, Chatton JY, Tran PH, Bungay PM, Spring KR. pH, morphology, and diffusion in lateral intercellular spaces of epithelial cell monolayers. Am J Physiol 1994; 266: 73-80.

152. Gorodeski GI, Desantis BJ, Goldfarb J, Utian WH, Hopfer U. Osmolar changes regulate the paracellular permeability of cultured human cervical epithelium. *Am J Physiol* 1995; 269: 870-877.
153. Wright EM, Pietras RJ. Routs of nonelectrolyte permeation across epithelial membranes. *J Membrane Biol* 1974; 17: 293-312.
154. Gorodeski GI, Goldfarb J. Extracellular ATP regulate transcervical permeability by modulating two distinct paracellular pathways. *Am J Physiol* 1997; 272: 1602-1610.
155. Gorodeski GI, Jin W, Hopfer U. Extracellular Ca^{2+} directly regulates tight junctional permeability in the human cervical cell line CaSki. *Am J Physiol* 1997; 272: 511-524.
156. Schultz SG, Leaf A. Hans Ussing memorial issue: Epithelial membrane transport. *J Membrane Biol* 2001; 184: 199-202.
157. Ussing HH, Zerhan K. Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin. *Acta Physiol Scand* 1950; 23: 110– 127.
158. Junqueira L, Carneiro J, Long J. *Βασική Ιστολογία* 5^η έκδ., τόμος α', σελ. 77 – 110, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδη, Αθήνα 1988.
159. Moore KL. *The Developing Human*, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1982.
160. Raftery AT. An enzyme histochemical study of mesothelial cell in rodents. *J. Anat.* 1973; 115: 365-73.

161. Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN. The mesothelium: A histochemical study of resting mesothelial cell. *J. Pathol.* 1980; 132: 273-84.
162. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Stimulation of mesothelial cell proliferation by exudates macrophages enhances serosal wound healing in a murine model. *Am. J. Pathol.* 2002; 160: 681-92.
163. Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN. The mesothelium and its reactions: A review. *Crit. Rev. Toxicol.* 1982; 10: 81-144.
164. Gouldstone A, Brown RE, Butler JP, Loring SH. Stiffness of the pleural surface of the chest wall is similar to that of the lung. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2345-2349.
165. Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: A multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: 1213-1228.
166. D' Angelo E, Loring SH, Gioia ME, Pecchiari M, Moscheni C. Friction and lubrication of pleural tissues. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 142: 55-68.
167. Lai J, Gouldstone A, Butler JP, Federspiel WJ, Loring SH. Relative motion of lung and chest wall promotes uniform pleural space thickness. *Respir Physiol Neurobiol* 2002; 131: 233-243.
168. Gouldstone A, Brown RE, Butler JP, Loring SH. Elastohydrodynamic separation of pleural surfaces during breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 137: 97-106.

169. Loring SH, Brown RE, Gouldstone A, Butler JP. Lubrication regimes in mesothelial sliding. *J Biomech* 2005; 38: 2390-2396.
170. Wang PM, Lai-Fook SJ. Effects of ventilation on hyaluronan and protein concentration in pleural liquid of anesthetized and conscious rabbits. *Lung* 1998; 176: 309-324.
171. Hausmann MJ, Rogachev B, Weiler M, Chaimovitz C, Douvdevani A. Accessory role of human peritoneal mesothelial cells in antigen presentation and T-cell growth. *Kidney Intl* 2000; 57: 476–486.
172. Agostoni E, Zocchi L. Active Na⁺ transport and coupled liquid outflow from hydrothoraces of various size. *Respir Physiol* 1993; 92: 101-113.
173. Zarogiannis S, Stefanidis I, Hatzoglou C, Liakopoulos V, Gourgoulialis K, Molyvdas PA. Effect of adrenaline on the electrophysiologic profile of isolated visceral sheep peritoneum. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 23-26.
174. Zarogiannis S, Kourti P, Hatzoglou C, Liakopoulos V, Poultsidi A, Gourgoulialis K, Molyvdas PA, Stefanidis I. Influence of the sodium transport inhibition by amiloride on the transmesothelial resistance of isolated visceral sheep peritoneum. *Adv Perit Dial* 2005; 21: 5-8.
175. Stefanidis I, Zarogiannis S, Hatzoglou C, Liakopoulos V, Kourti P, Poultsidi A, Mertens PR, Gourgoulialis K, Molyvdas PA. Enhancement of the transmesothelial resistance of the parietal sheep peritoneum by

- epinephrine in vitro: ussing-type chamber experiments. *Artif Organs* 2005; 29: 919-922.
176. Liakopoulos V, Zarogiannis S, Hatzoglou C, Kourti P, Poultside A, Eleftheriadis T, Gourgoulialis K, Molyvdas PA, Stefanidis I. Inhibition by mercuric chloride of Aquaporin-1 in the parietal sheep peritoneum: An electrophysiologic study. *Adv Per Dial* 2006; 22: 7-10.
177. Broaddus VC, Kronish-Wiener JP, Berthiaume Y, Staub NC. Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep. *J Appl Physiol* 1988; 64: 384-390.
178. Cunliffe WJ, Sugarbaker PH. Gastrointestinal malignancy: Rationale for adjuvant therapy using early postoperative intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surgery* 1989; 76: 1082–1090.
179. Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In Goodman & Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics*, 11ed. Mc Graw Hill 2006, p. 547 – 590.
180. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific Binding of the Potent Narcotic Analgesic [³H]etorphine to Rat-Brain Homogenate. *PNAS*, 1973; 70: 1947 - 1949.
181. Pert B, Snyder SH. Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue Candace. *Science*, 1973; 179: 1011 - 1014.
182. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the

- nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1976; 197: 517.
183. Liren AL, Feuerstein G. The Opioid System in Circulatory Control
News Physiol Sci, 1992; 7: 26-30.
184. Canossa M, Ventura C, Vaona I, Carboni L, Guarnieri C,
Spampinato S. Prodynorphin mRNA expression in adult cultured rat
ventricular cardiac myocytes. Biochim Biophys Acta, 1993; 1172(3):
247-50.
185. Springhorn JP, Claycomb WC. Translation of heart
preproenkephalin mRNA and secretion of enkephalin peptides from
cultured cardiac myocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1992; 263:
H1560 - H1566.
186. Millington WR, Evans VR, Forman LJ, Battie CN. Characterization
of beta-endorphin- and alpha-MSH-related peptides in rat heart.
Peptides, 1993; 14(6): 1141-7.
187. Barron BA. Cardiac Opioids Exp Biol Med, 2000; 224: 1 - 7.
188. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic Preconditioning in the
Intact Rat Heart Is Mediated by δ_1 - But Not μ - or κ -Opioid Receptors
Circulation, 1998; 97: 1282 - 1289.
189. Dhawan BN, Cesselin F, Raghurir R, Reisine T, Bradley PB,
Portoghese PS, Hamon M. International Union of Pharmacology. XII.
Classification of opioid receptors Pharmacol. Rev., 1996; 48: 567-592

190. Haller VL, Bernstein MA, Welch SP. Chronic morphine treatment decreases the Cav1.3 subunit of the L-type calcium channel. *Eur J Pharmacol*, 2008; 578(2-3): 101-7.
191. Wettschureck N, Offermanns S. Mammalian G Proteins and Their Cell Type Specific Functions *Physiol Rev*. 2005; 85: 1159 - 1204.
192. Vauquelin G, Van Liefde I. G protein-coupled receptors: a count of 1001 conformations. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005; 19(1): 45-56.
193. Avidor-Reiss T, Bayewitch M, Levy R, Matus-Leibovitch N, Nevo I, Vogel Z. Adenylylcyclase Supersensitization in μ -Opioid Receptor-transfected Chinese Hamster Ovary Cells Following Chronic Opioid Treatment. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 29732 - 29738.
194. Virk MS, Williams JT. Agonist-Specific Regulation of μ -Opioid Receptor Desensitization and Recovery from Desensitization *Mol. Pharmacol.*, 2008; 73: 1301 - 1308.
195. Wu ZQ, Li M, Chen J, Chi ZQ, Liu JG. Involvement of cAMP/cAMP-Dependent Protein Kinase Signaling Pathway in Regulation of Na^+ , K^+ -ATPase upon Activation of Opioid Receptors by Morphine *Mol. Pharmacol.*, 2006; 69: 866 - 876.
196. Tso PH, Wong YH. Opioid-induced adenylyl cyclase supersensitization in human embryonic kidney 293 cells requires pertussis toxin-sensitive G proteins other than G(i1) and G(i3). *Neurosci Lett*, 2001; 299(1-2): 25-8.

197. Avidor-Reiss T, Nevo I, Levy R, Pfeuffer T, Vogel Z. Chronic Opioid Treatment Induces Adenylyl Cyclase V Superactivation. Involvement of $G_{\beta\gamma}$. J. Biol. Chem., 1996; 271: 21309 - 21315.
198. Liu JG, Ruckle MB, Prather PL. Constitutively Active μ -Opioid Receptors Inhibit Adenylyl Cyclase Activity in Intact Cells and Activate G-proteins Differently than the Agonist [D-Ala²,N-MePhe⁴,Gly-ol⁵]Enkephalin. J. Biol. Chem., 2001; 276: 37779 - 37786.
199. Chakrabarti S, Oppermann M, Gintzler AR. Chronic morphine induces the concomitant phosphorylation and altered association of multiple signaling proteins: A novel mechanism for modulating cell signalling. PNAS, 2001; 98: 4209 - 4214.
200. Chakrabarti S, Wang L, Tang WJ, Gintzler AR. Chronic Morphine Augments Adenylyl Cyclase Phosphorylation: Relevance to Altered Signaling during Tolerance/Dependence. Mol. Pharmacol., 1998; 54: 949 - 953
201. Whistler JL, Chuang HH, Chu P, Jan LY, von Zastrow M. Functional dissociation of mu opioid receptor signaling and endocytosis: implications for the biology of opiate tolerance and addiction. Neuron, 1999; 23(4): 737 - 746.
202. Zhao H, Loh HH, Law PY. Adenylyl Cyclase Superactivation Induced by Long-Term Treatment with Opioid Agonist Is Dependent on Receptor Localized within Lipid Rafts and Is Independent of Receptor Internalization. Mol. Pharmacol., 2006; 69: 1421 - 1432.

203. Masocha W, Horvath G, Agil A, Ocaña M, Del Pozo E, Szikszay M, Baeyens JM. Role of Na⁺,K⁺-ATPase in Morphine-Induced Antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 306: 1122 - 1128
204. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and Cellular Basis of Addiction. *Science*, 1997; 278: 58 - 63.
205. Noda Y, Nabeshima T. Opiate physical dependence and N-methyl-D-aspartate receptors. *Eur J Pharmacol*, 2004; 500(1-3): 121 - 128.
206. Comert M, Sipahi EY, Ustun H, Isikdemir F, Numanoglu G, Barut F, Altunkaya H, Ozer Y, Niyazi Ayoglu F, Sipahi TH, Tekin IO, Banoglu ZN. Morphine modulates inducible nitric oxide synthase expression and reduces pulmonary oedema induced by alpha-naphthylthiourea. *Eur J Pharmacol*, 2005; 511(2-3): 183 - 189.
207. Emmerson PJ, Clark MJ, Medzihradsky F, Remmers AE. Membrane microviscosity modulates mu-opioid receptor conformational transitions and agonist efficacy. *J Neurochem*, 1999; 73(1): 289-300.
208. Daly JW, Harper J. Loperamide: novel effects on capacitative calcium influx. *Cell Mol Life Sci*, 2000; 57(1): 149 - 157.
209. Diener M, Knobloch SF, Rummel W. Action of loperamide on neuronally mediated and Ca²⁺- or cAMP-mediated secretion in rat colon. *Eur J Pharmacol*, 2, 1988; 152(3): 217 - 225.
210. Stoll R, Ruppin H, Domschke W. Calmodulin-mediated effects of loperamide on chloride transport by brush border membrane vesicles from human ileum. *Gastroenterology*, 1988; 95(1): 69-76.

211. Auernhammer CJ, Renner U, Muller OA, Stalla J, Stalla GK. Loperamide inhibits corticotrophic cell function by a naloxone-insensitive mechanism in the rat in vitro. *Neuroendocrinology*, 1993; 57(6): 1019 - 1027.
212. Church J, Fletcher EJ, Abdel-Hamid K, MacDonald JF. Loperamide blocks high-voltage-activated calcium channels and N-methyl- D-aspartate-evoked responses in rat and mouse cultured hippocampal pyramidal neurons. *Mol. Pharmacol.*, 1994; 45: 747.
213. Zachariou V, Georgescu D, Sanchez N, Rahman Z, DiLeone R, Berton O, Neve RL, Sim-Selley LJ, Selley DE, Gold SJ, and Nestler EJ. Essential role for RGS9 in opiate action. *PNAS*, 2003; 100: 13656 - 13661.
214. Yoburn BC, Luke MC, Pasternak GW, Inturrisi CE. Upregulation of opioid receptor subtypes correlates with potency changes of morphine and DADLE. *Life Sci*, 1988; 43(16): 1319 - 1324.
215. Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life Sci*, 2000; 66(23): 2221 - 2231.
216. Laredo J, Hamilton BP, Hamlyn JM. Ouabain is secreted by bovine adrenocortical cells. *Endocrinology*, 1994; 135: 794 - 797.
217. Murrell JR, Randall JD, Rosoff J, Zhao JL, Jensen RV, Gullans SR, Hauptert Jr GT. Endogenous Ouabain: Upregulation of Steroidogenic Genes in Hypertensive Hypothalamus but Not Adrenal. *Circulation*, 2005; 112: 1301 - 1308.

218. D'Urso G, Frascarelli S, Balzan S, Zucchi R, Montali U. Production of ouabain-like factor in normal and ischemic rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004; 43(5): 657 - 662.
219. Gao J, Wymore RS, Wang Y, Gaudette GR, Krukenkamp IB, Cohen IS, Mathias RT. Isoform-specific Stimulation of Cardiac Na/K Pumps by Nanomolar Concentrations of Glycosides. *J. Gen. Physiol.*, 2002; 119: 297 - 312.
220. Saunders R, Scheiner-Bobis G. Ouabain stimulates endothelin release and expression in human endothelial cells without inhibiting the sodium pump. *Eur J Biochem*, 2004; 271(5): 1054 - 1062.
221. Hamlyn JM, Blaustein MP, Bova S, DuCharme DW, Harris DW, Mandel F, Mathews WR, Ludens JH. Identification and Characterization of a Ouabain-Like Compound from Human Plasma. *PNAS*, 1991; 88: 6259 - 6263.
222. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller MD, Revelly JP, Chiolero R, Vock P, Wicky S. Clinical and Radiologic Features of Pulmonary Edema. *RadioGraphics*, 1999; 19: 1507 - 1531.
223. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What Has Computed Tomography Taught Us about the Acute Respiratory Distress Syndrome? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164: 1701 - 1711.
224. Tagliabue M, Casella TC, Zincone GE, Fumagalli R, Salvini E. CT and chest radiography in the evaluation of adult respiratory distress syndrome. *Acta Radiol*, 1, 1994; 35(3): 230 - 234.

225. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, Goodman LR. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *Am. J. Roentgenol.*, 1987; 148: 681 - 683.
226. Way EL, Kemp JW, Young JM, Grasseti DR. The pharmacologic effects of heroin in relationship to its rate of biotransformation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1960; 129: 144 - 154.
227. Inturrisi CE, Schultz M, Shin S, Umans JG, Angel L, Simon EJ. Evidence from opiate binding studies that heroin acts through its metabolites. *Life Sci*, 1983; 33 Suppl 1: 773 - 776.
228. Contreras MT, Hernandez AF, Gonzalez M, Gonzalez S, Ventura R, Pla A, Valverde JL, Segura J, de la Torre R. Application of pericardial fluid to the analysis of morphine (heroin) and cocaine in forensic toxicology. *Forensic Sci Int*, 2006; 164(2-3): 168 - 171.
229. Ito K, Kuwahara M, Sugano S, Kuwahara M. Role of intra- and extracellular calcium stores in mesothelial cell response to histamine. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 1995; 268: L63 - L70.
230. Lang ME, Davison JS, Bates SL, Meddings JB. Opioid receptors on guinea-pig intestinal crypt epithelial cells. *J. Physiol.*, 1996; 497: 161 - 174.
231. Lei YH, Rogers DF. Effects and interactions of opioids on plasma exudation induced by cigarette smoke in guinea pig bronchi. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 1999; 276: L391 - L397.

232. Valle L, Pol O, Puig MM. Intestinal Inflammation Enhances the Inhibitory Effects of Opioids on Intestinal Permeability in Mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001; 296: 378.
233. Yates DA, Santos J, Söderholm JD, Perdue MH. Adaptation of stress-induced mucosal pathophysiology in rat colon involves opioid pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001; 281: G124 - G128.
234. Pan YX, Xu J, Bolan E, Abbadie C, Chang A, Zuckerman A, Rossi G, Pasternak GW. Identification and Characterization of Three New Alternatively Spliced μ -Opioid Receptor Isoforms. *Mol. Pharmacol.*, 1999; 56: 396 - 403
235. Pasternak GW. Insights into mu opioid pharmacology the role of mu opioid receptor subtypes. *Life Sci*, 2001; 68(19-20): 2213 - 2219.
236. Pan YX, Xu J, Mahurter L, Xu M, Gilbert AK, Pasternak GW. Identification and characterization of two new human mu opioid receptor splice variants, hMOR-1O and hMOR-1X. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 301(4): 1057 - 1061.
237. Pasternak DA, Pan L, Xu J, Yu R, Xu MM, Pasternak GW, Pan YX. Identification of three new alternatively spliced variants of the rat mu opioid receptor gene: dissociation of affinity and efficacy. *J Neurochem*, 2004; 91(4): 881 - 890.
238. Pan YX, Xu J, Bolan E, Moskowitz HS, Xu M, Pasternak PW. Identification of Four Novel Exon 5 Splice Variants of the Mouse μ -Opioid

- Receptor Gene: Functional Consequences of C-Terminal Splicing. *Mol. Pharmacol.*, 2005; 68: 866 - 875.
239. Vasilyev DV, Shan Q, Lee Y, Mayer SC, Bowldy MR, Strassle BW, Kaftan EJ, Rogers KE, Dunlop J. Direct Inhibition of I_h by Analgesic Loperamide in Rat DRG Neurons. *J. Neurophysiol.* 2007 97:3713-3721
240. Fromter E, Diamond J. Route of passive ion permeation in epithelia. *Nat New Biol*, 1972; 235(53): 9 - 13.
241. Ji HL, Nie HG. Electrolyte and Fluid Transport in Mesothelial Cells. *J Epithel Biol Pharmacol*, 2008; 1: 1 - 7.