



Πνευμονική Υπέρταση Ορισμός Κατάταξη Παθοφυσιολογία

Σ. Ορφανός

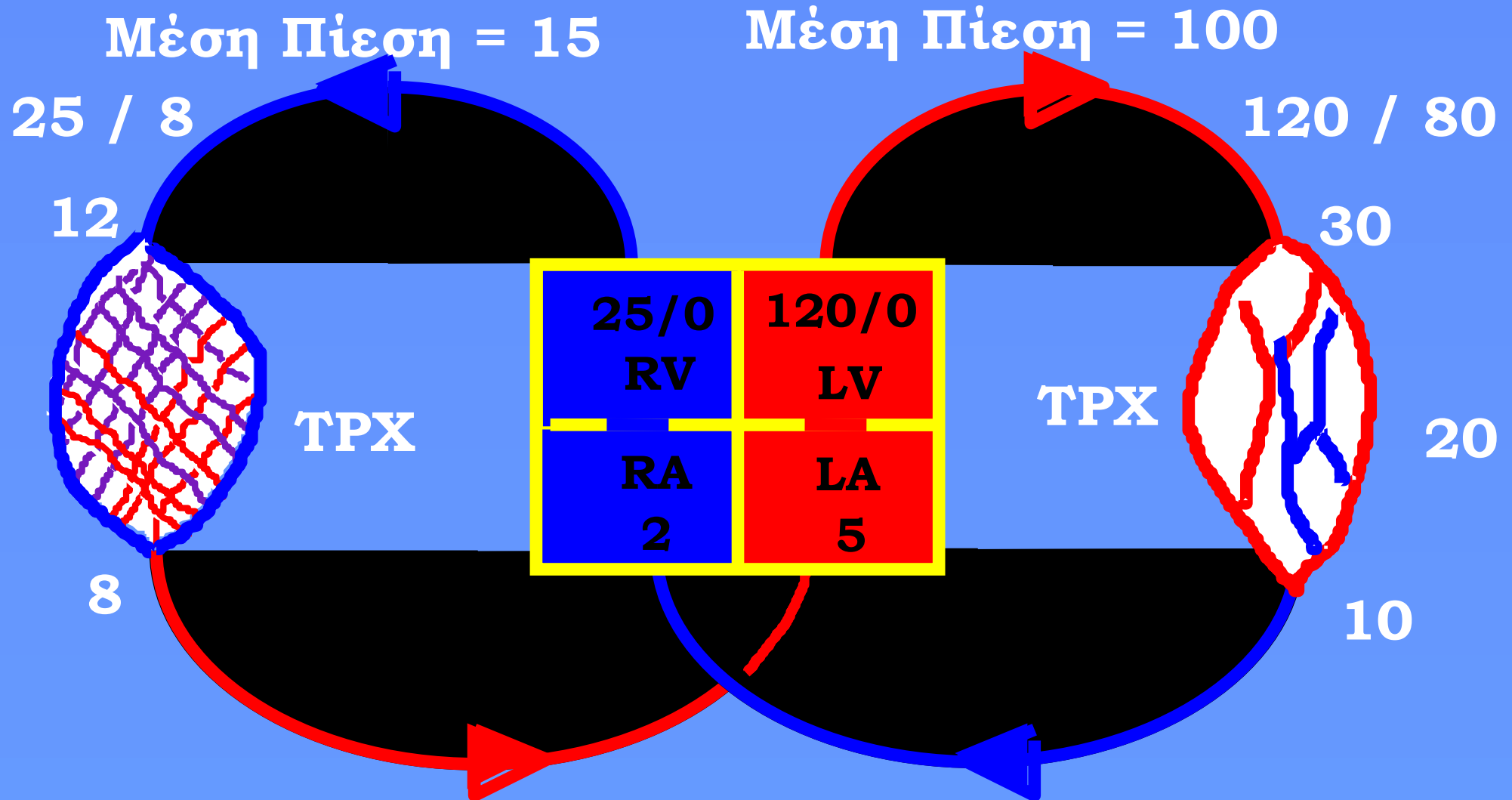
Β Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Ιατρείο Πνευμονικής Υπέρτασης

Π.Γ.Ν ΑΤΤΙΚΟΝ



Φυσιολογία Πνευμονικής Κυκλοφορίας



Χαρακτηριστικά Πνευμονικής Κυκλοφορίας

- Σύστημα Χαμηλών Πιέσεων & Αντιστάσεων

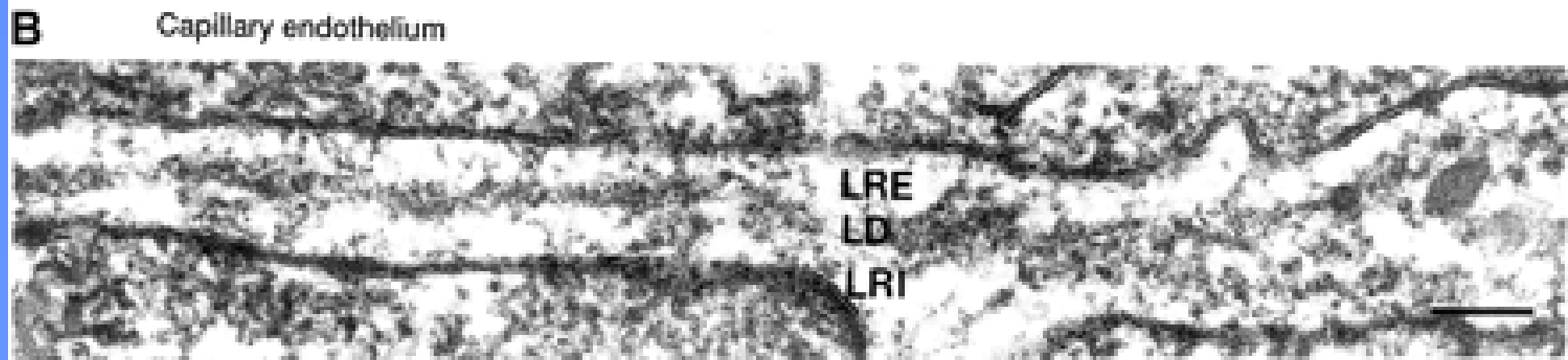
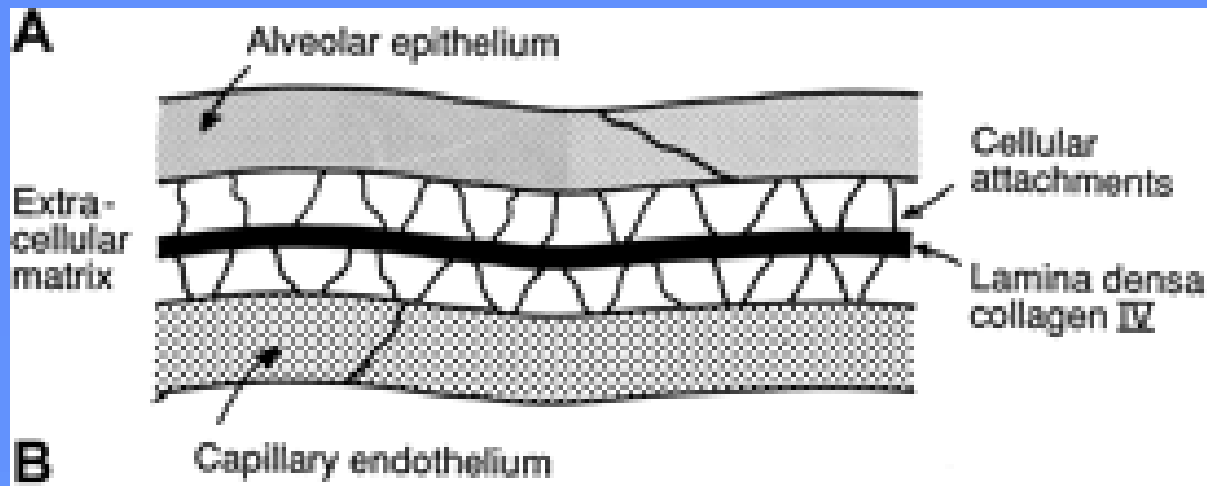
Η πηγή των αντιστάσεων δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη. Κατανομή των αντιστάσεων πιο ομοιογενής από αυτήν της συστηματικής κυκλοφορίας

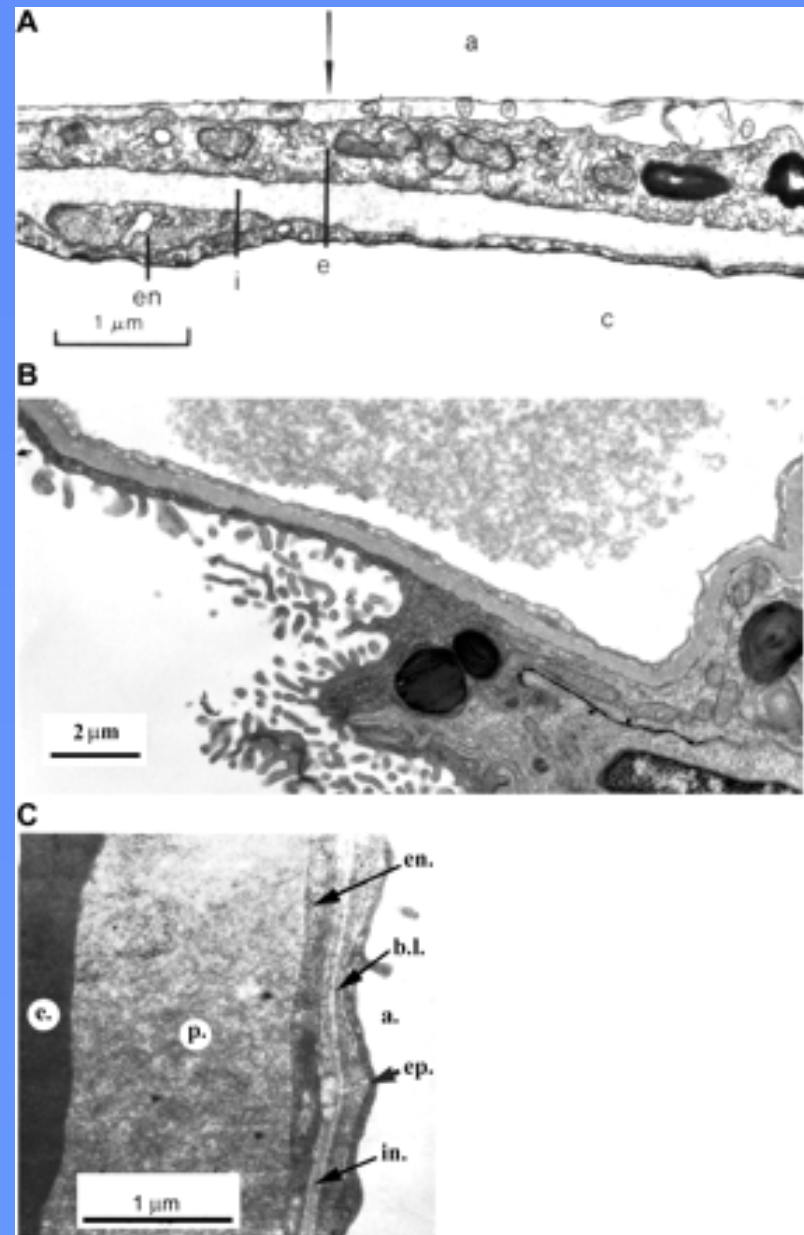
- Λεπτό Αρτηριακό Τοίχωμα

(σχετικά μικρή παρουσία λείων μυικών ινών)

- Ιδιαίτερα Ανατομικά Δεδομένα

- Τα αγγεία περιβάλλονται από σάκκους αέρα και ευλίγιστες περιοχές που περιέχουν διάμεσο υγρό
- Τα κυψελιδικά και εξωκυψελιδικά αγγεία απαντούν διαφορετικά στις δημιουργούμενες συνθήκες





Lungfish, 400 million years

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΟΡΙΣΜΟΣ

- **ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΙΕΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ**
(>25 mm Hg μέση)

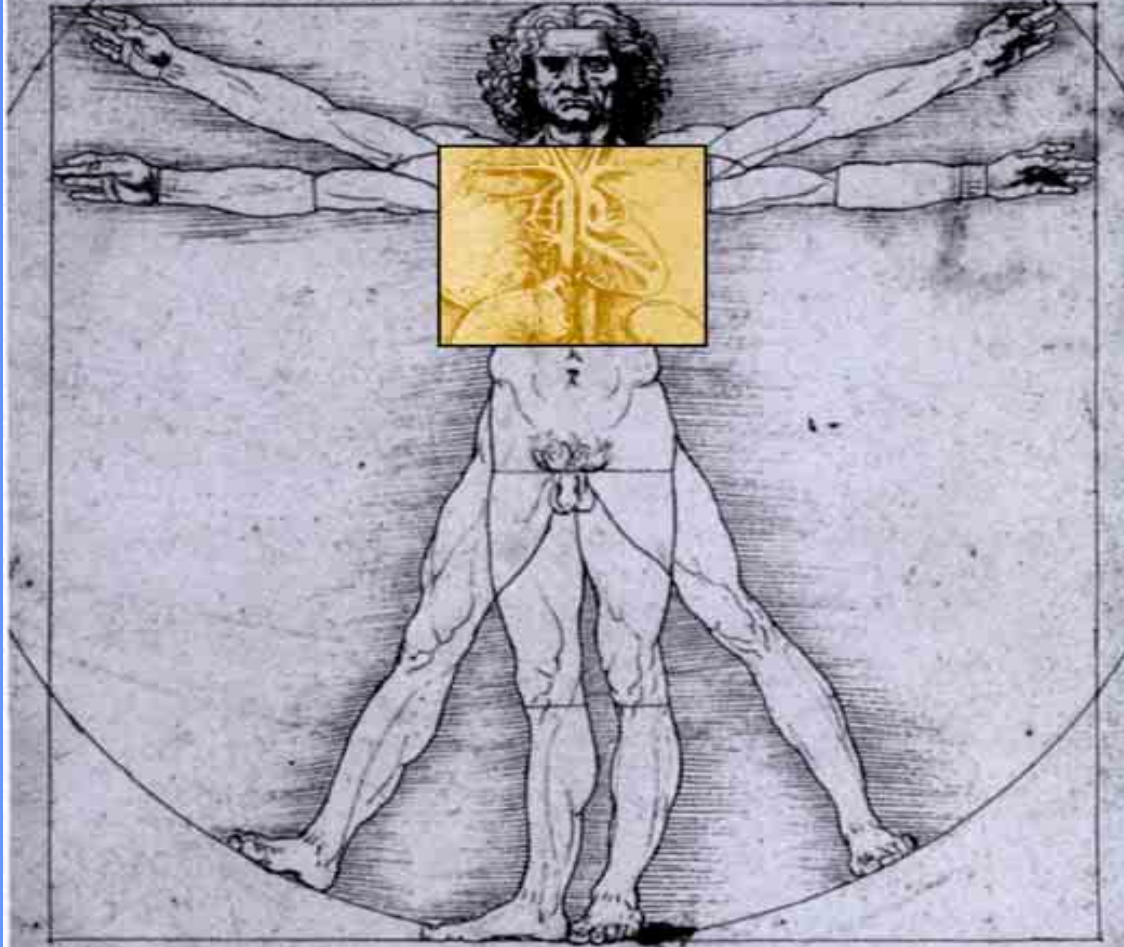
ΛΟΓΩ

- **ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΝ**

ΛΟΓΩ

- **ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΔΟΜΗΣΗΣ &
ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΗΣ**

3 World Symposium on
Pulmonary Arterial Hypertension
Venice - June 23rd-25th 2003



Handwritten text in Italian, likely a dedication or inscription, located at the bottom of the page. The text is written in a cursive script and includes the name of the artist, Leonardo da Vinci, and the date of the work, 1485.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

διαγνωστική κατάταξη

1. Πν. αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

- Ιδιοπαθής ΠΑΥ Οικογενής ΠΑΥ
- Σχετιζόμενη με:
 - Νόσους συνδετικού ιστού
 - HIV
 - Πυλαία Υπέρταση
 - Φάρμακα (Ανορεξιογόνα)
 - Συγγενείς καρδιοπάθειες
- Εμμένουσα ΠΥ του νεογνού
- ΠΑΥ με τριχοειδική /φλεβική συμμετοχή

2. Αριστερά καρδιακή νόσος

- αριστερές καρδιακές κοιλότητες
- βαλβιδοπάθειες

3. Αναπνευστικές νόσοι - Υποξαιμία

- COPD
 - Διάμεσες πνευμονοπάθειες
 - Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο
 - Διαταραχές της ανάπτυξης

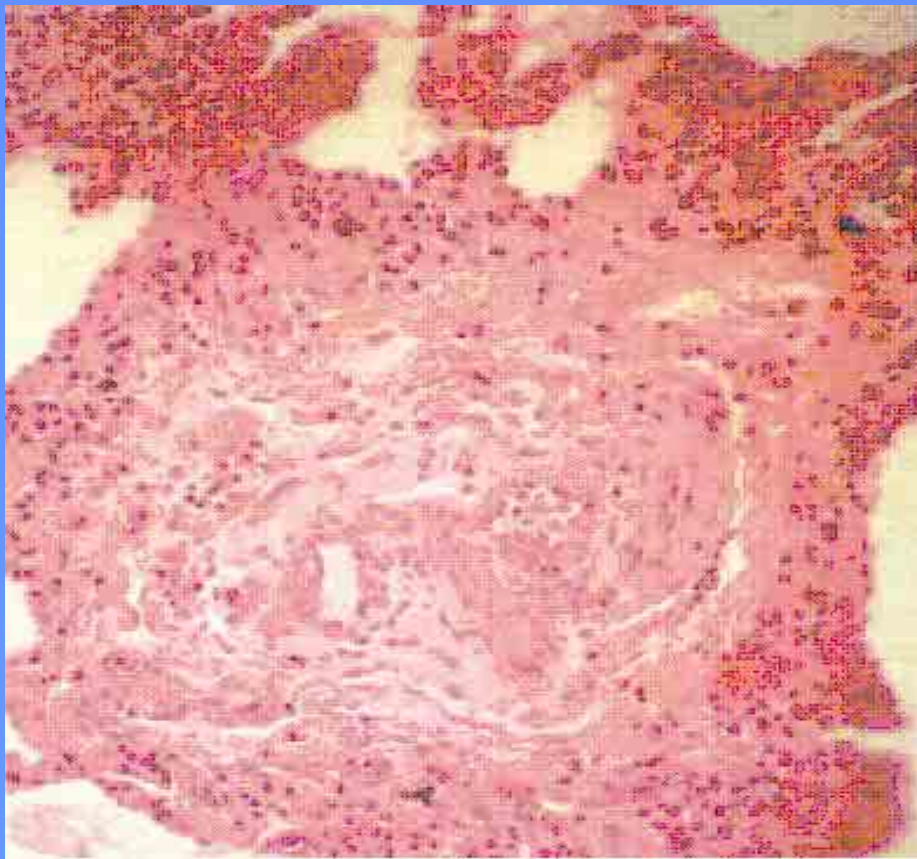
4. Χρόνια θρομβοεμβολική νόσος

- ΘΕ απόφραξη εγγύς πνευμ. αρτηριών
- ΘΕ απόφραξη άπω πνευμ. αρτηριών
- Μη θρομβωτική πνευμονική εμβολή (όγκος, παράσιτα)

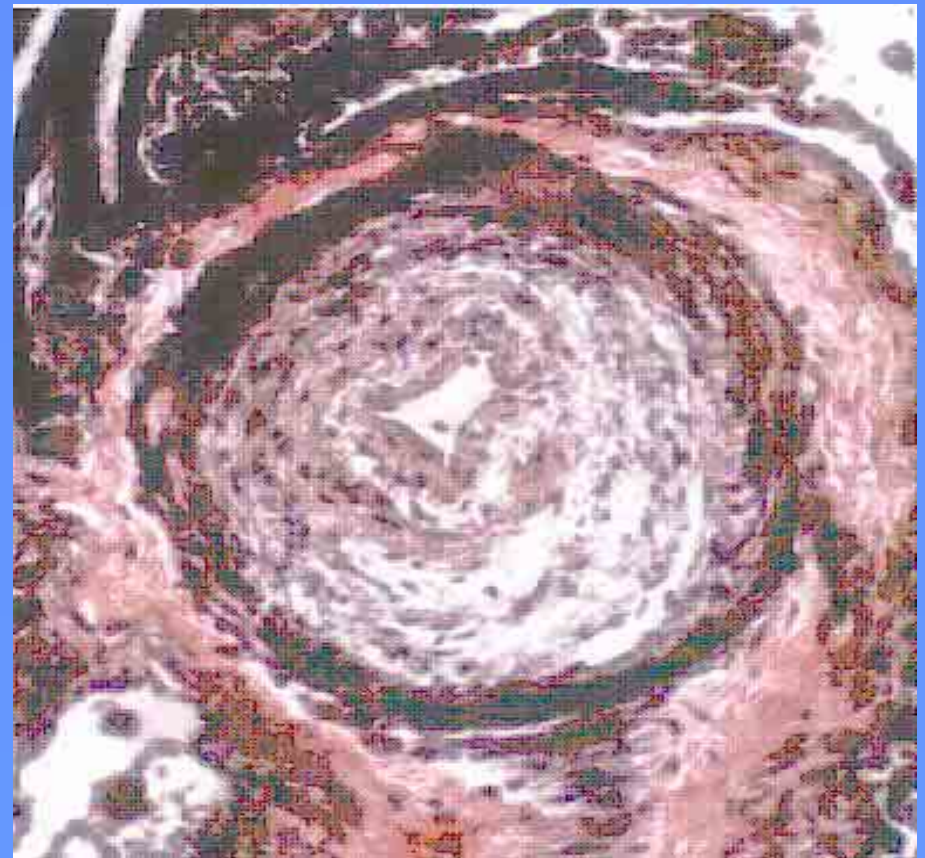
5. Διάφορα

ΠΑΥ: νόσος υπερπλασίας και απόφραξης

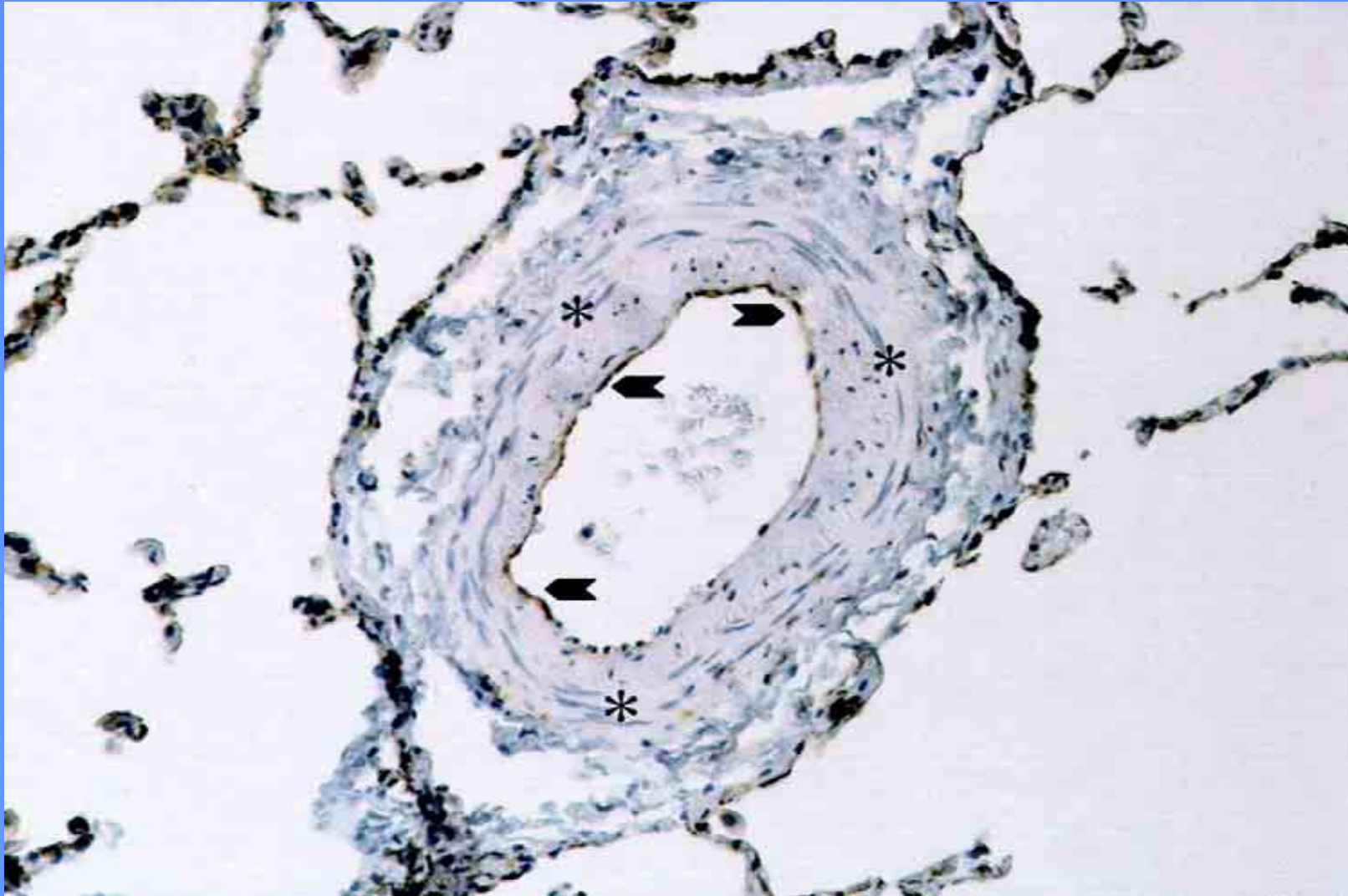
Plexiform lesion



Occlusion of pulmonary artery

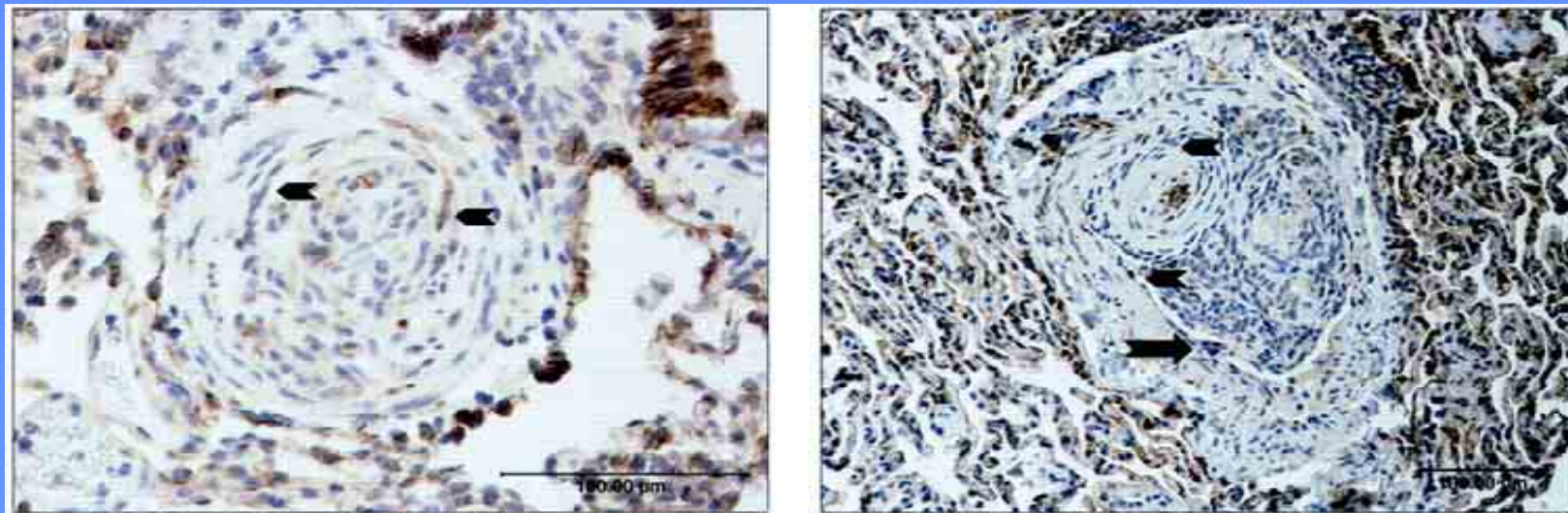


The principal lesion in idiopathic pulmonary arterial hypertension involves intermediate- and large-sized pulmonary arteries/arterioles, with medial and adventitial hypertrophy/hyperplasia



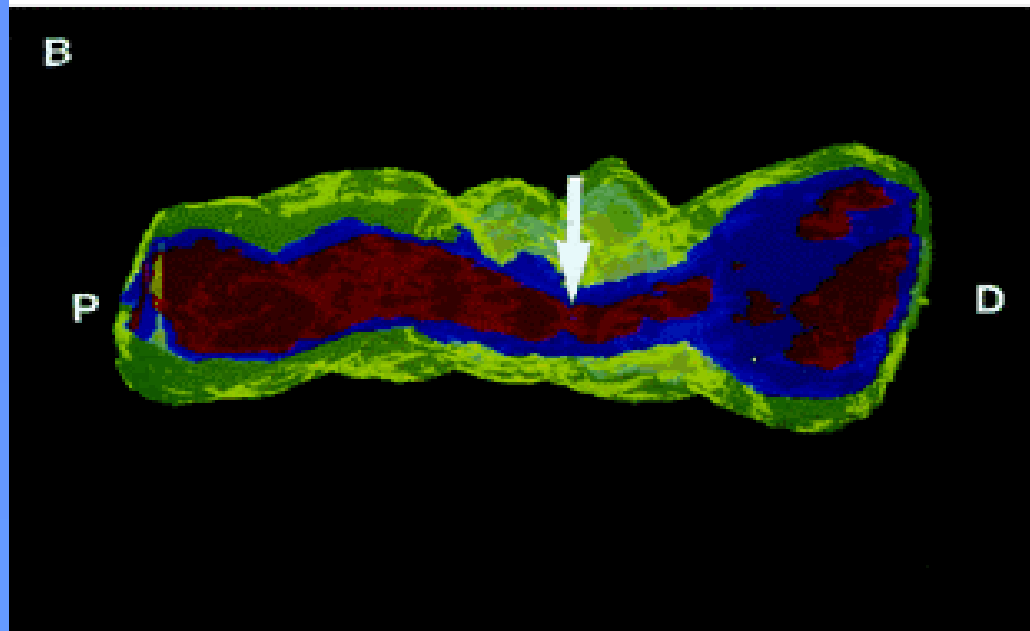
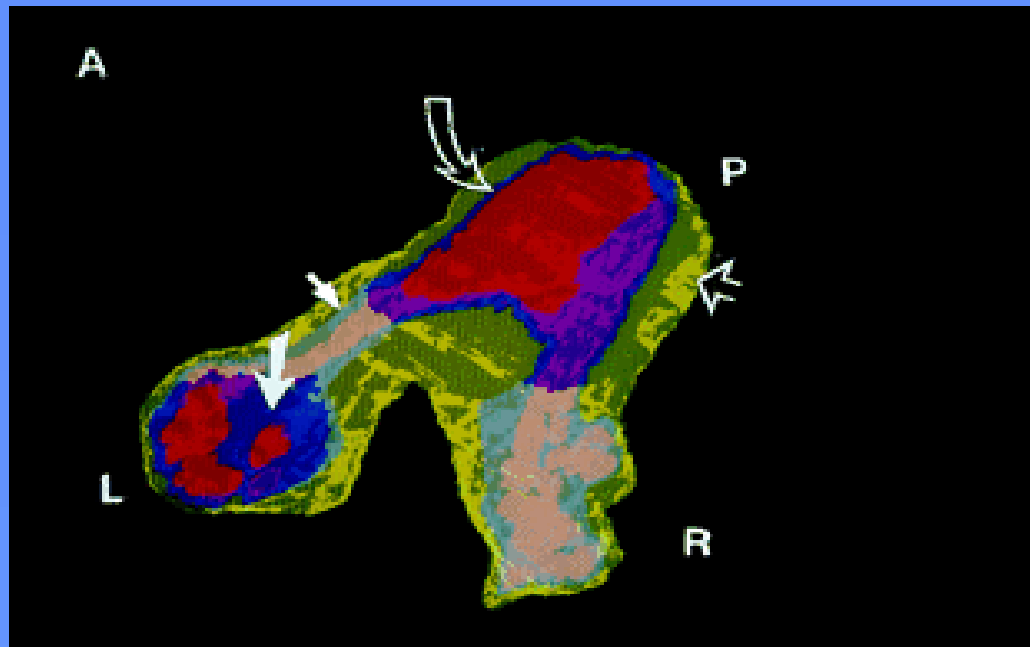
Stevens, T. Chest 2005;128:558S-564S

Lumen-occluding plexiform lesions are seen in severe pulmonary hypertension



Stevens, T. Chest 2005;128:558S-564S

PLEXOGENIC PULMONARY ARTERIOPATHY



COOL ET AL,
J. PATHOLOGY

2001;195:367-374

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΥ

Πολύπλοκη και πολυπαραγοντική

Αγγειοσύσπαση

Θρόμβωση (αιμοπετάλια)

Αγγειοδραστικές ουσίες, αυξητικοί παράγοντες,
φλεγμονώδεις μεταβιβαστές, συστατικά πήξης

Remodeling

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

πρώτη που ανιχνεύτηκε: BMPR2: αναστολή υπερπλασίας – λεία
μυική ίνα

ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

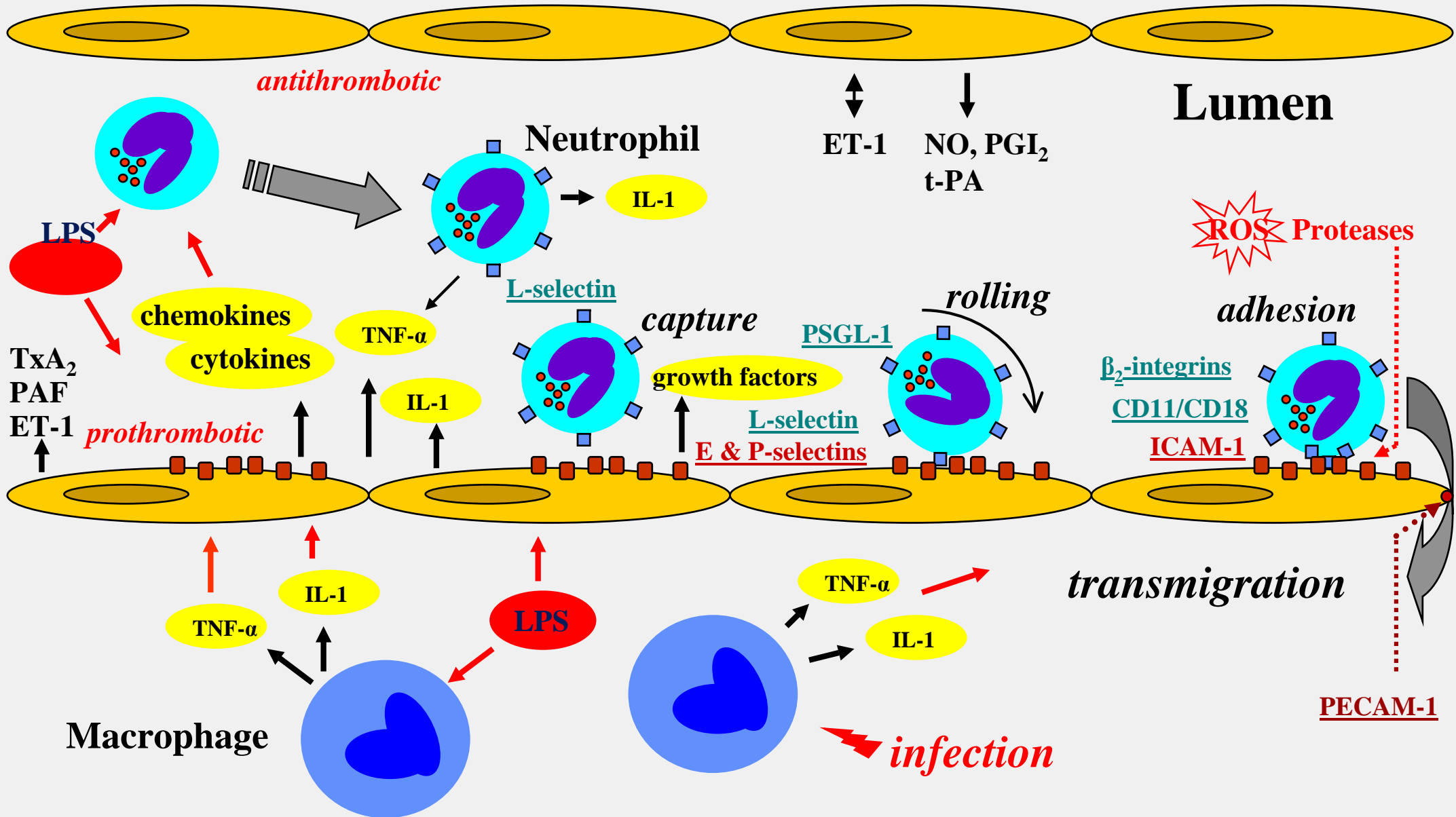
Κύριες Μεταβολικές Ιδιότητες του Πνευμονικού Ενδοθηλίου

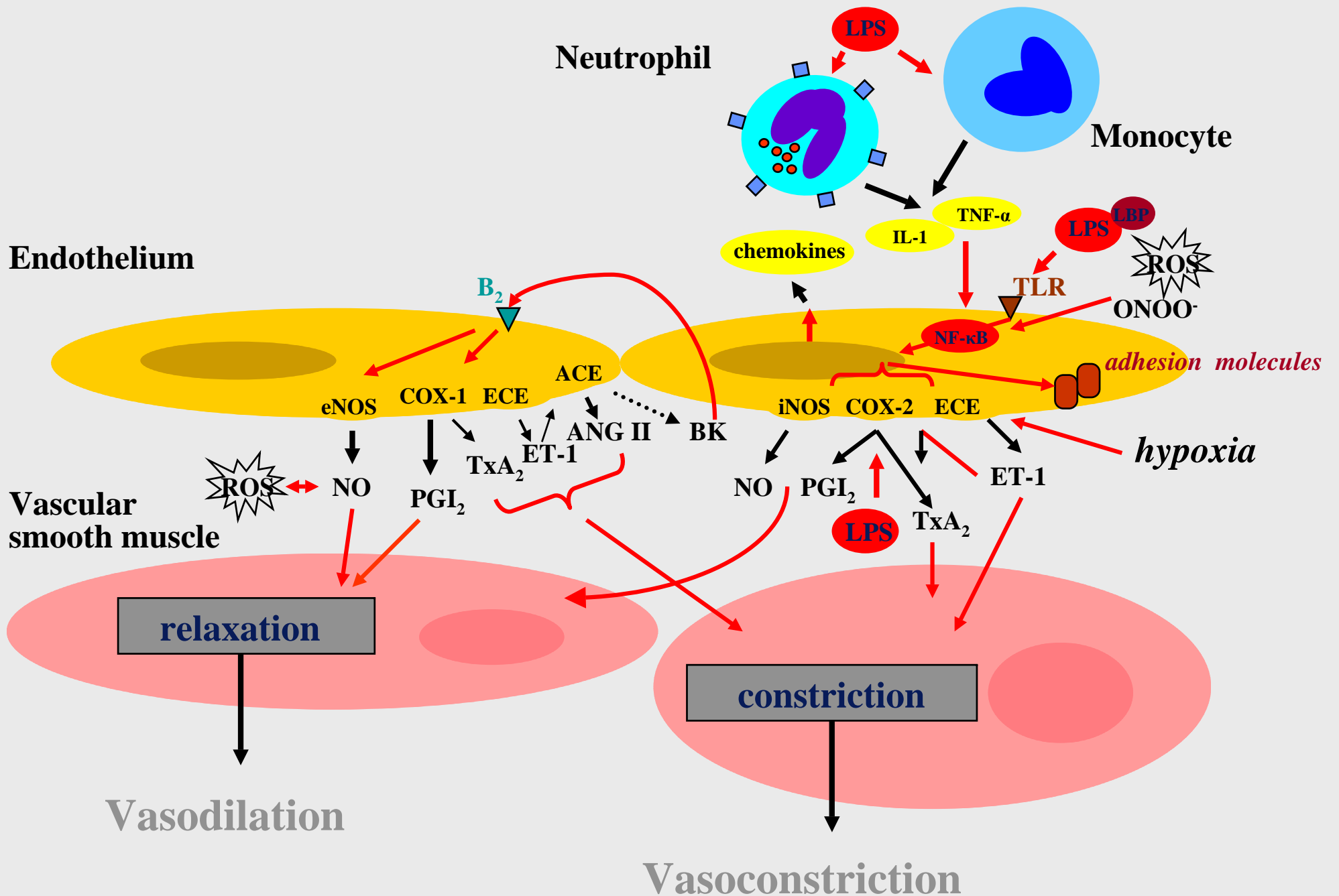
- Σύνθεση αγγειοδραστικών ουσιών (PGI₂, TxA₂, Angiotensin II, NO, endothelins)
- Εκφραση ενζύμων (ACE, ECE, NO synthases, COXs, NCTs)
- Εκφραση υποδοχέων και μορίων μεταφοράς σήματος
- Αποβολή και βιομετατροπή φαρμάκων
- Έλεγχος πήξης και θρομβόλυσης
- Συμμετοχή σε ανοσολογικές αντιδράσεις
- Αλληλεπιδράσεις με βακτήρια (phagocytosis) και συστατικά του αίματος (PMNs, PLTs)
- Εκφραση μορίων προσκόλλησης
- Συμμετοχή στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου τόσο στην πνευμονική όσο και στη συστηματική κυκλοφορία (paracrine & endocrine functions)
- Σύνθεση παραγόντων που προάγουν την υπερπλασία και ανάπτυξη καθώς και ανασταλτικών παραγόντων
- Συμμετοχή στον κυψελιδο-τριχοειδικό φραγμό

Παράγοντες που προάγουν την Ενδοθηλιακή Βλάβη (Λειτουργική & Δομική)

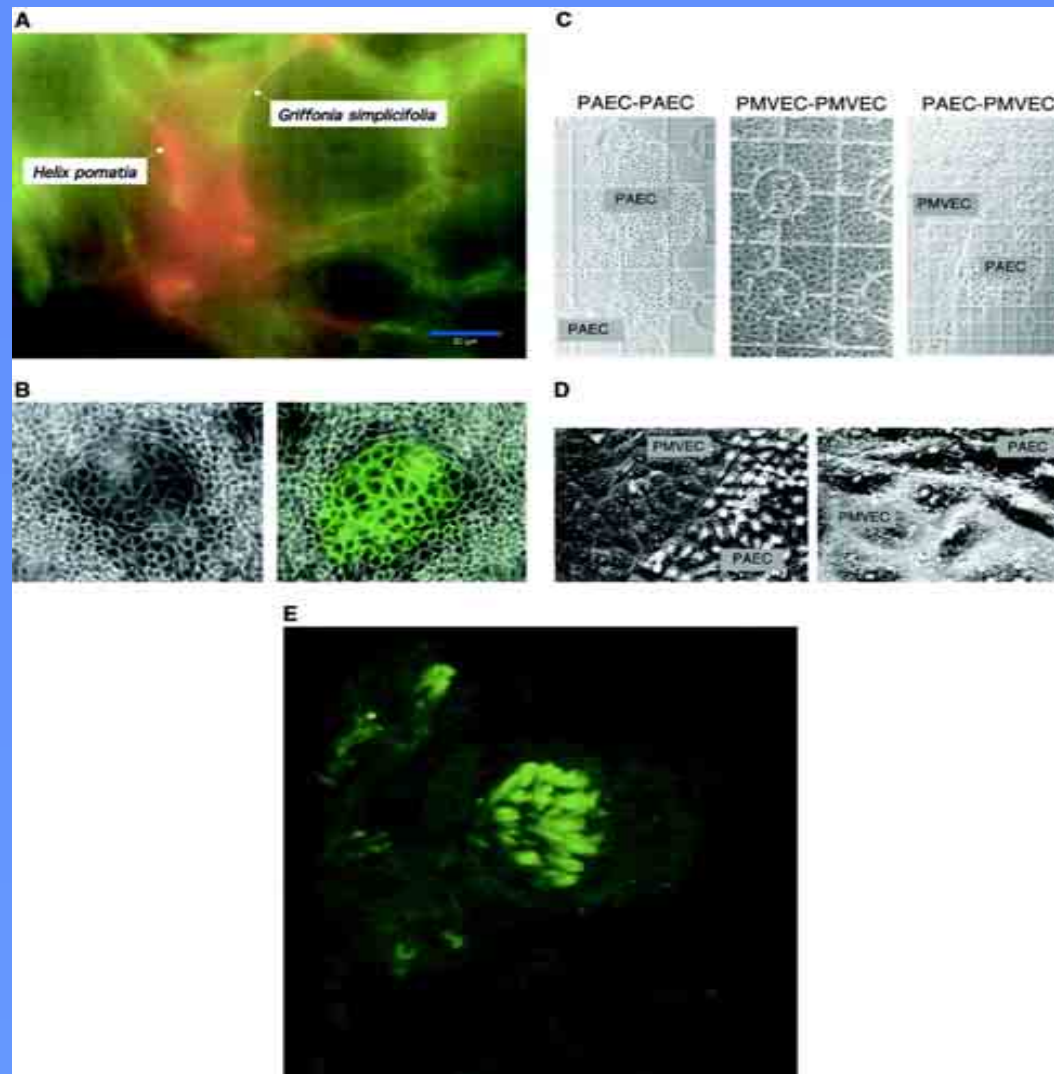
- Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (*IL-1, TNF α , ...*)
- Κυτταρικές αντιδράσεις με συστατικά του αίματος (*neutrophils, macrophage/monocytes, lymphocytes*)
- Κυτταρικές διεργασίες: *adhesion, chemotaxis/chemokinesis & activation (expression of cell adhesion molecules)*
- Συμπλήρωμα
- Σύστημα Πήξης
- Σύστημα Κινίνης
- Κυτταρικοί μεταβιβαστές: *cytokines, lipids, oxidants, proteases, vasoactive peptides, growth factors, neuropeptides*
- Επαγωγή σύνθεσης προφλεγμονωδών προτεϊνών (*NF κ B activation*)

Pulmonary Endothelium



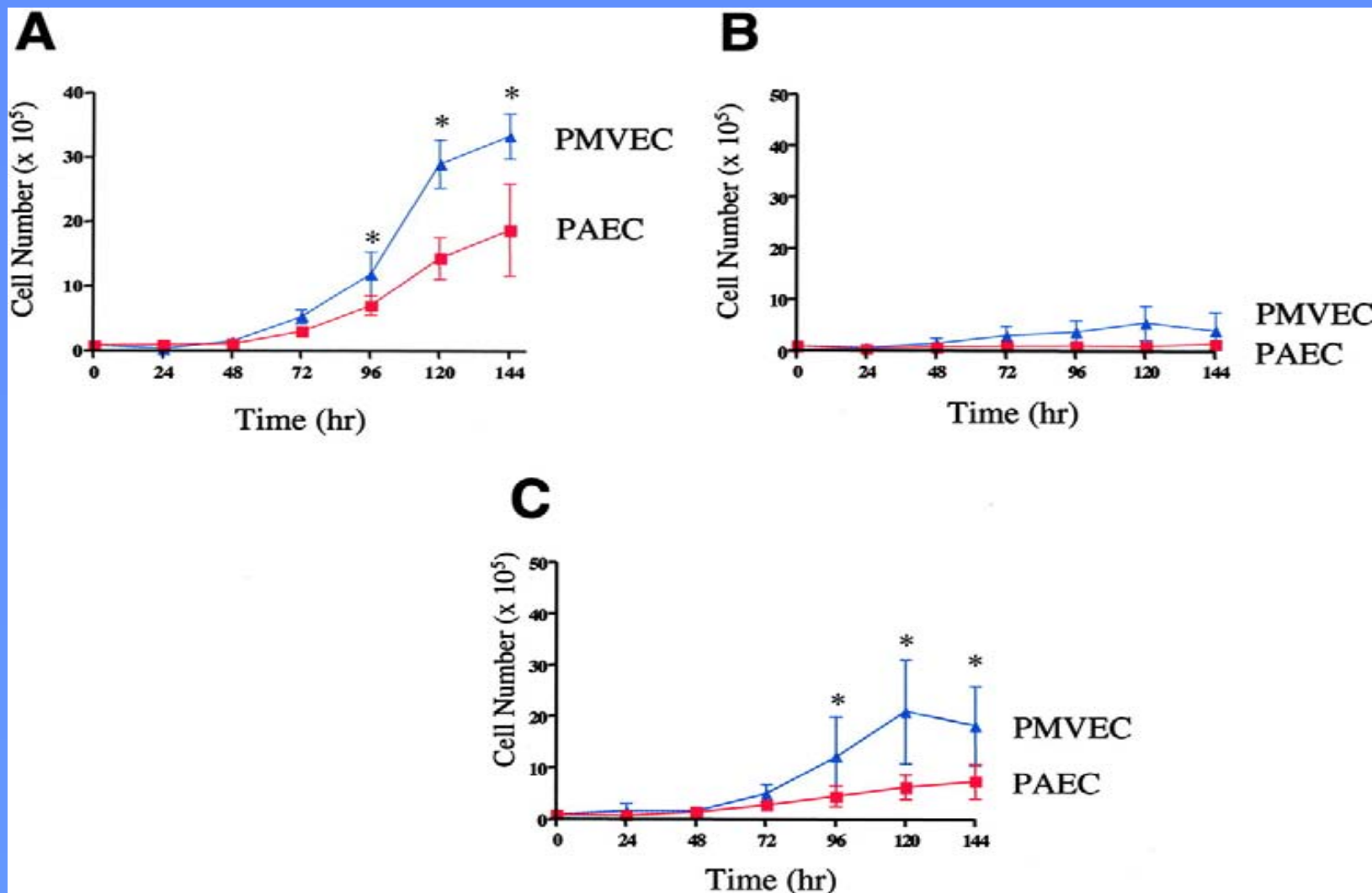


Pulmonary arterial endothelial cells (PAECs) are distinguishable from pulmonary microvascular endothelial cells (PMVECs) both in vivo and in vitro



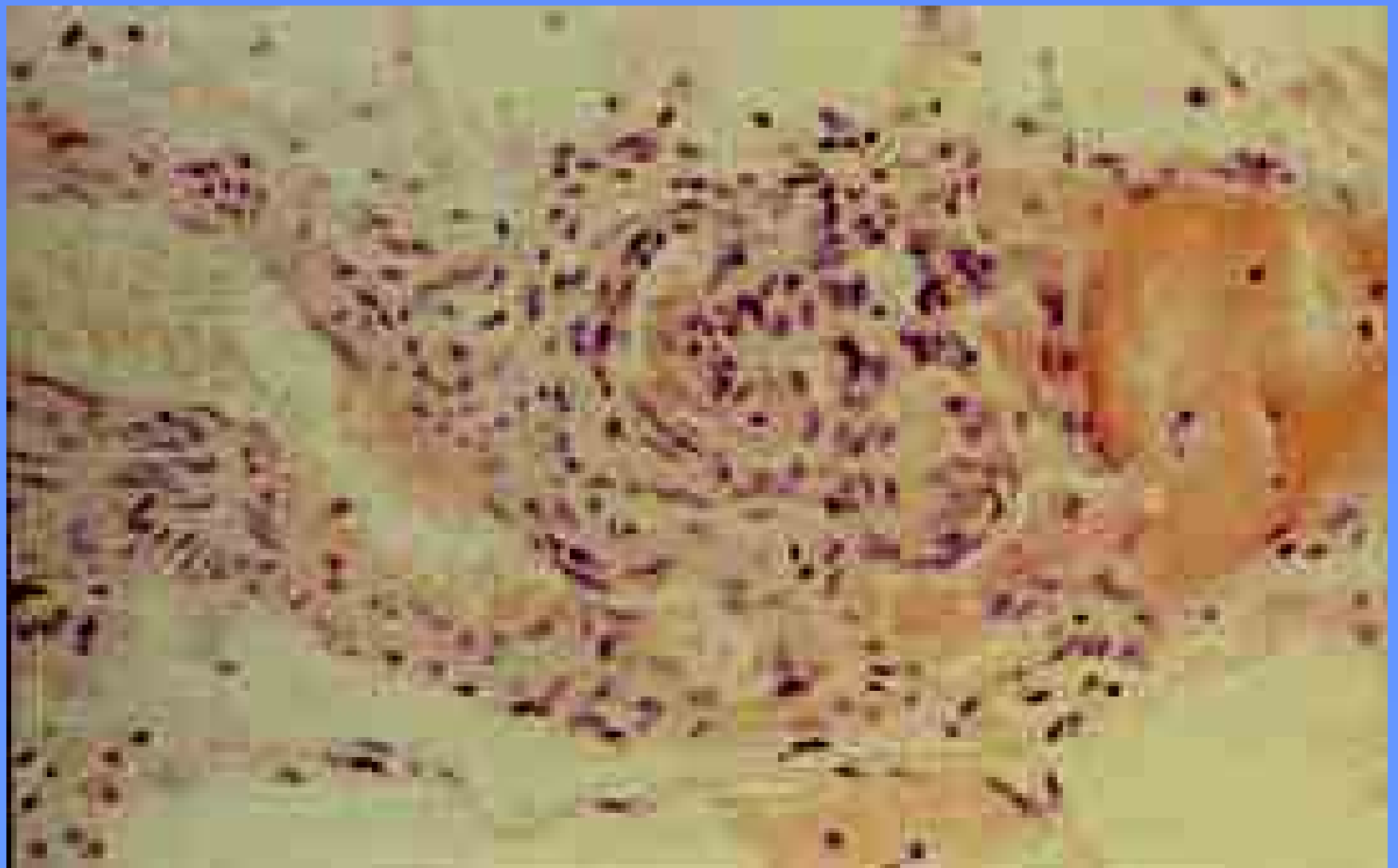
Stevens, T. Chest 2005;128:558S-564S

Pulmonary microvascular endothelial cells grow faster than do pulmonary artery endothelial cells



Stevens, T. Chest 2005;128:558S-564S

THE PLEXIFORM LESION



ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

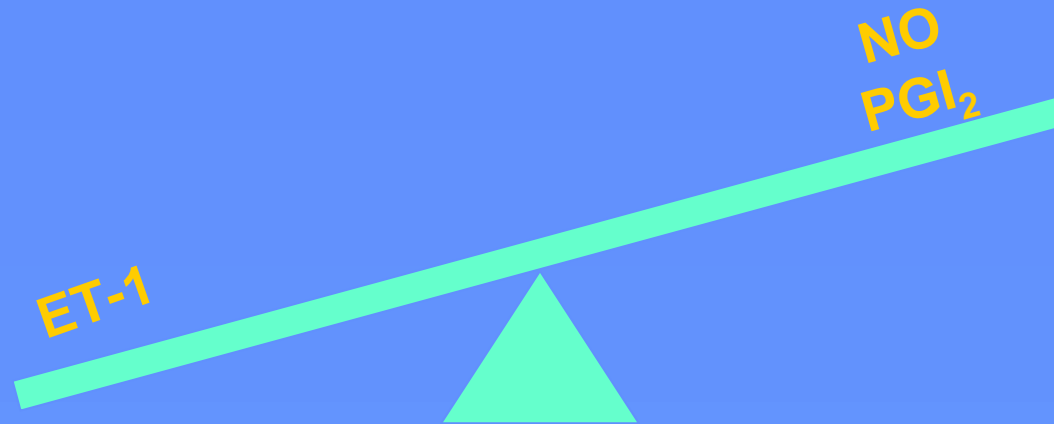
Mediators of Pulmonary Vascular Responses in Pulmonary Arterial Hypertension

Vasoconstriction	Cell Proliferation	Thrombosis
Increased TxA ₂	Increased VEGF	Increased TxA ₂
Decreased PGI ₂	Decreased PGI ₂	Decreased PGI ₂
Decreased NO	Decreased NO	Decreased NO
Increased ET-1	Increased ET-1	
Increased 5-HT	Increased 5-HT	Increased 5-HT
Decreased VIP	Decreased VIP	Decreased VIP

Farber H and Loscalzo J. N Engl J Med 2004;351:1655-1665



Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία επί ΠΑΥ



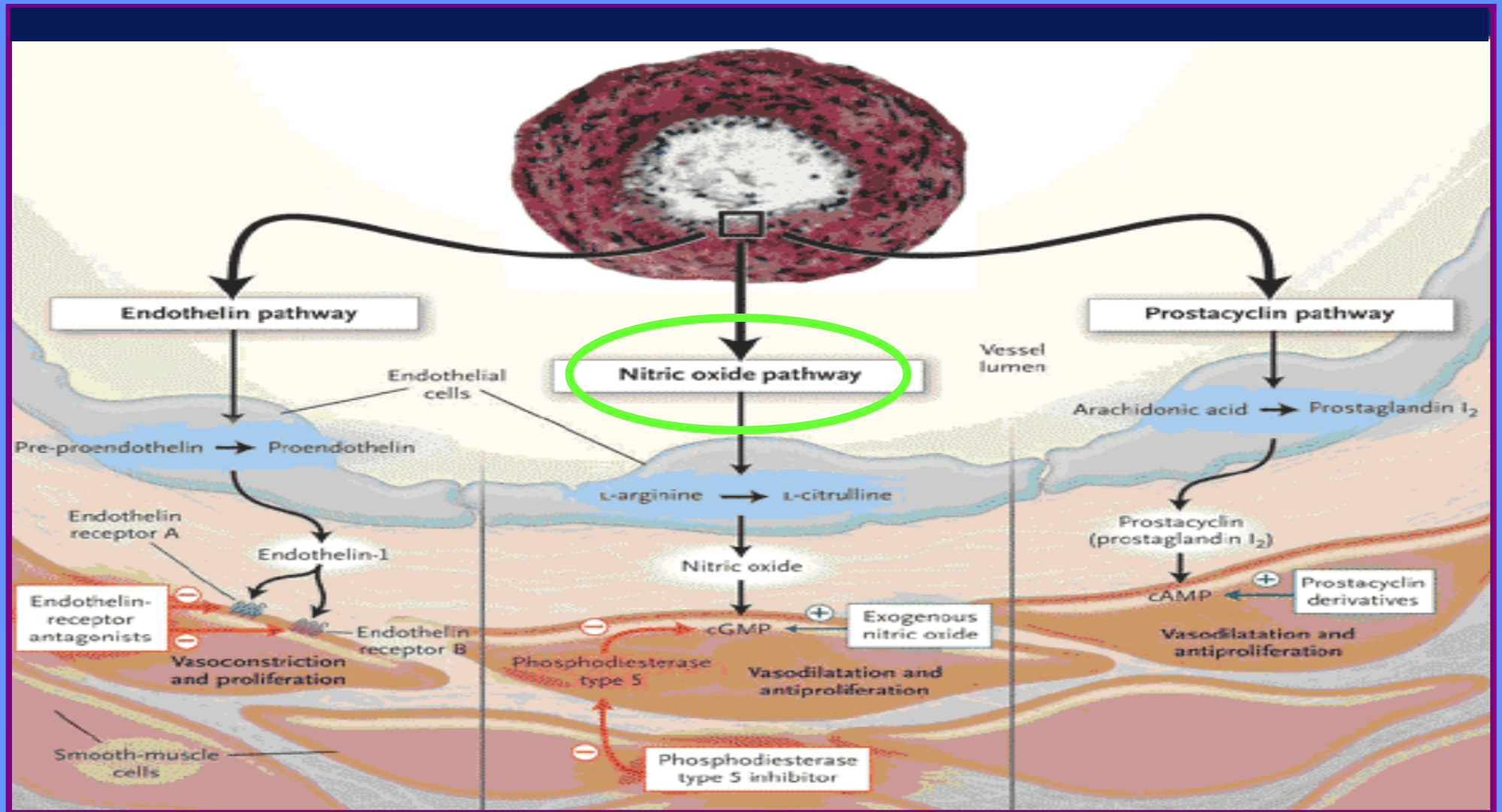
- **ET-1 is elevated (+)**
 - Vasoconstriction
 - Cell proliferation / Hypertrophy
- **NO and PGI₂ are reduced (-)**
 - Vasodilation
 - Anti-proliferation
 - Anti-inflammation

Spieker LE et al. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1493-1505.

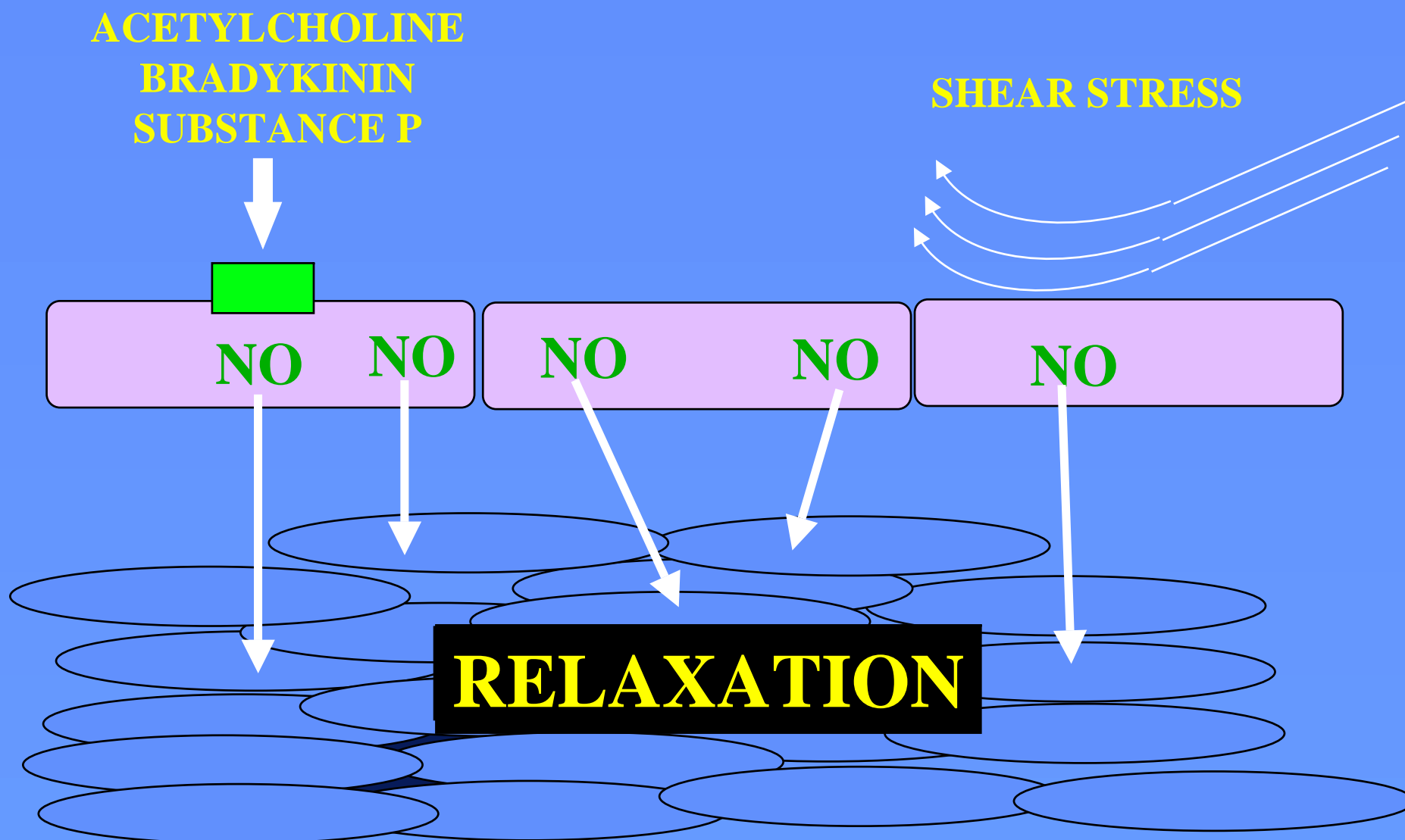
Luscher TF and Barton M. Circulation. 2000;102:2434-2440.

Albrecht EW et al. J Pathol. 2003;199:8-17.

Hankins SR and Horn EM. Curr Cardiol Rep. 2000;2:244-251.



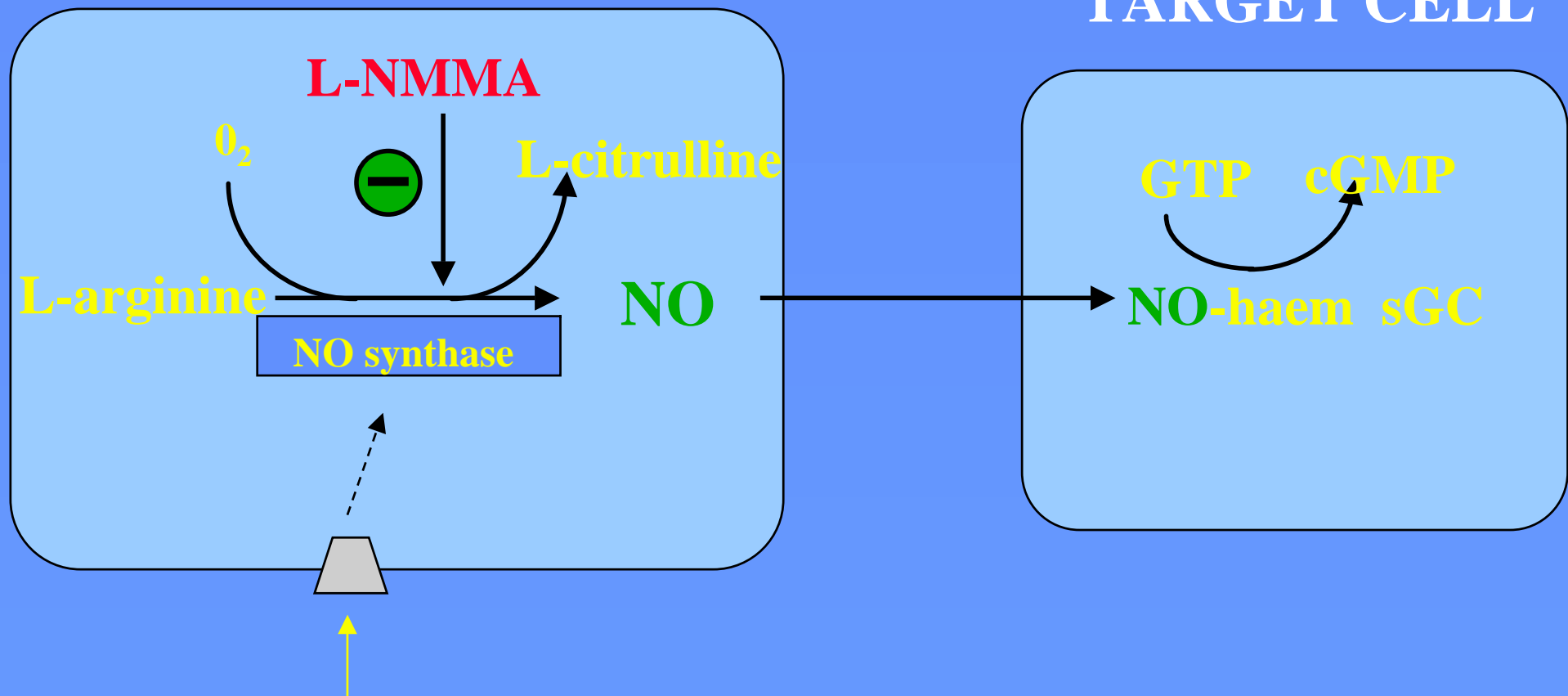
Παράγοντες που προάγουν τη σύνθεση NO



Σύνθεση NO

GENERATOR CELL

TARGET CELL

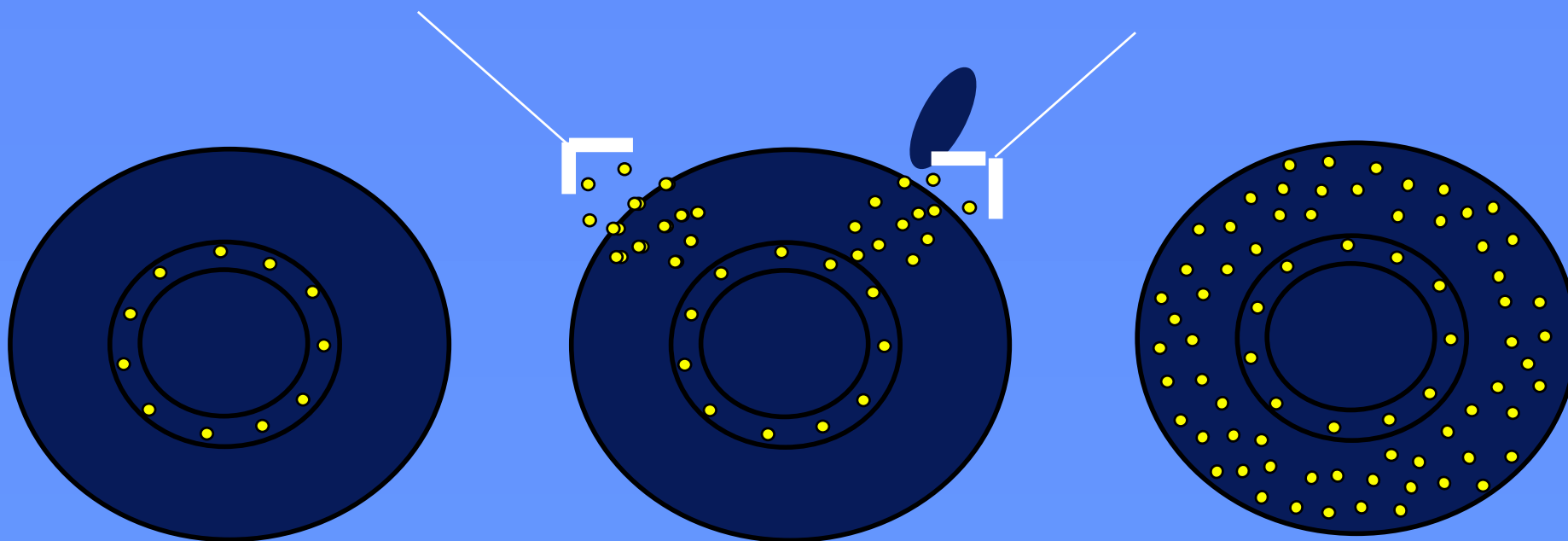


Acetylcholine, Bradykinin, Substance P

Ισομορφές NO συνθάσης

nNOS (NOS I)	iNOS (NOS II)	eNOS (NOS III)
160kDa	130kDa	135kDa
Constitutive	Inducible	Constitutive
Neurotransmission	Cytotoxicity	Vasodilatation, anti-platelet/leukocyte
Stroke, muscular dystrophy, ischemia-reperfusion injury	Septic shock, autoimmune disease	Endothelial dysfunction, atherosclerosis, hypertension

Η επίδραση των NOS στον αγγειακό τόνο



eNOS

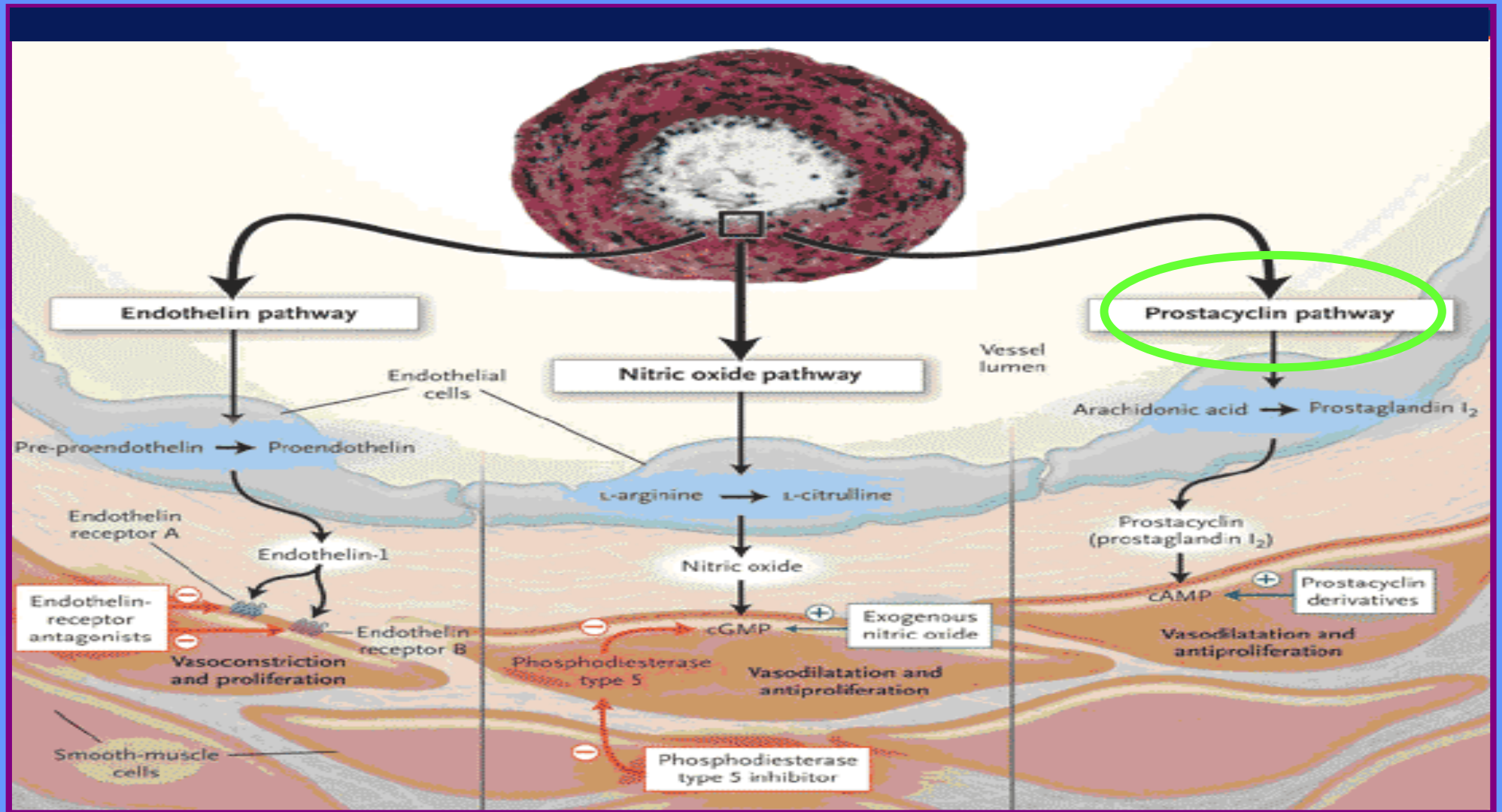
nNOS

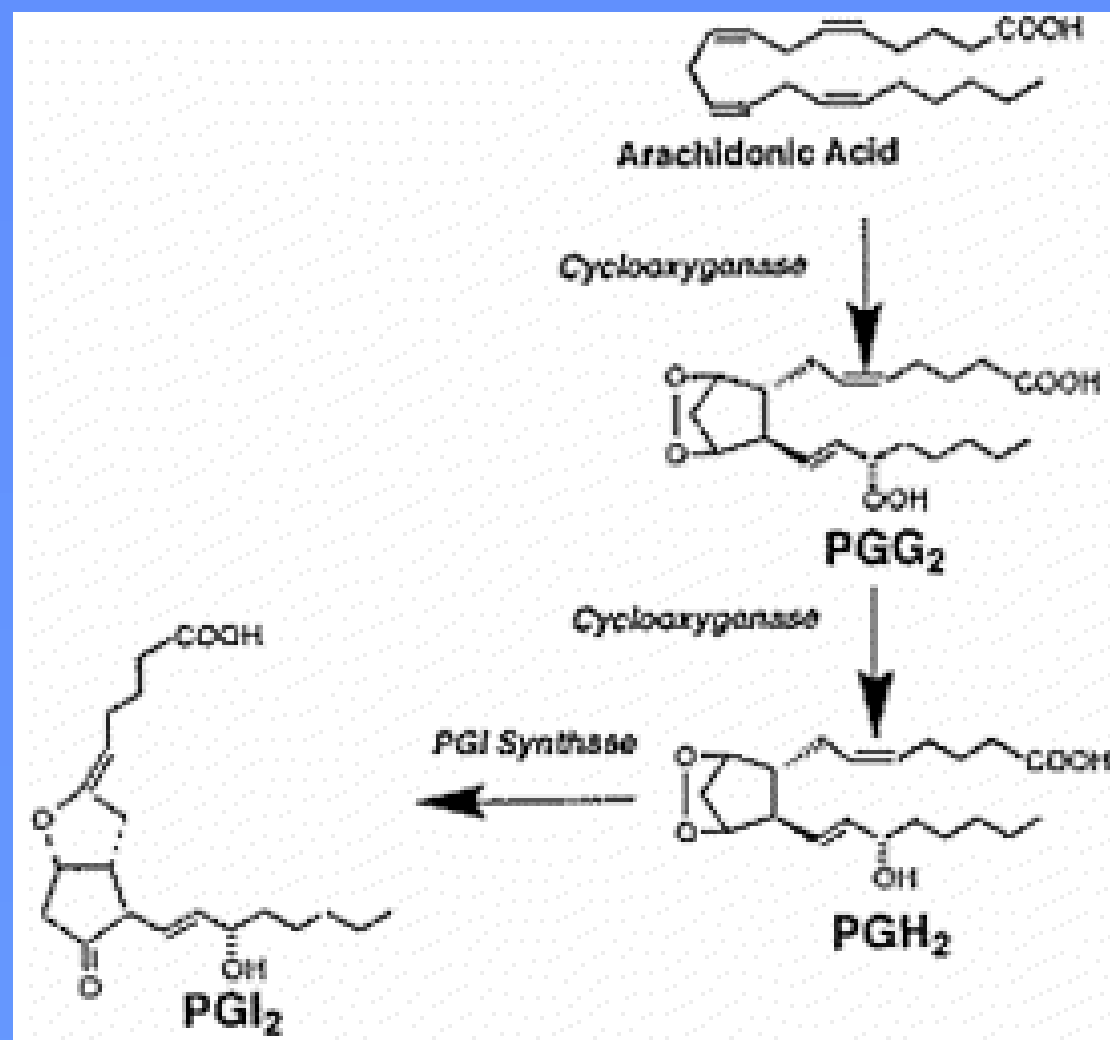
iNOS

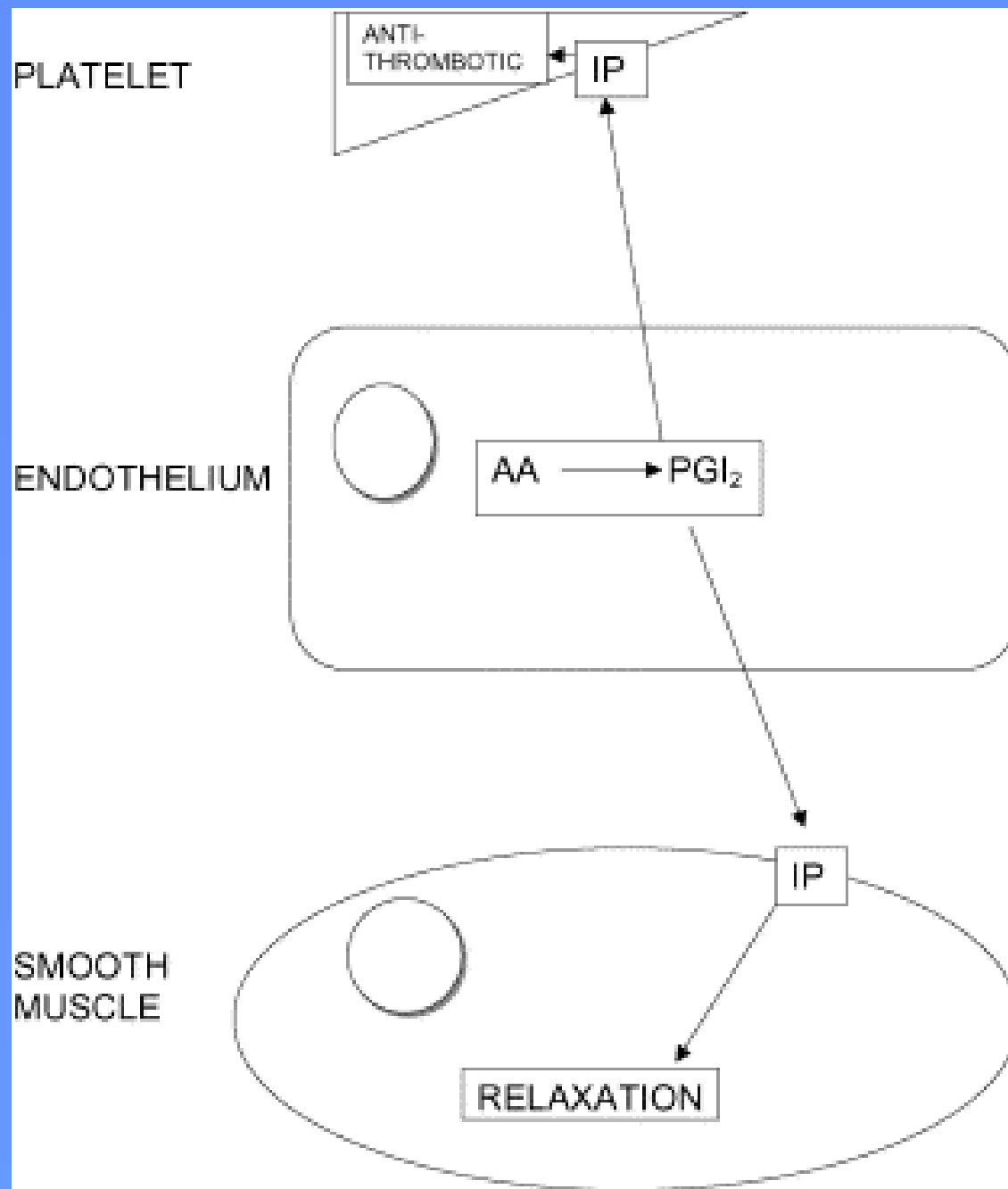
Άλλες δράσεις του NO στην κυκλοφορία

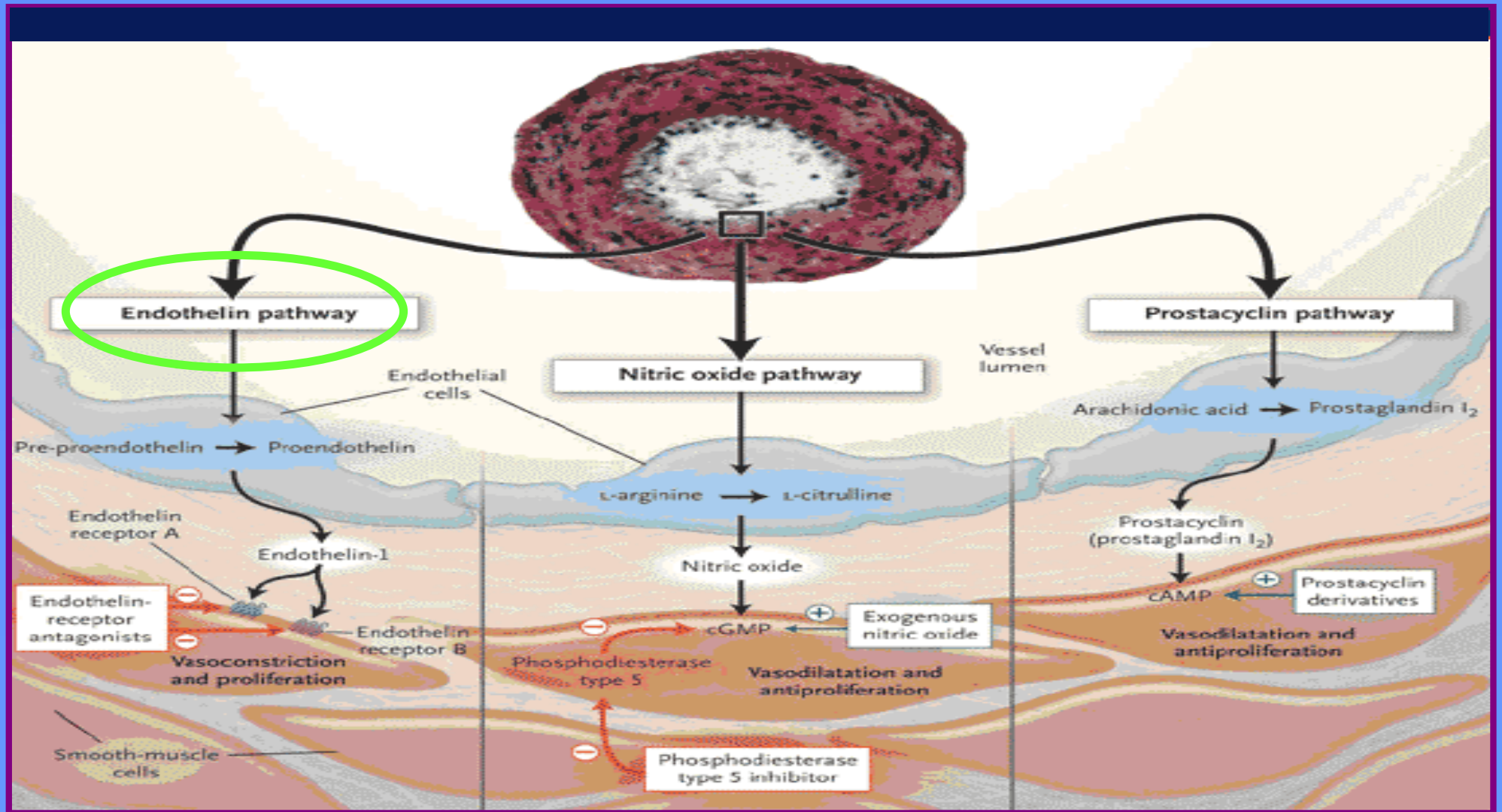
- Αντιαιμοπεταλιακή (\dashrightarrow adhesion & aggregation)
- Αναστέλει την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο
- Αναστέλει την υπερπλασία των λείων μυικών ινών

Αντι-αθηροσκληρωτική δράση



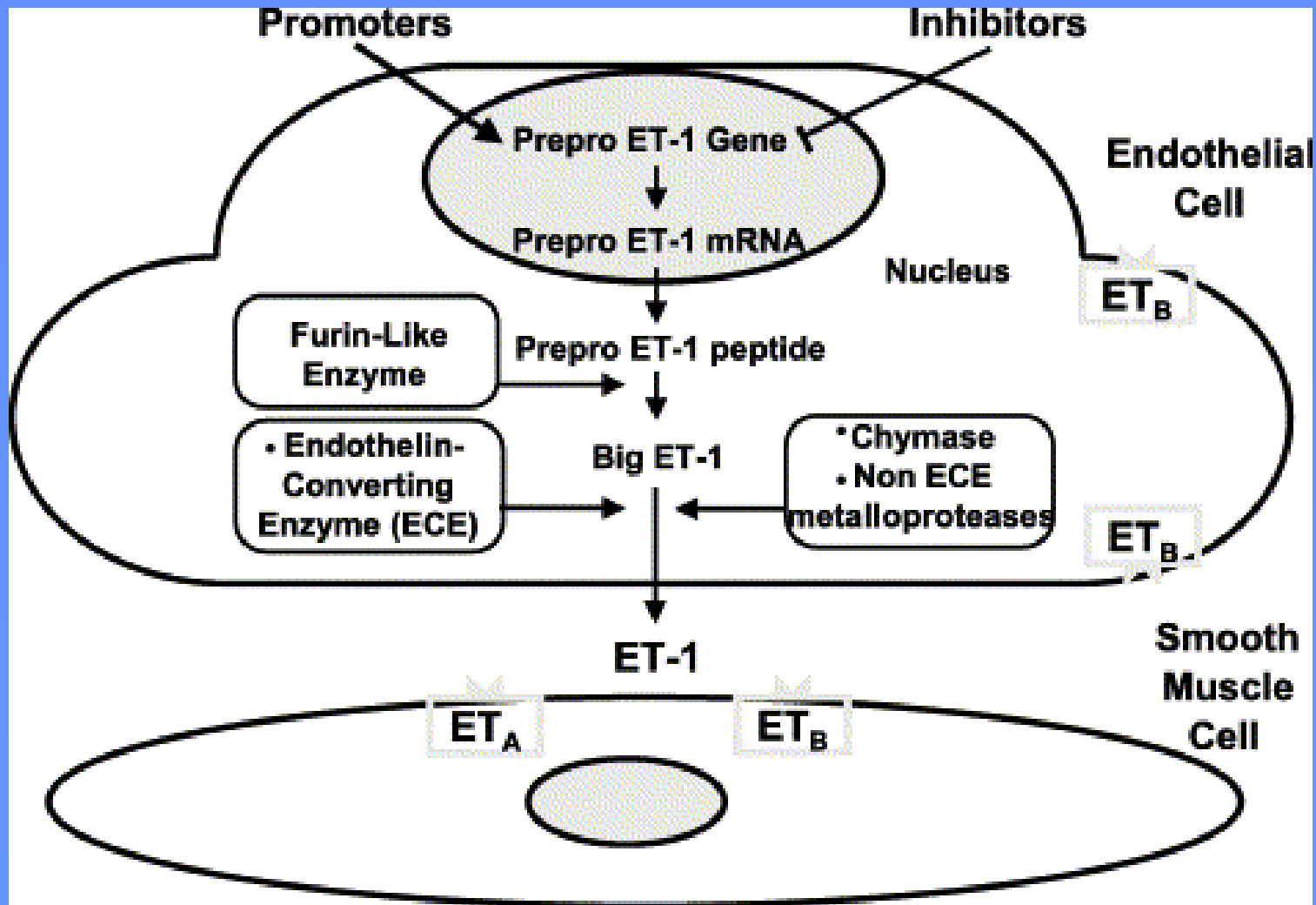






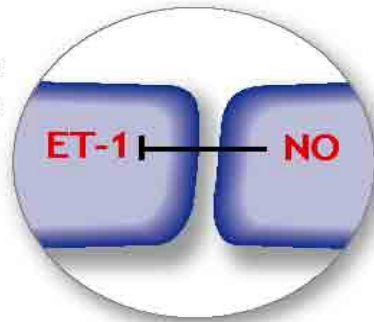
Ενδοθηλίνη

- Πολυπεπτίδιο 21 αμινοξέων
- Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς όπως στον πνεύμονα, νεφρούς, ήπαρ, και δέρμα Συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς της ενδοθηλίνης (ETA and ETB)
- Προάγει
 - Αγγειοσύσπαση
 - Φλεγμονή
 - Υπερπλασία και ίνωση (δραστικό μιτωγόνο)

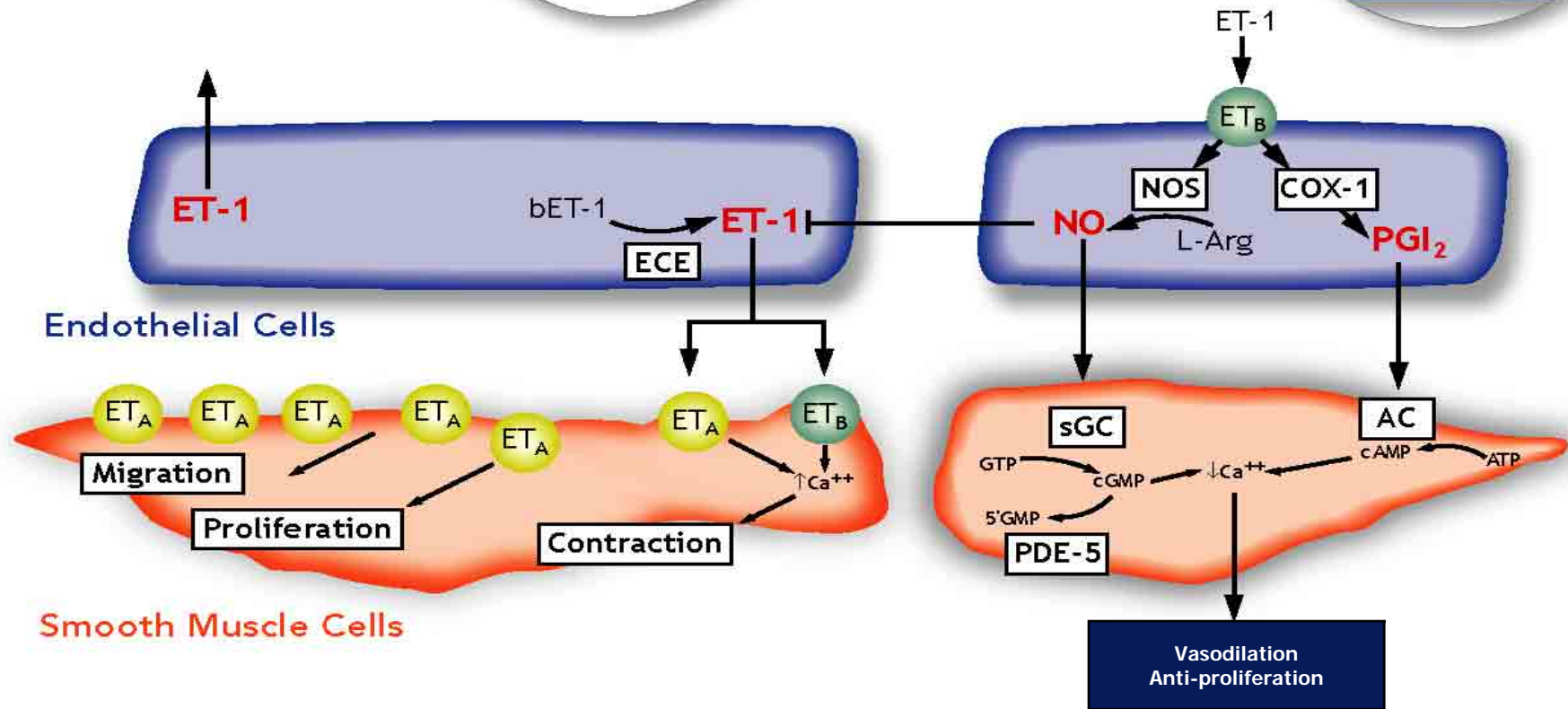
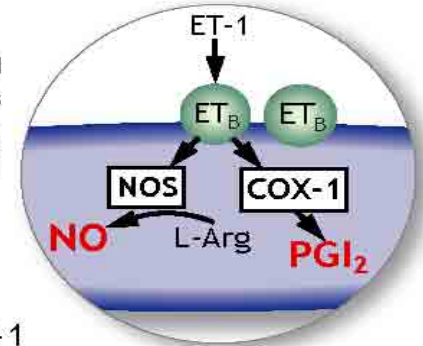


Promoters	Inhibitors
Hypoxia	Nitric oxide
Ischemia	Prostacyclin
Shear stress	Atrial natriuretic peptides
Pulsatile stretch	Estrogens
pH	
Angiotensin II	
Vasopressin	
Catecholamines	
Insulin	
LDL (oxidized), HDL	
Cytokines	
Growth factors	
Adhesion molecules	
Thrombin	

NO inhibits ET-1 production



ET-1 binding to ET_B stimulates ↑NO/PGI₂ production and clears ET-1



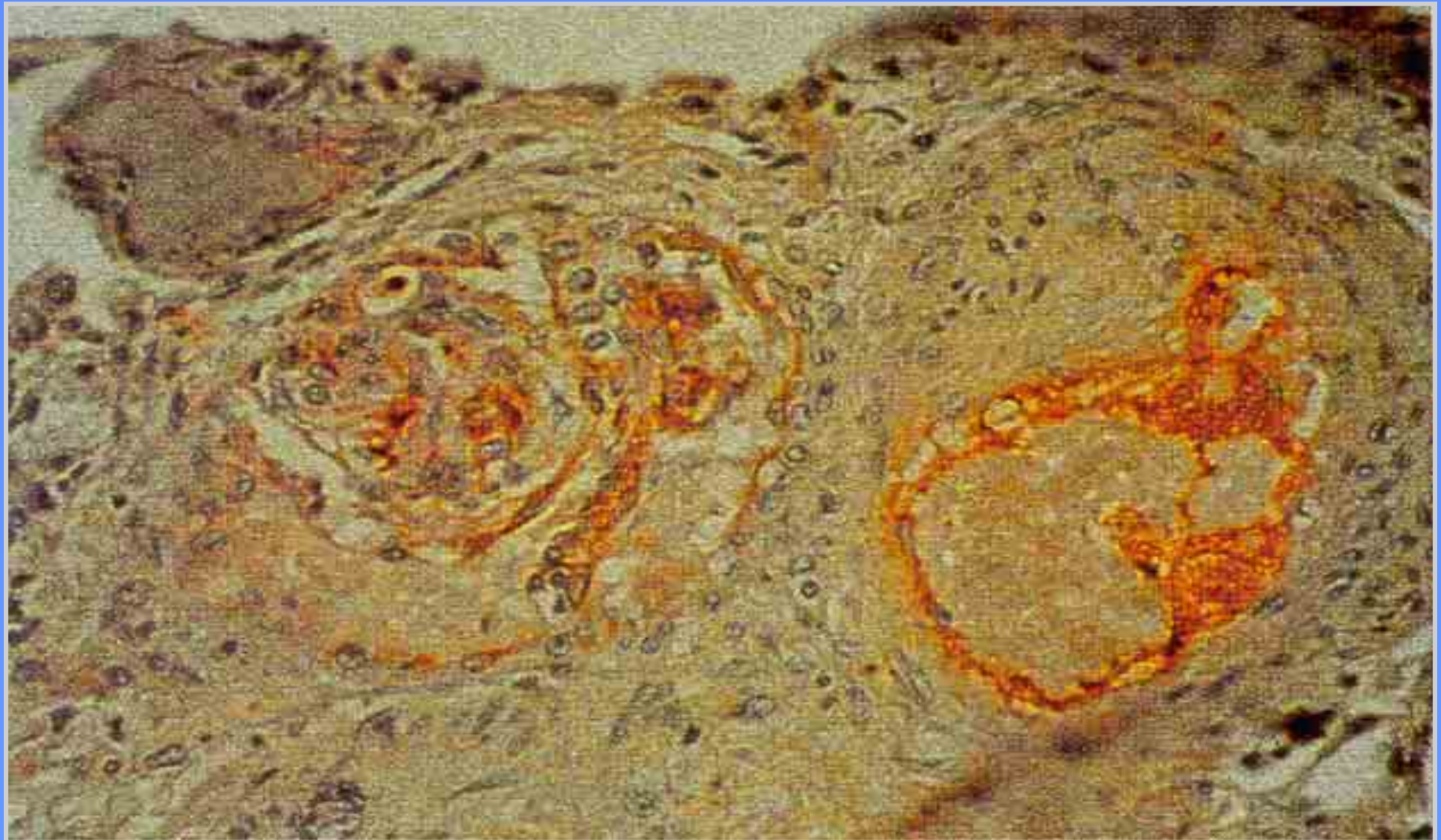
(After Arai et al, Nature 1990; Sakurai et al, Nature 1990; Masaki et al, Circulation 1991, Spieker et al. J Am Coll Cardiol. 2001; Luscher et al, Circulation 2000)

Increased Plasma Endothelin-1 in Pulmonary Hypertension: Marker or Mediator of Disease?

Duncan J. Stewart, MD; Robert D. Levy, MD; Peter Cernacek, MD; and David Langleben, MD

Annals of Internal Medicine. 1991;114:464-469.

INCREASED ET-1 PRODUCTION IN HUMAN PPH



Giaid et al, New Engl J Med 1993; 328:1732-1739

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΥ

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

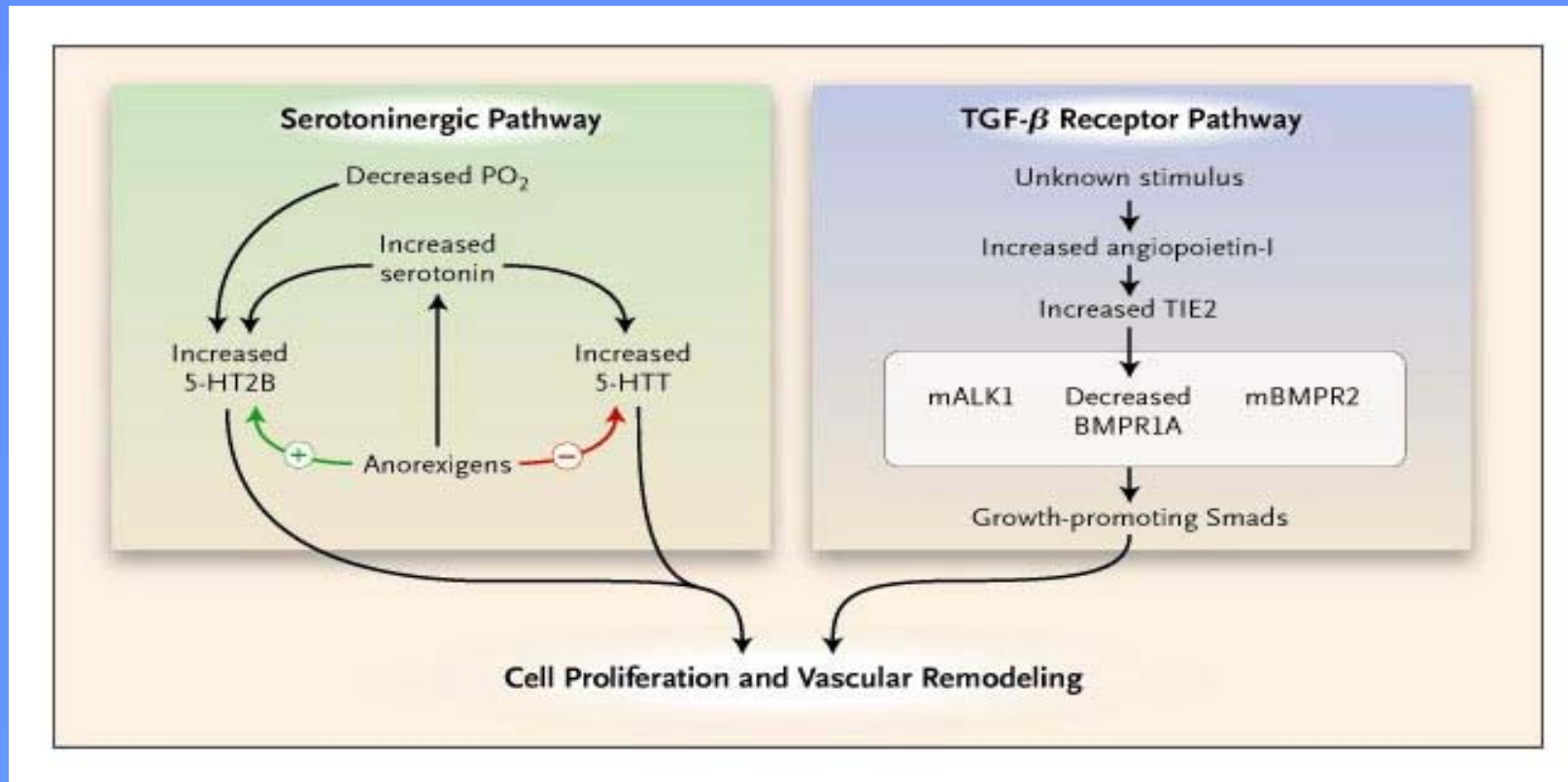
TGF- β receptor pathway

BMPR2

ALK1

Ang-1 pathway

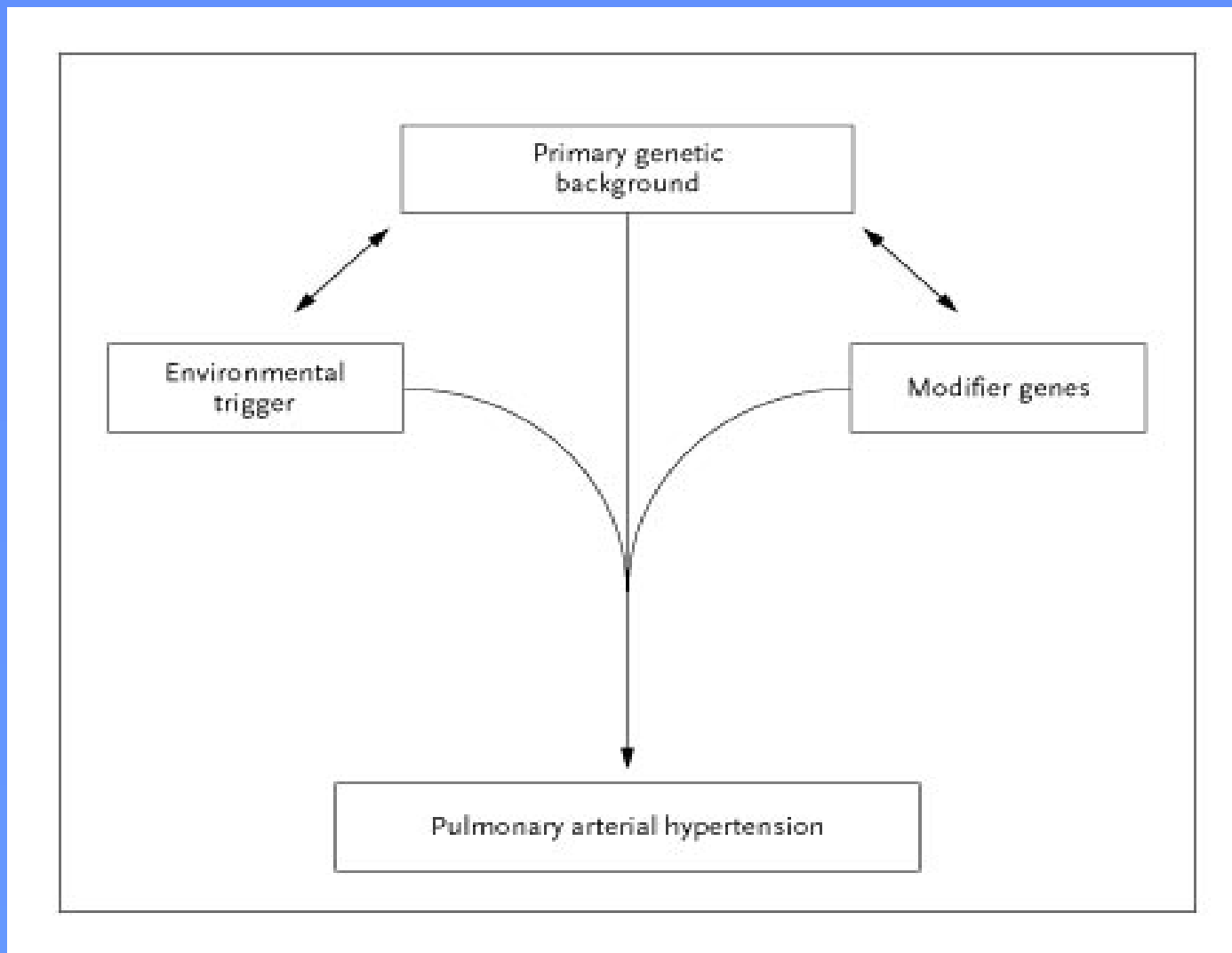
Mechanistic Pathways Promoting Pulmonary Arterial Hypertension



Farber H and Loscalzo J. N Engl J Med 2004;351:1655-1665



Multiple-Hit Hypothesis of the Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension



Farber H and Loscalzo J. N Engl J Med 2004;351:1655-1665



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Ποιά από τα κατωτέρω είναι λάθος

Η πνευμονική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία περιλαμβάνει

Αύξηση της σύνθεσης NO

Αύξηση της σύνθεσης ET-1

Μείωση της ενδοθηλιακής διαπερατότητας

Προαγωγή της ρευστότητας του αίματος

Αυξημένη σύνθεση cGMP στη λεία μυική ίνα

Μειωμένη σύνθεση cAMP στη λεία μυική ίνα

Ποιά από τα κατωτέρω είναι λάθος

- Η ET-1 συντίθεται μέσω δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης
- Οι ETB υποδοχείς του πνευμονικού ενδοθηλίου επάγουν αγγειοδιαστολή και απομακρύνουν την ET-1 από την κυκλοφορία
- Οι ETA υποδοχείς του πνευμονικού ενδοθηλίου επάγουν αγγειοσύσπασση
- Η σύνθεση ET-1 επάγεται από την υποξία και την προστακυκλίνη