



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ
ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

ΔΙΑΜΑΝΤΗΣ Μ. ΓΚΟΛΙΔΑΚΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ - ΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ
ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

ΔΙΑΜΑΝΤΗΣ Μ. ΓΚΟΛΙΔΑΚΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ - ΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

« Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Γκολιδάκη Διαμαντή: 17-6-2013

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 753^α/18-6-2013

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Πέσχος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κυτταρική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Ευαγγέλου Άγγελος, Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ανωγειανάκη Γεώργιο, Καθηγητή Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 10-7-2013

«Μελέτη της μεταβλητότητας του Καρδιακού Ρυθμού στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 818^α/7-7-2017

Ανωγειανάκης Γεώργιος	τ. Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.
Ευαγγέλου Άγγελος	ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Καλφακάκου Βασιλική	Καθηγήτρια Φυσιολογίας με έμφαση στην Περιβαλλοντική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Βεζυράκη Πατρώνα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Κουτσονικόλας Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.
Πέσχος Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κυτταρική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Ντουνούση Ευαγγελία	Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις Μεταμοσχεύσεις του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 7-7-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

*στους υπέροχους γονείς μου,
για την αγάπη, την πίστη και την επιμονή τους*

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα, Καθηγητή Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Άγγελο Ευαγγέλου για την ευκαιρία που μου έδωσε να ενασχοληθώ ερευνητικά με το πρωτότυπο ζήτημα της συμβολής του αναπνευστικού συστήματος στην μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού καθώς και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ. Γεώργιο Ανωγειανάκι, Καθηγητή Φυσιολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και κ. Δημήτριο Πέσχο, Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τη σημαντική βοήθειά τους σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής. Αισθάνομαι ιδιαίτερα τυχερός άνθρωπος που τους γνώρισα και συνεργάστηκα μαζί τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
Συνοπτική Παρουσίαση του Προβλήματος της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και των Συνοδών Καρδιακών Αρρυθμιών	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ	13
Το Φυσικοχημικό Υπόστρωμα της Λειτουργίας των Ερεθιστών Ιστών	15
• Δυναμικό Ηρεμίας της Μembrάνης	15
• Δυναμικά Διάχυσης και Δυναμικά Ισορροπίας	16
• Ηλεκτρογόνες Αντλίες Ιόντων	17
• Δυναμικά Δράσης	18
• Ιδιότητες του Δυναμικού Δράσης	18
• Παραγωγή του Δυναμικού Δράσης	19
• Τασεοελεγχόμενοι Δίαυλοι Ιόντων	21
• Διεγέρσιμα Κύτταρα: Άντληση του Na ⁺ και του K ⁺	22
Το μυοκαρδιακό κύτταρο και τα χαρακτηριστικά του	23
• Η Ηλεκτρική Δραστηριότητα των Καρδιακών Κυττάρων	24
• Ιδιότητες της Καρδιάς που Προκύπτουν από τις Ηλεκτρομηχανικές Ιδιότητες των Μυοκαρδιακών Κυττάρων	33
Ο Συντονισμός της Καρδιακής Λειτουργίας.	35
• Η Βηματοδότηση της Καρδιακής Συστολής.	35
Η Νευρική Ρύθμιση της Καρδιακής Λειτουργίας	41
• Το Ενδογενές Νευρικό Σύστημα της Καρδιάς	45
• Ο Ρυθμιστικός Μηχανισμός του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος	46
• Ο Ρυθμιστικός Μηχανισμός του Παρασυμπαθητικού Νευρικού Συστήματος	50
Αρχές Ηλεκτροκαρδιογραφίας	53
• Το Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)	53
• Η φυσική βάση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος	53
• Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές	54

• Η ηλεκτροκαρδιογραφική καμπύλη	60
• Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά επάρματα και η διάδοση της διεγέρσεως στην καρδιά.	63
• Θανατηφόρες Αρρυθμίες και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	65
• Τι Είναι η Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού (HRV ή Heart Rate Variability)	69
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ	71
Ανατομία και Φυσιολογία των Αεροφόρων Οδών	73
• Οι Αεροφόροι Οδοί	73
• Οι Κυψελίδες	83
Η ανταλλαγή των αερίων στον πνεύμονα	87
• Η ενδοπνευμονική φλεβοαρτηριακή παράκαμψη (Shunt)	89
• Ανταλλαγή των αερίων	90
• Κυψελιδικός αερισμός	90
• Αποτελέσματα των μεταβολών του κυψελιδικού αερισμού	91
• Αλληλοεξάρτηση των μεταβολών της P_{O_2} και P_{CO_2}	91
• Επίδραση των Τοπικών Μεταβολών της Σχέσης V/Q στην Ανταλλαγή των Αερίων	93
• Η Διάχυση των Αερίων στον Πνεύμονα	96
• Παράγοντες που Επηρεάζουν την Ικανότητα Διάχυσης των Αερίων	97
Η ρύθμιση της αναπνοής	99
• Ο Ρόλος των Χημειούποδοχέων	100
Νευρικοί Μηχανισμοί Ελέγχου της Αναπνοής	102
• Ανώτερα Κέντρα	102
• Εγκεφαλικό Στέλεχος	102
• Το Παρασυμπαθητικό Σύστημα	102
• Νωτιαίος Μυελός	103
• Η επίδραση της άσκησης στην αναπνοή	103
Η οξεοβασική ισορροπία	105
Οι μερικές πιέσεις του O_2 και του CO_2	108
• Η μερική πίεση ενός αερίου	108
• Η κυψελιδική μερική πίεση οξυγόνου (PA_{O_2}).	108
• Η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά της μερικής πίεσης του οξυγόνου	109
• Αίτια υποξυγοναιμίας	109
• Υποξυγοναιμία λόγω κεντρικού υποαερισμού	109
• Υποξυγοναιμία λόγω φλεβοαρτηριακής παράκαμψης (shunt)	110

• Υποξυγοναιμία λόγω ελάττωσης της σχέσης V/Q	110
• Υποξυγοναιμία λόγω διαταραχών της διάχυσης	111
• Η αρτηριακή P _{CO2}	112
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	115
Στατιστική Μεθοδολογία	117
• Ο Συντελεστής Μεταβλητότητας	117
• Η Πολλαπλή Παλινδρόμηση	120
• Ο Συντελεστής Συσχέτισης (Απλή Παλινδρόμηση)	122
• Συνδυασμός Μεθοδολογιών για την Κατανόηση των Εμπλεκόμενων Φυσιολογικών Διαδικασιών	125
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	127
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	129
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	135
ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	139
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	193
Χαρακτηριστικά της Αυτόνομης (καρδιακής) Νευροπάθειας	196
Αξιολόγηση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού	199
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Καρδιαγγειακές παθήσεις	202
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	207
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	215
SUMMARY	219
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	223

ΕΙΚΟΝΕΣ

ΕΙΚΟΝΑ	ΣΕΛΙΔΑ
Εικόνα 1: Εικόνα οπτικού μικροσκοπίου τομής μυοκαρδιακού μυός όπου σημειώνονται οι εμβόλιμοι δίσκοι	26
Εικόνα 2: Διαγραμματική απεικόνιση της δομής των μυοκαρδιακών κυττάρων και η συμβολή τους στον σχηματισμού λειτουργικού συγκύττιου	26
Εικόνα 3: Διαγραμματική απεικόνιση της θέσης λήψης κατάλληλης τομής (εικόνα 1) και δημιουργίας του μοντέλου των εμβόλιμων δίσκων (εικόνα 2)	26
Εικόνα 4: Το μυοκαρδιακό δυναμικό δράσης.	27
Εικόνα 5: Αντιπαράθεση της καμπύλης εξέλιξης του δυναμικού δράσης του μυοκαρδιακού κυττάρου με την καμπύλη ανάπτυξης ισομετρικής τάσης.	29
Εικόνα 6: Σύγκριση της διαχρονικής εξέλιξης του δυναμικού δράσης του καρδιακού και των ταυτόχρονων μεταβολών στην ηλεκτρική αγωγιμότητα (γ) της κυτταρικής μεμβράνης για τα ιόντα K^+ , Na^+ και Ca^{++} .	29
Εικόνα 7: Διάγραμμα των διαφόρων φάσεων του δυναμικού δράσης των καρδιακών κυττάρων.	29
Εικόνα 8: Διάγραμμα της λειτουργίας της αντλίας Na^+/K^+	37
Εικόνα 9: Διάγραμμα του βηματοδοτικού ιστού της καρδιάς όπου παρουσιάζονται οι χρόνοι άφιξης του βηματοδοτικού ερεθίσματος στα διάφορα τμήματά του	38
Εικόνα 10: Ο καρδιακός κύκλος.	39
Εικόνα 11: Η αυτόνομη νεύρωση της καρδιάς.	43
Εικόνα 12: Ρύθμιση του καρδιακού μυός από τα συμπαθητικό νευρικό σύστημα.	47
Εικόνα 13: Τα ηλεκτρικά ρεύματα που δημιουργούνται κατά τη λειτουργία της καρδιάς	54
Εικόνα 14: Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων κατά την λήψη των διπολικών απαγωγών	55
Εικόνα 15: Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων κατά την λήψη μονοπολικών απαγωγών.	56
Εικόνα 16: Ανυσματική παράσταση των ηλεκτρικών πεδίων της καρδιάς	57
Εικόνα 17: Η τοποθέτηση των απαγωγών κατά την τοποθέτηση των «αυξημένων» απαγωγών	57
Εικόνα 18: Η τοποθέτηση των προκάρδιων ηλεκτροδίων σε σχέση με την καρδιά	58
Εικόνα 19: Η τοποθέτηση των προκάρδιων ηλεκτροδίων στο θώρακα και στο εγκάρσιο επίπεδο (σε σχέση με την καρδιά)	58
Εικόνα 20: Η συνθήκη καθορισμού των αξόνων των διαφόρων ΗΚΓραφικών απαγωγών	59
Εικόνα 21: Η εφαρμογή των νόμων του Kirchoff στο ΗΚΓ	60
Εικόνα 22: Τυπική ΗΚΓραφική καμπύλη.	62

Εικόνα 23: Φυσιολογικές παραλλαγές του συμπλέγματος QRS	63
Εικόνα 24: Παράμεση τομή σε μαγνητική τομογραφία της κεφαλής και του τραχήλου με το στόμα κλειστό αναπνέοντας από τη μύτη.	73
Εικόνα 25. Οι τμηματικοί βρόγχοι στην κατά μέτωπο όψη (Α) και τις πλάγιες όψεις από το δεξιά (Β) και από τα αριστερά (Γ)	75
Εικόνα 26. Βρογχοπνευμονικά τμήματα των πνευμόνων	76
Εικόνα 27. Α. Η τελική αναπνευστική μονάδα. Β. Πνευμονικό λόβιο	77
Εικόνα 28: Η εξέλιξη της δομής των αεραγωγών μέχρι τα τελικά βρογχιόλια	78
Εικόνα 29: Ιστολογικές τομές πνευμόνων μικρών παιδιών που αναδεικνύουν τον λεμφικό ιστό των βρόγχων	80
Εικόνα 30 (α, β, γ): Εγκάρσια ιστολογική τομή της τραχείας.	81
Εικόνα 31: Ενδοπνευμονικός βρόγχος	82
Εικόνα 32: Βρογχιόλιο	82
Εικόνα 33: Αναπνευστικό βρογχιόλιο.	83
Εικόνα 34: Κυψελιδικό (μεσοκυψελιδικό) τοίχωμα	83
Εικόνα 35. Κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη.	84
Εικόνα 36: Μικροφωτογραφία (ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης) πόρων του Kohn.	86
Εικόνα 37. Συσχέτιση των μεταβολών του O ₂ και του CO ₂	93
Εικόνα 38. Σχέσεις V/Q.	94
Εικόνα 39. Διάγραμμα της επίδρασης των τοπικών διαταραχών στη σχέση V/Q.	95
Εικόνα 40. Η ρύθμιση της αναπνοής.	99
Εικόνα 41. Σχέση μεταξύ αερισμού και αρτηριακού Pco ₂	100
Εικόνα 42. Σχέση μεταξύ του αερισμού και της Pao ₂	101

ΠΙΝΑΚΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ	ΣΕΛΙΔΑ
Πίνακας 1: μελέτες συνοσηρότητας της ΧΑΠ και των καρδιαγγειακών παθήσεων	6
Πίνακας 2: Ηλεκτρικά χαρακτηριστικά της διάδοσης του ερεθίσματος στην καρδιά	40
Πίνακας 3: Αισθητική Νεύρωση των Βρόγχων	79
Πίνακας 4: Συντελεστής Συσχέτισης του PEARSON r (Κρίσιμες τιμές)	124
Πίνακας 5: Σύνολο των καταγραφών	137
Πίνακας 6.α: Συγκεντρώσεις HCO ₃ ⁻ και PaCO ₂ στο αίμα	141
Πίνακας 6.β: Συσχετίσεις μεταξύ HCO ₃ ⁻ , PaCO ₂ στο αίμα και QTd, CVRR	142
Πίνακας 7.α: Τελικός (επεξεργασμένος) πίνακας των στοιχείων που χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ αερίων του αίματος και CVRR	143
Πίνακας 7.β: Μέσος όρος, τυπική απόκλιση και συντελεστής μεταβλητότητας των στοιχείων του πίνακα 7	145
Πίνακας 7.γ: Συσχετίσεις μεταξύ Φύλου, FVC, FEV ₁ , pH, PaCO ₂ στο αίμα και CVRR	145
Πίνακας 8.α: Στατιστικά χαρακτηριστικά Ηλικιών	146
Πίνακας 8.β: Πολλαπλή παλινδρόμηση (Multiple regression). Επιλογή μεταβλητών (Variable selection) – κλιμακωτή μέθοδος (stepwise method): Περίληψη μοντέλου (Model Summary)	146
Πίνακας 8.γ: Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA)	146
Πίνακας 8.δ: Συντελεστές	146
Πίνακας 8.ε: Εξαιρούμενες Μεταβλητές	147
Πίνακας 8.στ: Περιγραφική Στατιστική δειγμάτων (αρρένων / θηλέων) για CVRR	147
Πίνακας 8.ζ: t-test for Equality of Means	147
Πίνακας 9.α: Περιγραφική Στατιστική συνολικών δειγμάτων (αρρένων / θηλέων) για τις επιλεγμένες παραμέτρους (ανεξάρτητες ή εξαρτημένη [CVRR])	148
Πίνακας 9.β: Spearman's «rho» Correlations - Bivariate	148
Πίνακας 9.γ: Multivariate analysis	149
Πίνακας 10α: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Θήλεα άτομα	151
Πίνακας 10β: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Θήλεα άτομα. Περιγραφική Στατιστική	152
Πίνακας 10γ: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Θήλεα άτομα. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	152
Πίνακας 11α: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Άρρενα άτομα	154
Πίνακας 11β: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Άρρενα άτομα. Περιγραφική Στατιστική	155
Πίνακας 11γ: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Άρρενα άτομα. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	155
Πίνακας 12α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FVC	157

Πίνακας 12β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FVC. Περιγραφική Στατιστική	158
Πίνακας 12γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FVC. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	158
Πίνακας 13α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FVC	160
Πίνακας 13β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FVC. Περιγραφική Στατιστική	161
Πίνακας 13γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FVC. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	161
Πίνακας 14α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FEV1	163
Πίνακας 14β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FEV1. Περιγραφική Στατιστική	164
Πίνακας 14γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FEV1. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	164
Πίνακας 15α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FEV1	166
Πίνακας 15β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FEV1. Περιγραφική Στατιστική	166
Πίνακας 15γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FEV1. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	167
Πίνακας 16α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό pH	169
Πίνακας 16β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό pH. Περιγραφική Στατιστική	170
Πίνακας 16γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό pH. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	170
Πίνακας 17α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό pH	172
Πίνακας 17β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό pH. Περιγραφική Στατιστική	173
Πίνακας 17γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό pH. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	173
Πίνακας 18α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή p O ₂	175
Πίνακας 18β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή p O ₂ . Περιγραφική Στατιστική	176
Πίνακας 18γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή p O ₂ . Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	176
Πίνακας 19α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή p O ₂	178
Πίνακας 19β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή p O ₂ . Περιγραφική Στατιστική	179
Πίνακας 19γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή p O ₂ . Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	179
Πίνακας 20α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή pCO ₂	180
Πίνακας 20β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή pCO ₂ . Περιγραφική Στατιστική	181
Πίνακας 20γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή pCO ₂ . Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	181
Πίνακας 21α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή pCO ₂	183
Πίνακας 21β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή pCO ₂ . Περιγραφική Στατιστική	184
Πίνακας 21γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή pCO ₂ . Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	184

Πίνακας 22α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό CVRR	186
Πίνακας 22β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό CVRR. Περιγραφική Στατιστική	187
Πίνακας 22γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό CVRR. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	187
Πίνακας 23α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό CVRR	189
Πίνακας 23β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό CVRR. Περιγραφική Στατιστική	190
Πίνακας 23γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό CVRR. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων	190
Πίνακας 24: Ποικιλία των διαφόρων τρόπων προσδιορισμού της HRV στο πεδίο του χρόνου	201
Πίνακας 25 α: Ομοιότητες μεταξύ των ομάδων ασθενών με χαμηλές τιμές και των ομάδων ασθενών με υψηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών	213
Πίνακας 25 β: Ομοιότητες μεταξύ των ομάδων ασθενών με χαμηλές τιμές και των ομάδων ασθενών με υψηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών	213

ΠΛΑΙΣΙΑ ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ

ΠΛΑΙΣΙΟ	ΣΕΛΙΔΑ
Πλαίσιο 1: Χαρακτηριστικά ομάδων ασθενών με υψηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών	209
Πλαίσιο 2: Χαρακτηριστικά ομάδων ασθενών με χαμηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών	211

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Εδώ και 35 χρόνια [19] είναι γνωστό ότι οι καρδιοπνευμονικές διαταραχές συνυπάρχουν με, και συνεισφέρουν, στη νοσηρότητα και θνητότητα της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ ή Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD). Διάφορες νοσηρότητες έχουν τους ίδιους ή παρόμοιους αιτιολογικούς παράγοντες με την ΧΑΠ. Ανάμεσα σε αυτές συγκαταλέγονται χρόνιες παθήσεις και συμπεριφορές όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και, ιδίως, το κάπνισμα. Οι αιτιολογικοί αυτοί παράγοντες εμφανίζουν παρόμοιες παθοφυσιολογικές εξελίξεις, ανάμεσά τους τη χρόνια φλεγμονή και τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών [71], γεγονός που εξηγεί τη συχνή συνύπαρξη των δύο καταστάσεων.

Παραδείγματα νοσηρότητας και θνητότητας της ΧΑΠ που επιπλέκονται από συνοσηρότητες είναι η συμφορητική καρδιοπάθεια (που κυμαίνεται μεταξύ 20-30% και η συνύπαρξη της οποίας συνήθως υποεκτιμάται λόγω ομοιότητας των συμπτωμάτων όπως είναι η δύσπνοια και ο βήχας) και οι καρδιακές μεταβολές [39] που διαπιστώνονται στο 64% των ασθενών με ΧΑΠ.

Παρατηρήθηκε ακόμη ότι σε ποσοστό 63%, οι ασθενείς δεν είχαν επίγνωση των καρδιακών επιπλοκών της ΧΑΠ τους ή ότι ήταν εκτεθειμένοι σε καρδιαγγειακό κίνδυνο, άλλον, πέραν από το κάπνισμα. Στο φάσμα των καρδιαγγειακών παθήσεων περιλαμβάνεται η δεξιά κοιλιακή ανεπάρκεια, ΔΚΑ, η πνευμονική υπέρταση, ΠΥ, και οι αρρυθμίες).

Πέρα όμως από το γεγονός ότι η καρδιαγγειακή νόσος, στις διάφορες μορφές της, (δεξιά κοιλιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση, αρρυθμίες) συμβάλλει σημαντικά στην νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της ΧΑΠ [62], οι σύγχρονες μελέτες [47, 75] έχουν δείξει ότι ο περιορισμός της ροής του αέρα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ως εκ τούτου, μπορεί να θεωρηθεί ότι υπάρχει μια «συνεισφορά της ΧΑΠ» στην καρδιακή νόσο, κάτι που επίσης προκύπτει από το συνεχώς διευρυνόμενο σύνολο των

στοιχείων που «θέλουν» τη ΧΑΠ να έχει σημαντικές συστημικές συνέπειες, πέρα από την αυστηρά επιστημονική της θεώρηση ως μιας ασθένειας των πνευμόνων.

Όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα στο σχετικό κεφάλαιο της Εισαγωγής (Συνοπτική Παρουσίαση του Προβλήματος της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και των Συνοδών Καρδιακών Αρρυθμιών) η ΧΑΠ, είναι μία χρόνια, μόνιμη και μη αναστρέψιμη πάθηση των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από την απόφραξη των αεραγωγών, δηλαδή των βρόγχων, που έχει δύο συνιστώσες: την στένωση ή απόφραξη των βρόγχων (λόγω υπερβολικής παραγωγής βλέννας και οιδήματος του βλεννογόνου) και την ελάττωση του λόγου της επιφάνειας ανταλλαγής των αερίων ως προς τον όγκο του αέρα που περιέχουν οι πνεύμονες με αποτέλεσμα ο ασθενής να μην μπορεί να προσλάβει το οξυγόνο που χρειάζεται.

Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στις καρδιαγγειακές παθήσεις και ειδικότερα στην επίπτωση της ΧΑΠ στις διαταραχές του διαστήματος RR της ηλεκτροκαρδιογραφικής καμπύλης ώστε να διερευνηθεί της σχέση μεταξύ της ΧΑΠ και των καρδιακών αρρυθμιών.

Η συλλογή των δεδομένων που αποτέλεσαν τη βάση της παρούσας διατριβής ξεκίνησε το 2010 στο εργαστήριο της Πειραματικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και ολοκληρώθηκε το 2014. Ακολούθησε η επεξεργασία καθώς και η ενδελεχής στατιστική ανάλυσή τους. Καταθέτοντάς την θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ Δημήτριο Πέσχο, αναπληρωτή καθηγητή Φυσιολογίας του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τον Δρ Άγγελο Ευαγγέλου, ιατρό παθολόγο, καθηγητή Φυσιολογίας του ίδιου εργαστηρίου με τον επιβλέποντα, που συντόνισε την μελέτη και τον Δρ Γιώργο Ανωγειανάκι, ιατρό, καθηγητή Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, οι οποίοι συναποτέλεσαν την τριμελή επιτροπή επίβλεψης της διατριβής μου. Θα ήθελα να κάνω μια ιδιαίτερη μνεία της συνεισφοράς του Δρ. Γιώργου Ανωγειανάκι που μου έδωσε πρωτότυπες και ισχυρές ιδέες στην πορεία της εργασίας, αλλά και με βοήθησε στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων και την ερμηνεία των κλινικών αποτελεσμάτων. Θεωρώ ότι με την βοήθεια των ανωτέρω επιστημόνων το έργο της

διατριβής μου απέκτησε όλα τα κρίσιμα χαρακτηριστικά μιας ποιοτικής και ρηξικέλευθης ερευνητικής μελέτης¹ που αναδεικνύει αξιόλογες συσχετίσεις των φαινομένων στα οποία εστίασα. Εύχομαι τα δεδομένα και οι επισημάνσεις των σχέσεων τους να αποτελέσουν μια ουσιαστική συνεισφορά στην πρόοδο της επιστημονικής αλήθειας.

¹ Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι πρόσφατα (αν και ιδιαίτερα σπάνιες) εμφανίστηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία μελέτες που καταφεύγουν σε «μη συμβατικές» μεθόδους ανάλυσης κλινικών δεδομένων της ΧΑΠ, σε μία προσπάθεια κατανόησης των διασυνδέσεων μεταξύ των πολλαπλών φυσιολογικών μηχανισμών που υφίστανται τις επιδράσεις της ΧΑΠ. Μία αξιοσημείωτη τέτοια προσπάθεια (Bernardo AF, Vanderlei LC, Garner DM. HRV Analysis: Clinical and Diagnostic Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int Sch Res Notices*. 2014 Jul 15;2014:673232. doi: 10.1155/2014/673232. eCollection 2014) π.χ., καταφεύγει στη Θεωρία του Χάους για να ανιχνεύσει τέτοιες διασυνδέσεις. Σε αντίθεση, η δική μας μεθοδολογία, βασίστηκε στην μεθοδική ανάλυση των συσχετισμών κλασσικών δεικτών της φυσιολογικής λειτουργίας και την ανίχνευση τυχόν συσχετισμών. Μελλοντικές προσπάθειες θα μπορούσαν να βασίζονται στη χρήση νευρωνικών δικτύων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συνοπτική Παρουσίαση του Προβλήματος της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και των Συνοδών Καρδιακών Αρρυθμιών

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ ή Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD), είναι μία χρόνια, μόνιμη και μη αναστρέψιμη πάθηση των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από την απόφραξη των αεραγωγών, δηλαδή των βρόγχων. Στην ουσία πρόκειται για δύο νοσήματα: Αφενός μεν τη *χρόνια βρογχίτιδα*, η οποία χαρακτηρίζεται από υπερβολική παραγωγή βλέννας και οίδημα του βλεννογόνου και η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη στένωση των βρόγχων, την πρόκληση βήχα, την παραγωγή πτυέλων και τις συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού και αφετέρου το *πνευμονικό εμφύσημα* που καταστρέφει τις κυψελίδες με αποτέλεσμα να μειώνεται ο λόγος της επιφάνειας ανταλλαγής των αερίων ως προς τον όγκο του αέρα που περιέχουν οι πνεύμονες με αποτέλεσμα ο ασθενής να μην μπορεί να προσλάβει το οξυγόνο που χρειάζεται.

Σήμερα είναι γνωστό ότι η ΧΑΠ συνοδεύεται από συνοσηρότητες, που καταχωρούνται σε πέντε ενότητες:

1. χαμηλής εντάσεως, διάχυτη φλεγμονή,
2. καρδιαγγειακές παθήσεις,
3. μεταβολικές διαταραχές,
4. καχεξία και
5. ψυχολογικές διαταραχές.

Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στις καρδιαγγειακές παθήσεις και ειδικότερα στην επίπτωση της ΧΑΠ στις διαταραχές του διαστήματος RR της ηλεκτροκαρδιογραφικής καμπύλης. Η σημασία της επικέντρωσης στις επιπτώσεις της ΧΑΠ επί των καρδιαγγειακών παθήσεων προκύπτει εύκολα από τον Πίνακα 1 ο οποίος συνοψίζει τη σχέση της ΧΑΠ με τις συνοσηρότητες της.

Πίνακας 1: μελέτες συνοσηρότητας της ΧΑΠ και των καρδιαγγειακών παθήσεων				
	Hole και συν., 1996 [60]	Ebi-Kryston, 1988 [31]	Schunneeman και συν., 2000 [100]	Persson και συν., 1986 [88]
μέγεθος δείγματος	15411	17717	1195	1492
παρακολούθηση	15 έτη	10 έτη	28 έτη	12 έτη
μέση ηλικία	15	10	29	12
πνευμονική λειτουργία	FEV1 73-113%	FEV1<65%	FEV1 80%-114%	PEFR 123-545 l/min
σχέση	αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 1.56	η χρόνια απόχρεμψη συνδέεται με αύξηση της θνητότητας από καρδιαγγειακά, αλλά όχι μετά διόρθωση ως προς FEV1	αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 2.11	αντιστρόφως ανάλογη με τον κίνδυνο θανάτου από έμφραγμα
διόρθωση ως προς	ηλικία, κάπνισμα, χοληστερόλη ορού, BMI, κοινωνική τάξη	ηλικία, κάπνισμα, βαθμός επάγγελμα, αρτηριακή πίεση, αντιυπερτασικά, χοληστερόλη, διαβήτης, ΗΚΓ.	Ηλικία, κάπνισμα, BP, BMI, μορφωτικό επίπεδο, ιστορικό ισχαιμίας	Ηλικία, ύψος, BMI, λόγος μέσης/ισχίου, δυσμορφία θώρακος, πνευμονοπάθεια, κάπνισμα, επίπεδα λιπιδίων, BP, διαβήτης, φυσική δραστηριότητα

Στις προηγμένες χώρες, η ΧΑΠ οφείλεται κυρίως (80-90%) στο κάπνισμα ενώ άλλες αιτίες όπως π.χ., ο καπνός από καύση βιομάζας, τα καυσαέρια των αυτοκινήτων, οι σκόνης και οι εκπομπές πτητικών χημικών ουσιών, επίσης αποτελούν αναγνωρισμένους αιτιολογικούς παράγοντες. Στην προχωρημένη της μορφή, η ΧΑΠ καταστρέφει την ποιότητα ζωής των αρρώστων, τους καθλώνει στην αναπηρική καρέκλα λόγω της αναπνευστικής τους ανεπάρκειας και τους οδηγεί συνεχώς στα Νοσοκομεία. Παράλληλα, αναδεικνύεται σε ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας του 21^{ου} αιώνα καθώς είναι η 4η αιτία θανάτου και νοσηρότητας στις ΗΠΑ [124], όπου προβλέπεται να ταξινομηθεί ως η 3η αιτία νοσηρότητας - θνησιμότητας έως το 2020 [123]. Ταυτόχρονα, στις ΗΠΑ, πάντα, ξοδεύονται 24 δις. δολάρια ετησίως σε φάρμακα, νοσηλείες και για την όλη αντιμετώπιση της νόσου. Ο επιπολασμός της Χ.Α.Π. στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως υπολογίζεται περίπου στο 10% σε ενήλικες άνω των 40 ετών [54] με διακυμάνσεις από χώρα σε χώρα

επιδρώντας σημαντικά στο κόστος υγειονομικής περίθαλψης της νόσου το οποίο είναι σημαντικά υψηλό [112] και προκαλώντας σημαντικές επιβαρύνσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών [37]. Είναι χαρακτηριστικό ότι περισσότεροι από τους μισούς πάσχοντες από ΧΑΠ δεν το γνωρίζουν, καθώς η νόσος υποδιαγνώσκεται [87].

Η κύρια αιτία της ΧΑΠ είναι το κάπνισμα [26, 87]. Στη χώρα μας, σύμφωνα με την ομάδα ΧΑΠ της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας ο επιπολασμός της νόσου είναι της τάξης του 8,4% των ενήλικων καπνιστών [34, 116]. Αυτό σημαίνει ότι περίπου 600.000 Έλληνες νοσούν από ΧΑΠ [33, 45, 52, 116]. Είναι ενδεικτικό ότι το 56% από αυτούς δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν, ενώ οι μισοί από τους πάσχοντες συνεχίζουν να καπνίζουν. Οι άνδρες πάσχοντες είναι 2,5 φορές περισσότεροι από τις γυναίκες (11,6% έναντι 4,8% των ενήλικων καπνιστών) ενώ ο ανδρικός αγροτικός πληθυσμός καπνίζει 2 φορές περισσότερα τσιγάρα από ότι ο αστικός [116] με αποτέλεσμα ο αγροτικός πληθυσμός να πάσχει από ΧΑΠ περισσότερο από ότι ο αστικός (Αθήνα: 6%, αστικά κέντρα πλην Αθήνας: 10,1%, αγροτικές περιοχές: 15,1%).

Το γεγονός ότι η ΧΑΠ είναι ένα από τα μεγαλύτερα σύγχρονα προβλήματα υγείας και η μόνη, ίσως, ραγδαία αυξανόμενη (αναβάθμιση από 4^η σε 3^η εντός μίας 30ετίας) αιτία θανάτου και νοσηρότητας στις ΗΠΑ, έχει ιδιαίτερη σημασία για την καρδιολογία καθώς οι υπερκοιλιακές και οι κοιλιακές αρρυθμίες, όπως και διαταραχές της αγωγιμότητας είναι φυσιοπαθολογικές καταστάσεις που παρατηρούνται συχνά στη ΧΑΠ. Παρά την προφανή σημασία του, η διερεύνηση του συγκεκριμένου φαινομένου δεν ήταν, μέχρι σήμερα, ιδιαίτερα εντατική ενώ η αντιμετώπισή του, σε κλινικό επίπεδο, ήταν και είναι, κατά το μάλλον ή ήττον, συμπτωματική.

Βάση για την μέχρι σήμερα, συμπτωματική κυρίως, αντιμετώπιση των αρρυθμιών στην ΧΑΠ αποτελεί η αντίληψη ότι η μικροσκοπική ανατομία (ιστολογία) της καρδιάς, αλλά και η φυσιολογική συμπεριφορά των επιμέρους κυττάρων που την αποτελούν, είναι ετερογενής με αποτέλεσμα οι τυχόν αρρυθμίες να είναι αποτέλεσμα τοπικών αποκλίσεων από την φυσιολογική λειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω της υποξαιμίας, της υπερκαπνίας και των συνοδών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Υπάρχει επίσης η αντίληψη πως (με δεδομένο το ότι η αυτόνομη

νεύρωση της καρδιάς είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη βηματοδότησή της, αλλά και καθώς το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα δεν κατανέμονται ομοιόμορφα στο μυοκάρδιο), οι αρρυθμίες που συνοδεύουν τη ΧΑΠ, μπορεί να οφείλονται στην «αυτόνομη νευροπάθεια» που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ.

Ειδικότερα:

Η υποξαιμία και η αναπνευστική οξέωση έχουν ενοχοποιηθεί ως βασικό αίτιο των τυχόν καρδιακών αρρυθμιών επί ασθενών με ΧΑΠ [51, 104]. Την τελευταία 20ετία θεωρείται ότι οι μηχανισμοί, με τους οποίους η υποξαιμία και η αναπνευστική οξέωση προκαλούν ή επιτείνουν τις αρρυθμίες αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση των κατεχολαμινών. Πράγματι, οι κατεχολαμίνες αυξάνονται στους υπερκαπνικούς, υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ), ιδιαίτερα όταν η υπερκαπνία και η υποξαιμία συνοδεύονται από κατακράτηση υγρών και περιφερικό οίδημα [7]. Καθώς η καρδιακή παροχή επί ΧΑΠ παραμένει φυσιολογική ενώ οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα (λόγω της αγγειοδιασταλτικής δράσεως της υπερκαπνίας), πιστεύεται ότι η επακόλουθος χαμηλή αρτηριακή πίεση δρα μέσω νευροορμονικών μηχανισμών για την κατακράτηση νερού και ηλεκτρολυτών στους πάσχοντες από ΧΑΠ ενώ η χαμηλή αρτηριακή πίεση που οφείλεται στην αγγειοδιασταλτική δράση της υπερκαπνίας ευθύνεται για την αύξηση της συγκέντρωσης της νορεπινεφρίνης στο αίμα. Έτσι, η ενεργοποίηση του συστήματος των κατεχολαμινών πιθανολογείται ότι συνεισφέρει στην εμφάνιση αρρυθμιών στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Επίσης, οι (εισπνεόμενοι) β2-διεγέρτες αποτελούν κύρια φάρμακα στη θεραπευτική της ΧΑΠ. Ωστόσο, δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν την αύξηση του καρδιακού ρυθμού και να επάγουν καρδιακές αρρυθμίες, κυρίως μέσω μη εκλεκτικής β-διεγέρσεως [48, 96]. Ειδικά η σαλβουταμόλη, που αποτελεί φάρμακο εκλογής στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ, μειώνει τη διάρκεια του κολπικού κύκλου και το χρόνο που χρειάζεται ο φλεβόκομβος πριν διεγερθεί ξανά (χρόνος αποκαταστάσεως), ενώ αυξάνει την ταχύτητα της κολποκοιλιακής αγωγής και ελαττώνει την διάρκεια της ανερέθιστης περιόδου του μυοκαρδίου και των κυττάρων του φλεβόκομβου. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι οι βήτα-αγωνιστές προκαλούν αρρυθμίες, όπως κολπική

ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, συγκοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, ανακοπή και αιφνίδιο θάνατο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χορήγηση μιας δόσεως εισπνεόμενου β2-διεγέρτη συνεπάγεται την αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 9 ώσεις/min σε περιπτώσεις άσθματος, ενώ η χορήγηση παρατεταμένης δράσεως β2-διεγερτών (LABA), όπως η σαλμετρόλη ή η φορμοτερόλη, προκαλεί την αύξηση των κολπικών ταχυκαρδιών, όχι όμως την αύξηση της μέσης καρδιακής συχνότητας [29, 57].

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ΧΑΠ και των καρδιακών αρρυθμιών και ειδικότερα των τυχόν επιπτώσεων και των σχέσεων που υφίστανται μεταξύ της ΧΑΠ και της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV ή heart rate variability)

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Το Φυσικοχημικό Υπόστρωμα της Λειτουργίας των Ερεθιστών Ιστών²

Δυναμικό Ηρεμίας της Μembrάνης

Ηλεκτρικές καταγραφές από τους ερεθιστούς ιστούς (κυρίως από νευρικά κύτταρα – νευρώνες – αλλά και από μυϊκά και μυοκαρδιακά κύτταρα) δείχνουν ότι υπάρχει μια διαφορά δυναμικού περίπου 70 mV μεταξύ των δύο πλευρών της κυτταρικής μεμβράνης με το εσωτερικό να είναι αρνητικό σε σχέση με το εξωτερικό. Για το λόγο αυτό λέμε ότι το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης είναι -70 mV. Αυτή η διαφορά δυναμικού μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η κυτταρική μεμβράνη διαχωρίζει δύο διαλύματα με διαφορετικές συγκεντρώσεις ιόντων και δεν είναι εξίσου διαπερατή σε όλα τα ιόντα που εμπλέκονται. Ως αποτέλεσμα, δημιουργείται ένα δυναμικό διάχυσης διαμέσου της μεμβράνης. Τόσο για ιστορικούς λόγους (ο μηχανισμός του δυναμικού δράσης αναλύθηκε πρώτα στον νευράξονα του καλαμαριού *Loligo* το 1953 ενώ αντίστοιχες μελέτες για τον γραμμωτό και τον καρδιακό μυ δεν έγιναν μέχρι το 1970), όσο και για λόγους ευκρίνειας (τα μοντέλα του δυναμικού δράσης που χρησιμοποιούνται για όλα τα ερεθιστά κύτταρα στηρίζονται κατά κύριο λόγο στην περιγραφή του δυναμικού δράσης στον νευράξονα του *Loligo*), το παρόν κεφάλαιο θα περιγράψει τη λειτουργία των ερεθιστών ιστών με βάση εκείνη του νευρικού κυττάρου [2, 12, 59]. Σε επόμενο κεφάλαιο η περιγραφή αυτή θα επεκταθεί στα κύτταρα του μυοκαρδίου.

² Το κεφάλαιο για «Το Φυσικοχημικό Υπόστρωμα της Λειτουργίας των Ερεθιστών Ιστών» βασίζεται, όσον αφορά στις ενότητες «Δυναμικό Ηρεμίας της Μembrάνης», «Δυναμικά Διάχυσης και Δυναμικά Ισορροπίας» και «Ηλεκτρογόνες Αντλίες Ιόντων» στο διαδικτυακό φροντιστήριο από τον Δρ. W. J. Heitler του School of Biology, University of St. Andrews, Scotland με τίτλο «The origin of the resting potential» (<http://www.st-andrews.ac.uk/~wjh/neurotut/mempot.html> - Τελευταία επίσκεψη 1/9/2016). Στο σύνολό του το κεφάλαιο «Το Φυσικοχημικό Υπόστρωμα της Λειτουργίας των Ερεθιστών Ιστών» βασίζεται επίσης στα συγγράμματα / εγχειρίδια των Ανωγειανάκης Γ. (1991) [130], Boron, W.F., Boulpaep, E.L. (2012) [17], Hille, B. (2001)[58], Junge, D. (1992) [63], Sperelakis, N., (2001) [107], Guyton A.C. & Hall J.E. (2011) [53], Borley N.R. & Acham V (2005) [16].

Δυναμικά Διάχυσης και Δυναμικά Ισορροπίας

Ας υποθέσουμε ότι αρχικά υπάρχει μηδενικό ηλεκτρικό δυναμικό διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Η συγκέντρωση του K^+ είναι υψηλότερη στο εσωτερικό του κυττάρου από ό,τι έξω και η μεμβράνη είναι διαπερατή από K^+ με αποτέλεσμα το K^+ να διαχέεται προς τα έξω. Η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης, ωστόσο, είναι εκλεκτική και τα μεγάλα ενδοκυτταρικά ανιόντα δεν μπορούν να ακολουθήσουν το K^+ . Κατά συνέπεια, δημιουργείται μια ανισορροπία φορτίου μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης η οποία παράγει μία διαφορά δυναμικού, με το εσωτερικό να είναι αρνητικό σε σχέση με το εξωτερικό του κυττάρου. Αυτό είναι το λεγόμενο «δυναμικό διάχυσης». Η κλίση αυτή της τάσης αντιτίθεται στην περαιτέρω διέλευση διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης των θετικών K^+ , καθιστώντας όλο και πιο δύσκολο για αυτά να αποχωρήσουν από το κύτταρο. Το δυναμικό διάχυσης θα αυξηθεί έως ότου επιτευχθεί μια κατάσταση ισορροπίας στην οποία η βαθμίδωση (κλίση) της συγκέντρωσης θα είναι ίση και αντίθετη προς την κλίση της ηλεκτρικής τάσης. Η διαφορά δυναμικού υπό αυτές τις συνθήκες είναι γνωστή ως το δυναμικό ισορροπίας K^+ (E_K) και εξαρτάται από την αναλογία της $[K^+]_o$ εκατέρωθεν της μεμβράνης και μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας την εξίσωση Nernst.

$$V = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

όπου R η παγκόσμια σταθερά των αερίων, F η σταθερά του Faraday, T η απόλυτη θερμοκρασία, $[K^+]_o$ και $[K^+]_i$ οι ενδοκυτταρικές και εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις του K^+ (σε mM) αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι υπό τις φυσιολογικές συνθήκες λειτουργίας του ανθρώπινου οργανισμού, ισχύει ότι:

$$(R \times T) / F = 25 \text{ mV (περίπου)}$$

Αν εφαρμόσουμε την εξίσωση Nernst σε ένα νευρικό κύτταρο, όπου η συγκέντρωση του K^+ είναι πολύ υψηλότερη στο εσωτερικό του κυττάρου από ό,τι έξω από αυτό, η υπολογιζόμενη τιμή για E_K είναι περίπου -90 mV . Η μετρούμενη τιμή του δυναμικού

ηρεμίας της μεμβράνης (-70 mV) είναι πιο θετική από την τιμή των -90 mV και αυτό δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο με βάση την άποψη της πιθανής διάχυσης του K⁺. Στην πραγματικότητα, όχι μόνο το K⁺ αλλά πολλά διαφορετικά ιόντα μπορούν επίσης να διασχίσουν τη μεμβράνη, κύριο ανάμεσα σε αυτά το Na⁺. Η βαθμίδωση της συγκέντρωσης για το Na⁺ είναι προς την αντίθετη κατεύθυνση από εκείνη για το K⁺ και η υπολογισθείσα τιμή για το δυναμικό ισορροπίας του Na⁺ (E_{Na}) είναι περίπου 65 mV. Η κλίση του Na⁺ τείνει να κάνει το δυναμικό της μεμβράνης πιο θετικά από ό,τι θα ήταν διαφορετικά, αλλά επειδή κατά την ηρεμία η κυτταρική μεμβράνη είναι πολύ πιο διαπερατή για το K⁺ από ότι για το Na⁺, το δυναμικό ηρεμίας είναι πολύ πιο κοντά στο E_K από ότι στο E_{Na}. Μια εξίσωση που λαμβάνει υπόψη της την συμμετοχή τόσο του K⁺ όσο και του Na⁺ για τον προσδιορισμό του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης είναι η εξίσωση σταθερού πεδίου του Goldman και συνεργατών.

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{p_K [K^+]_o + p_{Na} [Na^+]_o + p_{Cl} [Cl^-]_i}{p_K [K^+]_i + p_{Na} [Na^+]_i + p_{Cl} [Cl^-]_o} \right)$$

Ηλεκτρογόνες Αντλίες Ιόντων

Κάθε ρεύμα που ρέει διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης επηρεάζει το δυναμικό που υφίσταται ανάμεσα στις δύο πλευρές της. Μία πηγή τέτοιων ρευμάτων είναι η ιοντική αντλία, η οποία διατηρεί τις φυσιολογικές κλίσεις συγκέντρωσης δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Η αντλία «Na⁺ / K⁺ ATPάση» αντλεί 3 Na⁺ έξω από το κύτταρο για κάθε 2K⁺ που μεταφέρονται προς το εσωτερικό του κυττάρου από αυτήν. Αυτή η ανισορροπία σημαίνει ότι το ρεύμα ρέει από το εσωτερικό προς το εξωτερικό της μεμβράνης κατά τη διάρκεια της ενεργού άντλησης. Τέτοια συστήματα ονομάζονται ηλεκτρογόνα και μπορεί να επηρεάσουν το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης. Στην περίπτωση αυτή, η καθαρή απώλεια του θετικού φορτίου από το εσωτερικό του κυττάρου καθιστά το δυναμικό της μεμβράνης πιο αρνητικό από ό,τι θα ήταν διαφορετικά. Αν και αυτό δεν είναι πιθανώς ένας σημαντικός μηχανισμός για τον προσδιορισμό του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης στους νευρώνες και στους

γραμμωτούς μυς, μπορεί να αποτελεί μια σημαντική συμβολή σε ορισμένες κατηγορίες λείων μυών.

Δυναμικά Δράσης

Εάν ένα κύτταρο νεύρου διεγερθεί με την «έγχυση» ηλεκτρικού ρεύματος στο εσωτερικό του, το δυναμικό της κυτταρικής του μεμβράνης γίνεται λιγότερο αρνητικό. Στην περίπτωση αυτή λέμε ότι το δυναμικό της μεμβράνης έχει μειωθεί (επειδή το μέγεθος της διαφοράς δυναμικού μειώνεται ακόμη και αν είναι λιγότερο αρνητικό) ή ότι η μεμβράνη έχει εκπολωθεί. Με μικρά «υποβαλβιδικά» (subthreshold) ερεθίσματα, το δυναμικό της μεμβράνης απλά επιστρέφει στο φυσιολογικό αφού παύσει το ερέθισμα. Εάν, ωστόσο, η μεμβράνη εκπολωθεί πέρα από ένα ορισμένο επίπεδο, που είναι γνωστό ως βαλβίδα ή «κατώφλι» ή «ουδός» δυναμικού, το ίδιο το νευρικό κύτταρο παράγει μια σειρά από αλλαγές στο δυναμικό του, που είναι γνωστή ως ένα «δυναμικό δράσης». Τα δυναμικά δράσης είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό των νεύρων και των μυών, δηλαδή των «ευερέθιστων ιστών». Το δυναμικό δράσης των νευρώνων έχει μια αρχική φάση ταχείας εκπόλωσης που αντιστρέφει (τοπικά) τη διαφορά δυναμικού δια μέσου της μεμβράνης, και η οποία κορυφώνεται στα περίπου 50 mV μέσα σε λίγα δέκατα του χιλιοστού του δευτερολέπτου. Η μεμβράνη στη συνέχεια αρχίζει να επαναπολώνεται, μεταπίπτοντας πίσω στο φυσιολογικό δυναμικό ηρεμίας σε περίπου 1 ms μετά την έναρξη του δυναμικού δράσης. Στην πραγματικότητα το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης γίνεται πιο αρνητικό από το κανονικό (δηλαδή από το δυναμικό ηρεμίας) για ένα χρονικό διάστημα (υπερπόλωση), αλλά τελικά επιστρέφει στο δυναμικό ηρεμίας μετά από άλλα 2-3 ms.

Ιδιότητες του Δυναμικού Δράσης

Τα δυναμικά δράσης επιδεικνύουν μια σειρά από σημαντικές ιδιότητες.

1. Τα δυναμικά δράσης υπακούουν στο νόμο «όλον-ή-ουδέν».
2. Ερεθίσματα που δεν ξεπερνούν τον ουδό δεν προκαλούν καμία ενεργή αλλαγή της τάσης μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού περιβάλλοντος του κυττάρου, ενώ κάθε ερέθισμα που υπερβαίνει το όριο αυτό (υπερβαλβιδικό ερέθισμα) θα

οδηγήσει σε ένα πλήρες δυναμικό δράσης. Αυξάνοντας περαιτέρω το ερέθισμα δεν έχει καμία επίδραση επί του σχήματος ή του μεγέθους του δυναμικού δράσης.

3. Κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού δράσης είναι είτε αδύνατο είτε δυσχερέστερο (από όσο κανονικά) να διεγερθεί το νευρικό κύτταρο ώστε να προκληθεί ένα περαιτέρω δυναμικό δράσης και το κύτταρο λέγεται ότι είναι σε «ανερέθιστη περίοδο». Η αρχική (πρώτη φάση) του δυναμικού δράσης συμπίπτει με την απόλυτη ανερέθιστη περίοδο, οπότε κανένα ερέθισμα δεν έχει ως αποτέλεσμα την εκ νέου διέγερση του κυττάρου. Η περίοδος αυτή ακολουθείται από τη «σχετική ανερέθιστη περίοδο» κατά την οποία μπορεί μεν να προκληθεί ένα νέο δυναμικό δράσης, αλλά από ένα μεγαλύτερο από το κανονικό ερέθισμα.

4. Τα δυναμικά δράσης είναι «αυτοπροωθούμενα», δηλαδή από τη στιγμή που το δυναμικό δράσης παραχθεί από ένα εξωτερικό ερέθισμα σε κάποιο σημείο της κυτταρικής μεμβράνης, αυτόματα θα διαδοθεί σε όλη την έκταση της ευερέθιστης μεμβράνης.

Παραγωγή του Δυναμικού Δράσης

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την γένεση (παραγωγή) του δυναμικού δράσης εξαρτώνται από δύο κύρια χαρακτηριστικά:

1. Τις ιοντικές, διαμεμβρανικές κλίσεις συγκέντρωσης
2. Τις εξαρτώμενες από την τάση αλλαγές στην διαπερατότητα της μεμβράνης για το Na^+ και το K^+ .

Οι αλλαγές στην ιοντική διαπερατότητα οδηγούν σε αλλαγές στην ηλεκτρική αντίσταση της μεμβράνης στην ροή του ιονικού ρεύματος. Συνήθως αυτές οι αλλαγές περιγράφονται σε σχέση με την αγωγιμότητα της μεμβράνης για κάποιο δεδομένο ιόν, όπου η αγωγιμότητα ορίζεται ως το αντίστροφο της αντίστασης. Ως εκ τούτου,

1. όταν διαπερατότητα σε ένα συγκεκριμένο ιόν αυξάνει,
2. μειώνεται η αντίσταση στο ρεύμα που μεταφέρεται από το συγκεκριμένο ιόν,
3. ενώ αυξάνεται η αγωγιμότητα της μεμβράνης για το ιόν αυτό.

Εφαρμόζοντας αυτές τις αρχές στα δυναμικά δράσης,

1. Κατά την ηρεμία η διαπερατότητα της μεμβράνης για το K^+ είναι μεγαλύτερη από εκείνη για το Na^+ , αλλά
2. Οποιαδήποτε εκπολωτικό ερέθισμα οδηγεί στην ταχεία αύξηση της διαπερατότητας του Na^+ . Σε ηλεκτρικούς όρους, υπάρχει μια αύξηση στην αγωγιμότητα του νατρίου.
3. Τα ιόντα του νατρίου διαχέονται προς το εσωτερικό του κυττάρου καθώς οδηγούνται από την υψηλή συγκέντρωση Na^+ έξω από το κύτταρο και το αρνητικό φορτίο που επικρατεί μέσα στο κύτταρο (δηλαδή από την ηλεκτροχημική βαθμίδωση για το Na^+ το οποίο κατευθύνεται προς το εσωτερικό του κυττάρου).
4. Το ρεύμα του νατρίου εκπολώνει την κυτταρική μεμβράνη ακόμη περισσότερο δημιουργώντας ένα θετικό βρόχο ανάδρασης. Αυτό εξηγεί τη ταχεία φάση εκπόλωσης του δυναμικού δράσης.
5. Στο απόγειό του, η τιμή του δυναμικού δράσης πλησιάζει στο E_{Na} , διότι η υψηλή διαπερατότητα του Na^+ είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του συνόλου των υπόλοιπων ιόντων που επηρεάζουν το δυναμικό της μεμβράνης τη συγκεκριμένη στιγμή.
6. Ωστόσο, η αγωγιμότητα του νατρίου δεν παραμένει υψηλή, αλλά πέφτει απότομα πίσω σε ένα ιδιαίτερα χαμηλό επίπεδο, ακόμη και αν η μεμβράνη συνεχίζει να εκπολώνεται.
7. Ταυτόχρονα, η αγωγιμότητα του καλίου αρχίζει να αυξάνεται. Αυτό είναι επίσης ένα τασεοεξαρτώμενο γεγονός που επάγεται από εκπόλωση της μεμβράνης, αλλά αναπτύσσεται πιο αργά από ό, τι η μεταβολή στην αγωγιμότητα του νατρίου.
8. Το τελικό (συνολικό) αποτέλεσμα είναι μια αύξηση στην προς τα έξω διαρροή (ρεύμα) καλίου που οδηγείται από τη μεγάλη ηλεκτροχημική κλίση για το K^+ που υπάρχει κοντά στην κορύφωση του δυναμικού δράσης όταν, δηλαδή, η μεμβράνη είναι πολύ θετική σε σχέση με το ΕΚ. Αυτό το ρεύμα καλίου είναι υπεύθυνο για την επαναπόλωση της μεμβράνης
9. Η αγωγιμότητα για το κάλιο παραμένει υψηλή για αρκετό (συγκριτικά με την αγωγιμότητα για το Na^+) χρονικό διάστημα αφού το δυναμικό της μεμβράνης έχει επιστρέψει στο επίπεδο του δυναμικού ηρεμίας, προκαλώντας την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης καθώς το μεμβρανικό δυναμικό κινείται πιο κοντά στο ΕΚ από ότι κατά την ηρεμία.

10. Τέλος, αγωγιμότητα για το κάλιο επιστρέφει στις τιμές που έχει κατά την ηρεμία έτσι ώστε και η μεμβράνη να επιστρέφει στο δυναμικό ηρεμίας.

Τασεοελεγχόμενοι Δίαυλοι Ιόντων

Για να καταλάβουμε το πώς οι αλλαγές στο δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης των διεγέρσιμων κυττάρων εξαρτώνται από την αγωγιμότητα των ιόντων του καλίου και του νατρίου (αλλά και των υπόλοιπων ιόντων), πρέπει να εξετάσουμε πώς το Na^+ και το K^+ διασχίζουν την κυτταρική μεμβράνη. Τα ιόντα αυτά διαπερνούν τη μεμβράνη μέσα από κανάλια που αποτελούνται από εξειδικευμένες πρωτεΐνες που τα κάνουν επιλεκτικά διαπερατά σε ένα δεδομένο τύπο ιόντων. Υπό τις συνθήκες πόλωσης της μεμβράνης κατά την ηρεμία, τα κανάλια αυτά υπάρχουν κυρίως σε μία κλειστή, μη αγωγίμο κατάσταση έτσι ώστε κανένα ιοντικό ρεύμα να μην ρέει διαμέσου τους και, επομένως, η αγωγιμότητα της μεμβράνης για τον δεδομένο τύπο ιόντων (όπως και η διαπερατότητα της) να είναι χαμηλή. Η εκπόλωση της μεμβράνης προκαλεί μία μεταβολή στη διαμόρφωση του καναλιού, έτσι ώστε περισσότερα από τα κανάλια αυτά να είναι ανοιχτά. Αυτό είναι αληθές τόσο για τους διαύλους τόσο του Na^+ όσο και του K^+ (ιδιαίτερα για τους διαύλους που βρίσκονται στις νευρικές ίνες) και εξηγεί την αύξηση της τασεοεξαρτώμενης αγωγιμότητας για το νάτριο και για το κάλιο κατά την διάρκεια ενός δυναμικού δράσης. Ωστόσο, τα κανάλια νατρίου «ανοίγουν» ή ενεργοποιούνται πιο γρήγορα, έτσι ώστε η αγωγιμότητα του νατρίου, κατά τη διάρκεια του δυναμικού δράσης, αυξάνει πολύ νωρίτερα από ό, τι αγωγιμότητα του καλίου.

Οι διάυλοι νατρίου επιδεικνύουν και μια δεύτερη τασεοεξαρτώμενη ιδιότητα που είναι γνωστή ως αδρανοποίηση. Ο μηχανισμός της αδρανοποίησης κλείνει τα κανάλια νατρίου (αφού αυτά έχουν ανοίξει προκαλώντας την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης), ελαττώνοντας, έτσι, δραστικά την ήδη αυξημένη αγωγιμότητα του νατρίου. Επειδή η αδρανοποίηση είναι πιο αργή από ό, τι η ενεργοποίηση, η εκπόλωση της μεμβράνης έχει ως αποτέλεσμα η αγωγιμότητα του Na^+ να ανέβει γρήγορα και να κορυφωθεί (ενεργοποίηση), πριν ελαττωθεί ξανά (αδρανοποίηση), όπως παρατηρείται κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού ενέργειας. Η απενεργοποίηση εξηγεί επίσης την απόλυτη ανερέθιστη περίοδο. Η εκπολωτική φάση του δυναμικού

δράσης στη ροή του ρεύματος Na^+ μέσω ανοικτών καναλιών προς το εσωτερικό του κυττάρου. Ωστόσο, η αδρανοποίηση των ηλεκτροευαίσθητων καναλιών του Na^+ δεν μπορούν να ανοίξουν εκ νέου εκτός και αν πρώτα επιστρέψουν στην κανονική τους, κλειστή κατάσταση. Αυτό συμβαίνει μόνο αφού η μεμβράνη έχει επαναπολωθεί. Έτσι είναι αδύνατο να παραχθεί ένα αρκετά ισχυρό ρεύμα Na^+ για να παραχθεί ένα δεύτερο δυναμικό δράσης μέχρις ότου η επαναπόλωση είναι σχεδόν πλήρης.

Οι διάυλοι καλίου δεν αδρανοποιούνται. Η ελάττωση της αγωγιμότητας του K^+ μετά την επαναπόλωση προκαλείται από τη ενεργοποίησή τους σε αρνητικά δυναμικά της μεμβράνης. Καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου για την οποία K^+ αγωγιμότητα είναι υψηλότερη από το κανονικό, το προς τα έξω K^+ ρεύμα θα αυξηθεί. Αυτό υπερπολώνει τη μεμβράνη και αντιτίθεται επίσης στα εκπολωτικά αποτελέσματα οποιουδήποτε ρεύματος που κατευθύνεται προς το εσωτερικό του κυττάρου, έτσι ώστε να προκύπτει η σχετική ανερέθιστη περίοδος κατά την οποία είναι δυνατόν, ένα ισχυρότερο από το κανονικό ερέθισμα, να δημιουργήσει ένα δυναμικό δράσης.

Διεγέρσιμα Κύτταρα: Αντληση του Na^+ και του K^+

Η άντληση ιόντων παίζει άμεσο ρόλο στη διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας και της ωσμωτικής ισορροπίας των διεγέρσιμων κυττάρων και επομένως, η λειτουργία της αντλίας Na^+ / K^+ ATPάση είναι σημαντική για τη διατήρηση των φυσιολογικών διαβαθμίσεων της συγκέντρωσης των ιόντων δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης που είναι απαραίτητη τόσο για τη διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας όσο και για την παραγωγή των δυναμικών δράσης. Αν και θα πρέπει να τονιστεί ότι ο συνολικός αριθμός των ιόντων που διασχίζουν τη μεμβράνη κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού δράσης είναι πράγματι πολύ μικρός, η παρατεταμένη δραστηριότητα θα μπορούσε τελικά να μεταβάλλει τις ενδοκυτταρικές ιοντικές συνθήκες σημαντικά. Η αντλία Na^+ / K^+ ATPάση αντιτίθεται στην τάση για το Na^+ να συσσωρεύεται και για το K^+ να εξαντλείται στο εσωτερικό του κυττάρου κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενων δυναμικών δράσης.

Το μυοκαρδιακό κύτταρο και τα χαρακτηριστικά του

Το μυοκαρδιακό κύτταρο έχει κάποιες ομοιότητες με τους νευρώνες και τους σκελετικούς μύες. Έχει όμως και σημαντικές ιδιαιτερότητες. Όπως και οι νευρώνες, το μυοκαρδιακό κύτταρο χαρακτηρίζεται από το αρνητικό δυναμικό της κυτταρικής του μεμβράνης όταν βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Η τυχόν εκπόλωσή του (διέγερση) πάνω από ένα κατώφλι δυναμικού προκαλεί την «τυποποιημένη» διάνοιξη τασεοελεγχόμενων διαύλων καταρχήν των ιόντων του Νατρίου, (αλλά, αργότερα και εκείνων του Καλίου και του Ασβεστίου), γεγονός που επιτρέπει σε αυτά τα ιόντα να διακινηθούν δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Τα θετικά φορτισμένα ιόντα που εισέρχονται στο κύτταρο (Na^+ και Ca^{2+}) προκαλούν την πυροδότηση του δυναμικού δράσης του μυοκαρδιακού κυττάρου.

Όπως και στην περίπτωση του σκελετικού μυ, η εκπόλωση προκαλεί το άνοιγμα των τασεοελεγχόμενων διαύλων του ασβεστίου και την απελευθέρωση του Ca^{2+} από τα Τ-σωληνάρια. Αυτή η εισροή του ασβεστίου προκαλεί την ασβέστιο-επαγόμενη απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο με αποτέλεσμα το ελεύθερο κυτταροπλασματικό Ca^{2+} να ενεργοποιεί τη συστολή των μυοκαρδιακού κυττάρου. Τέλος, όπως και στην περίπτωση των δυναμικών δράσης ή των δυναμικών δράσης των νευρώνων και των σκελετικών μυών, η καθυστερημένη διάνοιξη των διαύλων καλίου, έχει ως συνέπεια την έξοδο καλίου από το κυτταρόπλασμα με αποτέλεσμα την επαναπόλωση του κυττάρου και την επιστροφή του στην κατάσταση ηρεμίας.

Πέρα από τις διαφορές μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων και των νευρώνων ή των σκελετικών μυϊκών κυττάρων, υπάρχουν σημαντικές φυσιολογικές διαφορές μεταξύ των ίδιων των μυοκαρδιακών κυττάρων ανάλογα με την θέση τους στο μυοκάρδιο, εάν δηλαδή πρόκειται για φλεβοκομβικά κύτταρα ή κύτταρα του κολποκοιλιακού κόμβου, εάν είναι κύτταρα των ενδοκομβικών δεματίων, κύτταρα του δεματίου του His και των σκελών του, κύτταρα Purkinjje και τέλος κύτταρα του μυοκαρδίου των κόλπων ή κύτταρα των κοιλιών. Οι συγκεκριμένες διαφορές μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων ανάλογα με την ανατομική τους θέση, οφείλεται στους

διαύλους ιόντων που περιέχουν και τους ειδικούς μηχανισμούς πόλωσης που τα χαρακτηρίζουν. Οι διαύλοι και οι μηχανισμοί αυτοί δημιουργούν τις μοναδικές ιδιότητες των κυττάρων του κοιλιοκοιλιακού κόμβου, με ποιο σημαντική εκείνη της αυτοματίας, δηλαδή των αυθόρμητων εκπολώσεων που είναι απαραίτητες για τη δραστηριότητα του φλεβοκόμβου ως του βηματοδότη της καρδιακής λειτουργίας.

Ειδικότερα:

Η Ηλεκτρική Δραστηριότητα των Καρδιακών Κυττάρων

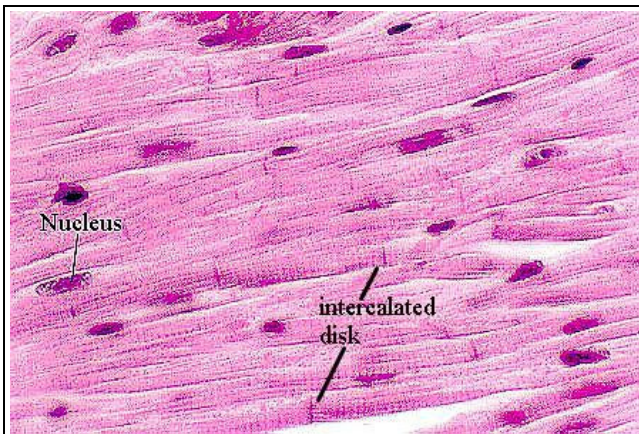
Η δυνατότητα της καρδιάς να λειτουργεί ως αντλία εξαρτάται απόλυτα από τη μικροανατομική υφή και τη φυσιολογία του τοιχώματός της. Πράγματι ως αντλία, η καρδιά δεν έχει «κινούμενα μέρη». Οι αντλητικές της ιδιότητες πηγάζουν από την ικανότητα που έχουν τα τοιχώματά της να συστέλλονται «περιοδικά», γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αντίστοιχη ελάττωση του όγκου των κοιλιών της.

Όπως όλοι οι ιστοί έτσι και το τοίχωμα της καρδιάς (μυοκάρδιο) αποτελείται από κύτταρα. Είναι προφανές επομένως όχι για να επιτευχθεί η συστολή του μυοκαρδίου, πρέπει να είναι δυνατή η συστολή των κυττάρων του μυοκαρδίου. Η συσταλτικότητα αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των μυϊκών κυττάρων του μυοκαρδίου και προκύπτει απόλυτα από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της κυτταρικής μεμβράνης και των πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος των κυττάρων αυτών. Η κατανόηση του μηχανισμού συστολής του μυοκαρδιακού κυττάρου είναι θεμελιώδους σημασίας για την διερεύνηση των λειτουργικών ιδιοτήτων του μυοκαρδίου καθώς και των λοιπών φυσιολογικών φαινομένων που συνδέονται με την λειτουργία της καρδιάς.

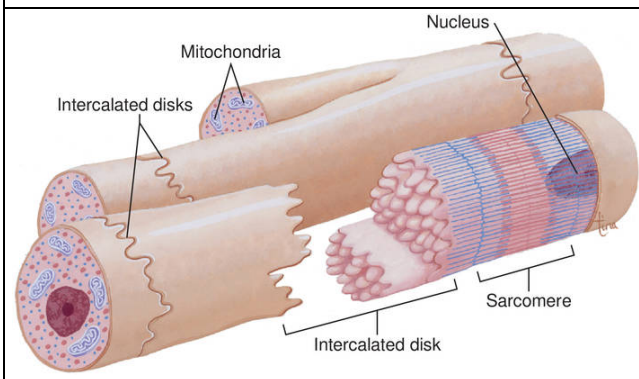
Ιστολογικά το μυοκάρδιο αποτελείται κατά κύριο λόγο από σχετικά μεγάλα κύτταρα μήκους 100μm και διαμέτρου 15 μm. Τα κύτταρα αυτά τροφοδοτούνται από ένα πλούσιο δίκτυο τριχοειδών. Όπως όλα τα κύτταρα των ανώτερων οργανισμών, έτσι και τα κύτταρα του ανθρώπινου μυοκαρδίου περιβάλλονται από κυτταρική μεμβράνη. Διαφέρουν ωστόσο από τα τυπικά κύτταρα κατά το ότι οι κυτταρικές τους μεμβράνες παρουσιάζουν εξειδικευμένα μορφώματα, τους εμβόλιμους δίσκους (Εικόνα 1, Εικόνα 2 και Εικόνα 3), μέσω των οποίων το κυτταρόπλασμα γειτονικών κυττάρων βρίσκεται σε μεταξύ τους επικοινωνία. Λειτουργικά επομένως το

μυοκάρδιο αποτελεί συγκύττιο. Το κυτταρόπλασμα των μυοκαρδιακών κυττάρων περιλαμβάνει πολλά επιμήκη μορφώματα, τα μυϊκά ινίδια, που έχουν πάχος 1 μm . Ο επιμήκης άξονας των μορφωμάτων αυτών εκτείνεται κατά μήκος του μυοκαρδιακού κυττάρου, ενώ ανάμεσα τους βρίσκεται ένας πολύ μεγάλος αριθμός μιτοχονδρίων. Τα μυϊκά ινίδια περιέχουν τις συσταλτές πρωτεΐνες (ακτίνη και μυοσίνη) και αποτελούν το μικροανατομικό υπόστρωμα του μηχανισμού της καρδιακής συστολής.

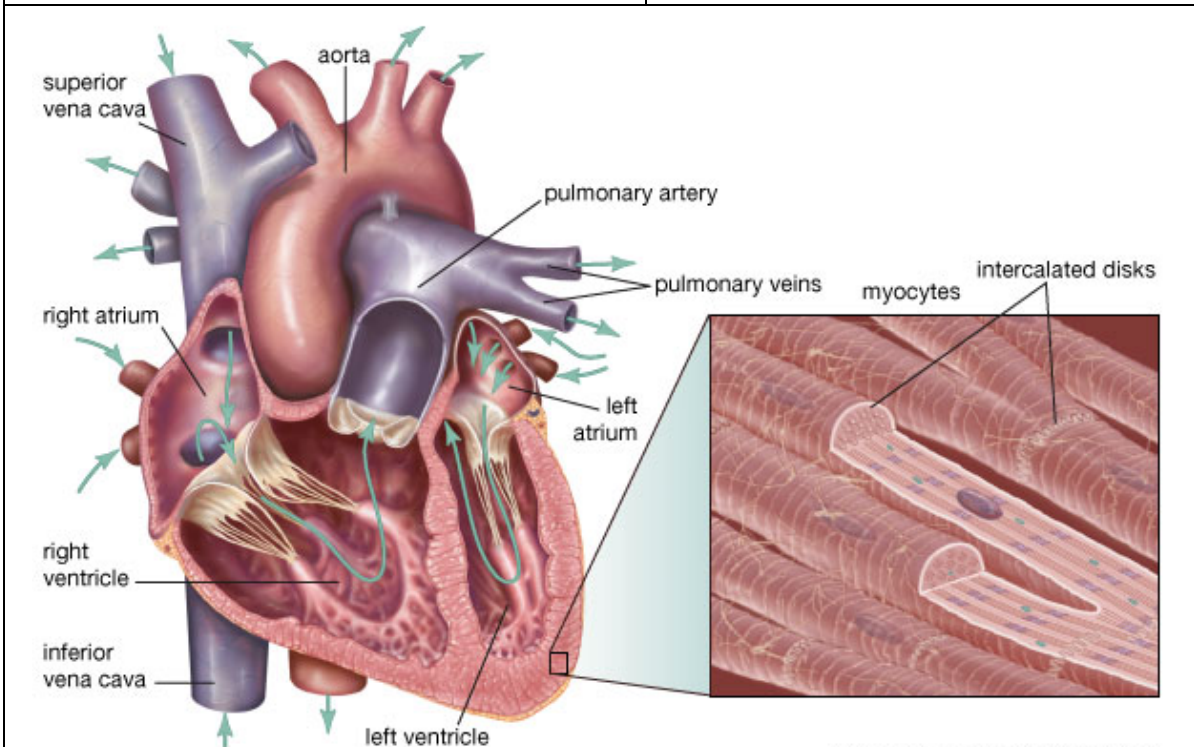
Τα κύτταρα του μυοκαρδίου χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι όταν διεγερθούν από κάποιο ηλεκτρικό ή μηχανικό ερέθισμα, του οποίου το μέγεθος ξεπερνάει κάποιον ουδό ή «κατώφλι», τότε το ηλεκτρικό δυναμικό της κυτταρικής τους μεμβράνης μεταβάλλεται (μη αντιστρεπτά, και κατά έναν απόλυτα προδιαγεγραμμένο τρόπο) για ένα, σχετικά μικρό, χρονικό διάστημα. Μετά το πέρας της ηλεκτρικής απάντησής τους στο ερέθισμα, το ενδοκυττάριο δυναμικό αποκαθίσταται και το κύτταρο είναι έτοιμο να απαντήσει σε νέα ερεθίσματα. Η διεγερσιμότητα, δηλαδή, του μυοκαρδιακού κυττάρου εκφράζεται ως μία εκπόλωση που έχει τυπική, επαναλήψιμη (και επαναλαμβανόμενη) διαχρονική εξέλιξη και ονομάζεται «δυναμικό δράσης» (Εικόνα 4). Η διάρκεια του δυναμικού δράσης των καρδιακών κυττάρων είναι περίπου 250ms και κατά την διάρκεια τους το κύτταρο δεν μπορεί να απαντήσει σε άλλα εξωτερικά ερεθίσματα (ανερέθιστη περίοδος). Σημειώνεται ότι για καθαρά, περιγραφικούς σκοπούς, η διάρκεια του δυναμικού δράσης χωρίζεται σε πέντε φάσεις (φάση 0 έως φάση 4) για τις οποίες θα γίνει λόγος παρακάτω.



Εικόνα 1: Εικόνα οπτικού μικροσκοπίου τομής μυοκαρδιακού μύος όπου σημειώνονται οι εμβόλιμοι δίσκοι

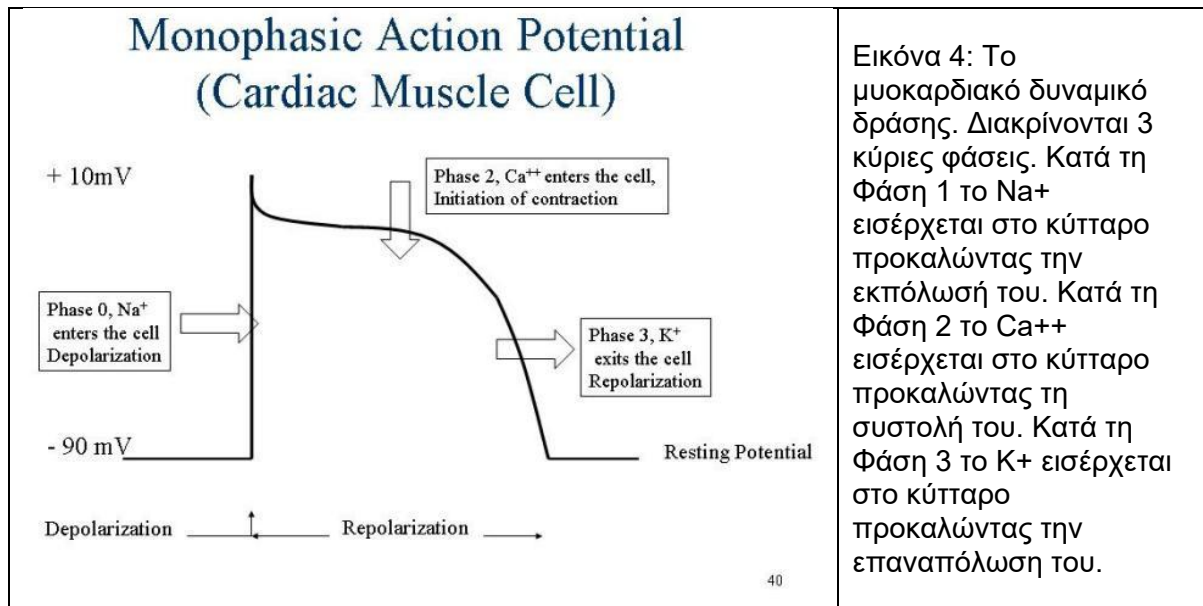


Εικόνα 2: Διαγραμματική απεικόνιση της δομής των μυοκαρδιακών κυττάρων και η συμβολή τους στον σχηματισμού λειτουργικού συγκύττιου



© 2010 Encyclopædia Britannica, Inc.

Εικόνα 3: Διαγραμματική απεικόνιση της θέσης λήψης κατάλληλης τομής (εικόνα 1) και δημιουργίας του μοντέλου των εμβόλιμων δίσκων (εικόνα 2)



Εικόνα 4: Το μυοκαρδιακό δυναμικό δράσης. Διακρίνονται 3 κύριες φάσεις. Κατά τη Φάση 1 το Na⁺ εισέρχεται στο κύτταρο προκαλώντας την εκπόλωση του. Κατά τη Φάση 2 το Ca⁺⁺ εισέρχεται στο κύτταρο προκαλώντας τη συστολή του. Κατά τη Φάση 3 το K⁺ εισέρχεται στο κύτταρο προκαλώντας την επαναπόλωση του.

Ένα δεύτερο χαρακτηριστικό των κυττάρων του μυοκαρδίου είναι ότι το δυναμικό δράσης συνοδεύεται από παροδικές μεταβολές του σχήματος τους (βράχυνση). Κατά τις μεταβολές αυτές, αναπτύσσεται σημαντική τάση (Εικόνα 5), δηλ. το κύτταρο είναι σε θέση να επιτελέσει μηχανικό έργο. Υπάρχει επομένως μία στενή διασύνδεση των ηλεκτρικών και των μηχανικών αντιδράσεων του κυττάρου σε εξωτερικά ερεθίσματα η οποία ονομάζεται «σύζευξη διέγερσης – συστολής» (excitation contraction coupling). Όπως όλα τα κυτταρικά φαινόμενα, έτσι και η σύζευξη ερεθίσματος - συστολής των κυττάρων του μυοκαρδίου έχει καθαρά φυσικοχημική βάση. Παράλληλα, αποτελεί ένα «συνεργικό» φαινόμενο υπό την έννοια ότι στην εξέλιξή του συμμετέχουν τόσο οι διαδικασίες μεταφοράς ιόντων από το εξωκυττάριο στο ενδοκυττάριο περιβάλλον (και αντίστροφα), όσο και διαδικασίες σχηματισμού και διάσπασης ιοντικών δεσμών. Μέσω των διαδικασιών αυτών επιτυγχάνεται η μετατροπή μεταβολικής ενέργειας σε μηχανική.

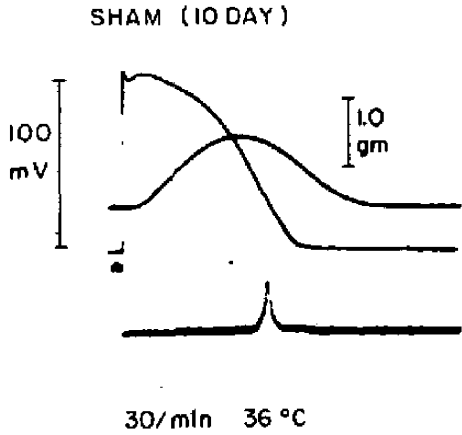
Όπως όλα τα κύτταρα, κατά την ηρεμία το εσωτερικό των κυττάρων του μυοκαρδίου παρουσιάζει αρνητικό ηλεκτρικό δυναμικό σε σχέση με το εξωκυττάριο περιβάλλον. Η διαφορά δυναμικού που παρατηρείται είναι της τάξεως των 80 mV. Κατά το δυναμικό δράσης όμως, παρατηρούνται απότομες αλλαγές του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης. Καταρχήν παρατηρείται μία απότομη εκπόλωση της τάξεως

των 100 mV (δηλ. η διαφορά δυναμικού μεταξύ του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου περιβάλλοντος μεταβάλλεται από 80 mV σε +20 mV). Η φάση αυτή ονομάζεται φάση 0 του δυναμικού δράσης (Εικόνα 4).

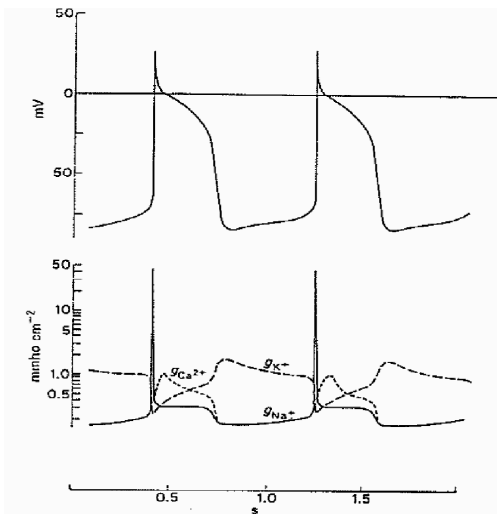
Την απότομη αυτή αλλαγή ακολουθεί μία μερική επαναπόλωση της τάξεως των 10 mV (φάση 1) και στη συνέχεια το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης σταθεροποιείται για ένα χρονικό διάστημα περίπου 200 ms γύρω από την τιμή των 10 mV, δηλ. γύρω από μία τιμή που απέχει σημαντικά από το δυναμικό ηρεμίας (φάση 2). Τα τελευταία 50ms του δυναμικού δράσης (φάση 3) χαρακτηρίζονται από την ταχεία επαναπόλωση του κυττάρου. Τέλος, η φάση 3 ακολουθείται από μία περίοδο ηρεμίας μέχρις ότου συμβεί το επόμενο δυναμικό δράσης. Η περίοδος αυτή αποτελεί και τη φάση 4 του δυναμικού δράσης του καρδιακού μυϊκού κυττάρου.

Υπάρχουν δύο τύποι διεγέρσιμων καρδιακών κυττάρων: Βηματοδοτικά κύτταρα και μη βηματοδοτικά κύτταρα. Τα βηματοδοτικά κύτταρα έχουν την ενδογενή ικανότητα να παράγουν ρυθμικά δυναμικά δράσης. Αντίθετα, τα μη βηματοδοτικά κύτταρα δεν έχουν την ικανότητα να παράγουν ένα δυναμικό δράσης παρά μόνο όταν διεγερθούν κατάλληλα. Όπως θα αναφερθεί παρακάτω, ο παραπάνω διαχωρισμός των κυττάρων του μυοκαρδίου είναι θεμελιώδους σημασίας για τη συντονισμένη συστολή του μυοκαρδίου και επομένως για τη βέλτιστη λειτουργία της καρδιάς.

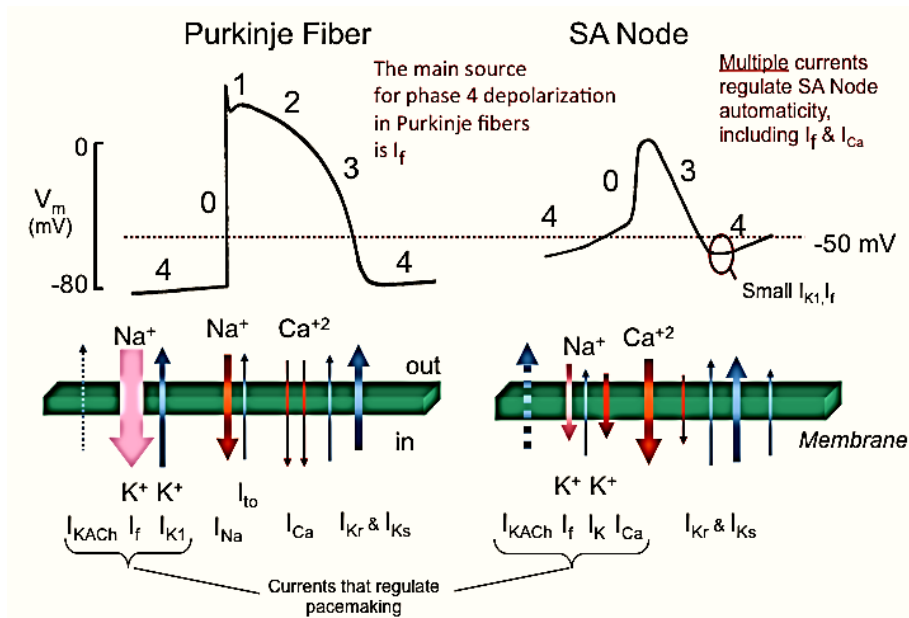
Οι διάφορες φάσεις του δυναμικού δράσης που αναφέρθηκαν, αντιστοιχούν σε μεταβολές της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης, κυρίως όσον αφορά τα ιόντα Na^+ , K^+ και Ca^{++} (βλ. Εικόνα 6). Ως αποτέλεσμα των αλλαγών αυτών τα ιόντα αυτά διαρρέουν, είτε από το εσωτερικό του κυττάρου προς τα έξω, είτε αντίστροφα, δια μέσου εξειδικευμένων διαύλων (Εικόνα 7) της κυτταρικής μεμβράνης («κανάλια» Na^+ , K^+ και Ca^{++}). Η διαρροή αυτή, για το κάθε ιόν, υπακούει καταρχήν τους νόμους της διάχυσης, γίνεται δηλαδή κατά τη φορά της χημικής κλίσης του κάθε ιόντος. Ειδικότερα, κατά την περίοδο της ηλεκτρικής ηρεμίας των κυττάρων του μυοκαρδίου (φάση 4), η κυτταρική τους μεμβράνη είναι



Εικόνα 5: Αντιπαράθεση της καμπύλης εξέλιξης του δυναμικού δράσης του μυοκαρδιακού κυττάρου με την καμπύλη ανάπτυξης ισομετρικής τάσης. Σημειώνεται ότι η μέγιστη τάση αναπτύσσεται πριν το τέλος της ανερέθιστης περιόδου, Θηλοειδής μυσ γάτας. Από: Henry Gelbond and Arthur L. Bassert Depressed Transmembrane Potentials during Experimentally Induced Ventricular Failure in Cats. Circulation Research, Vol. XXXII, May 1973 [46]



Εικόνα 6: Σύγκριση της διαχρονικής εξέλιξης του δυναμικού δράσης του καρδιακού και των ταυτόχρονων μεταβολών στην ηλεκτρική αγωγιμότητα (γ) της κυτταρικής μεμβράνης για τα ιόντα K^+ , Na^+ και Ca^{++} . Σημειώνεται ότι η ηλεκτρική αγωγιμότητα είναι μέγεθος ανάλογο της διαπερατότητας. Επομένως, οι μεταβολές της αγωγιμότητας για τα διάφορα ιόντα συμβαδίζουν με τις ανάλογες μεταβολές της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης για τα ιόντα αυτά.



Εικόνα7: Διάγραμμα των διαφόρων φάσεων του δυναμικού δράσης των καρδιακών κυττάρων. Σημειώνονται οι μεταβολές των ιοντικών ρευμάτων που διαρρέουν την κυτταρική μεμβράνη

διαπερατή μόνο στα ιόντα K^+ και επομένως τα ιόντα αυτά διαρρέουν από το εσωτερικό του κυττάρου, όπου βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλή συγκέντρωση, προς το εξωτερικό. Τα ιόντα K^+ όμως, όπως και κάθε ιόν, είναι φορείς ηλεκτρικού ρεύματος. Έτσι η κίνησή τους, πέρα από τη χημική κλίση, υπόκειται και σε ηλεκτροστατικές δυνάμεις. Οι δυνάμεις αυτές οφείλονται στο γεγονός ότι το εσωτερικό του κυττάρου είναι αρνητικά φορτισμένο σε σχέση με το εξωκυττάριο περιβάλλον και επομένως «έλκει» τα θετικά ιόντα (όπως το K^+), προς αυτό. Οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις δηλαδή που αναπτύσσονται κατά την διαρροή του K^+ από το κύτταρο, είναι αντίθετες προς τη χημική του κλίση.

Κατά τη φάση 4, οι δύο αυτές δυνάμεις που δρουν επάνω στα ιόντα K^+ είναι περίπου ίσες μεταξύ τους. Έτσι δεν παρατηρούνται ουσιαστικές μετατοπίσεις ιόντων K^+ από το εσωτερικό των κυττάρων προς το εξωκυττάριο υγρό και το δυναμικό του κυττάρου υπό τις συνθήκες αυτές μπορεί να υπολογιστεί από τον τύπο του Nernst

Ο λόγος για τον οποίο η εξίσωση του Nernst επαρκεί την περιγραφή του δυναμικού ηρεμίας των κυττάρων του μυοκαρδίου (σε σχέση με τις επικρατούσες ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας συγκεντρώσεις του K^+), είναι ότι κατά την ηρεμία, η κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων αυτών είναι ουσιαστικά αδιαπέραστη σε άλλα ιόντα. Ωστόσο, τα κύτταρα του μυοκαρδίου βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας μόνο κατά ένα ποσοστό του χρόνου. Κατά τον υπόλοιπο χρόνο βρίσκονται υπό συνθήκες διέγερσης (δυναμικό δράσης) οπότε και η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης σε άλλα ιόντα αυξάνεται σημαντικά.

Η εξάρτηση του δυναμικού των κυττάρων του μυοκαρδίου από τις ενδοκυττάριας και τις εξωκυττάριας συγκεντρώσεις τόσο του K^+ , όσο και του Na^+ , αλλά και από την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης για τα δύο αυτά ιόντα p_K και p_{Na} εκφράζεται από την εξίσωση «σταθερού πεδίου» του Goldman:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{p_K [K^+]_o + p_{Na} [Na^+]_o + p_{Cl} [Cl^-]_i}{p_K [K^+]_i + p_{Na} [Na^+]_i + p_{Cl} [Cl^-]_o} \right)$$

Η διαπερατότητα ενός ιόντος (p_{Na} , p_K , p_{Cl}) στην εξίσωση του Goldman, ορίζεται ως η ποσότητα του ιόντος που διαχέεται διά της κυτταρικής μεμβράνης ανά μονάδα επιφάνειας του κυττάρου, ανά μονάδα πάχους της κυτταρικής μεμβράνης και ανά μονάδα της χημικής κλίσης για το συγκεκριμένο ιόν.

Κατά το δυναμικό ηρεμίας του μυοκαρδιακού κυττάρου, ισχύει η σχέση

$$p_{Na}/p_K = 0.01.$$

Επομένως, όπως αναφέρθηκε, κατά την ηρεμία η εξίσωση του Goldman μπορεί να προσεγγισθεί με την εξίσωση του Nernst. Όταν, όμως, η διαπερατότητα του Na^+ αυξηθεί σημαντικά, η εξίσωση του Goldman δίνει μία ακριβέστερη προσέγγιση του καρδιακού δυναμικού. Κατά τη φάση 0 του δυναμικού δράσης π.χ., λόγω της ηλεκτρικής διέγερσης του μυοκαρδιακού κυττάρου, η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης για τα ιόντα Na^+ αυξάνει σημαντικά. Αυτό έχει ως άμεση συνέπεια την μεγάλη αύξηση της διακίνησης των ιόντων Na^+ δια της κυτταρικής μεμβράνης η οποία συμβαίνει διότι το Na^+ κινείται υπό την επίδραση δυο συνεργών δυνάμεων:

α. Της χημικής κλίσης, η οποία κατευθύνεται από το εξωκυττάριο προς το ενδοκυττάριο περιβάλλον, εφόσον η εξωκυττάρια συγκέντρωση του Na^+ είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από την ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του.

β. Των ηλεκτρικών δυνάμεων που προκύπτουν από το γεγονός ότι το ενδοκυττάριο περιβάλλον είναι αρνητικά φορτισμένο ως προς το εξωκυττάριο και άρα «έλκει» τα θετικά φορτισμένα ιόντα Na^+ προς αυτό.

Η αύξηση της διαπερατότητας των ιόντων Na^+ κατά την φάση 0 του δυναμικού δράσης είναι τόσο μεγάλη ώστε η σχέση p_{Na}/p_K σχεδόν αντιστρέφεται και το δυναμικό του μυοκαρδιακού κυττάρου, που περιγράφεται από την εξίσωση του Goldman, μπορεί να περιγραφεί και πάλι από την εξίσωση του Nernst, με τη διαφορά ότι αντί των συγκεντρώσεων του K^+ , στην περίπτωση αυτή αναφερόμαστε στις συγκεντρώσεις του Na^+ . Δηλαδή, η κορυφή του δυναμικού δράσης είναι:

$$V_{\text{Na}} = \frac{RT}{(+1)F} \ln \frac{[\text{Na}^+]_o}{[\text{Na}^+]_i}$$

Η μεγάλη αύξηση της διαπερατότητας των ιόντων Na⁺ είναι ένα εξαιρετικά παροδικό φαινόμενο. Η ενεργοποίηση των διαύλων του Na⁺ ακολουθείται από την απενεργοποίησή τους μέσα σε 2 έως 5 ms με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη υποχώρηση του δυναμικού δράσης από τη μέγιστή του τιμή (φάση 1).

Τόσο κατά το δυναμικό ηρεμίας, όσο και κατά τις φάσεις 0 και 1 του δυναμικού δράσης, η διαπερατότητα της μεμβράνης των κυττάρων του μυοκαρδίου σε άλλα ιόντα (δηλαδή, πέραν του K⁺ και του Na⁺), είναι ουσιαστικά μηδαμινή. Ωστόσο, κατά την φάση 2 του δυναμικού δράσης, η διαπερατότητά τους στα ιόντα Ca⁺⁺ αυξάνεται σημαντικά με αποτέλεσμα να χρειάζεται επέκταση της εξίσωσης του Goldman (ώστε να περιγράφει τις επιπτώσεις της αυξημένης διαπερατότητας των ιόντων Ca⁺⁺) για την περιγραφή του δυναμικού του μυοκαρδιακού κυττάρου.

Οι δίαυλοι του ασβεστίου ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται με σχετική βραδύτητα. Επομένως η κίνηση των ιόντων του ασβεστίου διαρκεί για ένα σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα και είναι υπεύθυνη για την μεγάλη διάρκεια της φάσεως 2 (δηλ. 200 - 250ms) του δυναμικού δράσης.

Τέλος, κατά την φάση 3 του δυναμικού δράσης η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στα ιόντα K⁺ αυξάνεται (καθώς η διαπερατότητα των ιόντων Na⁺ και Ca⁺⁺ μειώνεται) και βαθμιαία αποκαθίσταται ως ο κύριος παράγων που ρυθμίζει το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης.

Από τα όσα εκτίθενται παραπάνω είναι σαφές ότι ιόντα K⁺ διαρκώς διαφεύγουν από το κύτταρο ενώ ιόντα Na⁺ διαρκώς εισέρχονται σ' αυτό. Η κατάσταση αυτή αντιμετωπίζεται από το κύτταρο με τη συνεχή λειτουργία της "αντλίας Καλίου / Νατρίου". Η αντλία αυτή είναι ένας ενζυματικός μηχανισμός (Εικόνα 8) ο οποίος είναι εγκατεστημένος στην κυτταρική μεμβράνη και ο οποίος καταναλώνει μεγάλα, σχετικά, ποσά ενέργειας μεταφέροντας τα ιόντα Na⁺ από το εσωτερικό του

κυττάρου προς τον εξωκυττάριο χώρο και τα ιόντα K^+ αντίστροφα. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται όχι μόνο η σταθερότητα του δυναμικού ηρεμίας του κυττάρου αλλά και η ικανότητά του να ενεργοποιείται συνεχώς και περιοδικά,

Ιδιότητες της Καρδιάς που Προκύπτουν από τις Ηλεκτρομηχανικές Ιδιότητες των Μυοκαρδιακών Κυττάρων

Το μυοκάρδιο, ως ιστός, εμφανίζει τρεις βασικές ιδιότητες, που προκύπτουν από τις ηλεκτρομηχανικές ιδιότητες των κυττάρων του και οι οποίες έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη λειτουργία της καρδιάς.

α. Καταρχήν, το κάθε ένα από τα δύο λειτουργικά συγκύττια της καρδιάς, δηλ. το μυοκάρδιο των κόλπων και το μυοκάρδιο των κοιλιών, συστέλλεται σε όλη την έκτασή του, με τη μέγιστη δυνατή ένταση συστολής που μπορεί να αναπτύξει υπό τις δεδομένες συνθήκες λειτουργίας του. Η ένταση αυτή είναι ανεξάρτητη από την ένταση της διέγερσης που την προκαλεί και οφείλεται στην υποχρεωτική συμμετοχή, λόγω της συγκυττιακής του δομής, όλων των ινών του μυοκαρδίου στην καρδιακή λειτουργία. Η ιδιότητα αυτή χαρακτηρίζεται ως ο νόμος "όλον ή ουδέν" της καρδιακής λειτουργίας.

β. Η ένταση της καρδιακής συστολής εξαρτάται από το βαθμό διάτασης του μυοκαρδίου πριν από τη συστολή δηλ. όσο μεγαλύτερη είναι η πλήρωση των καρδιακών κοιλοτήτων και επομένως, η διάταση των ινών του μυοκαρδίου, τόσο η συστολή που ακολουθεί είναι εντονότερη. Η ιδιότητα αυτή του μυοκαρδίου είναι γνωστή ως ο νόμος των Frank Starling και ισχύει ως ένα όριο πέρα από το οποίο η διάταση του μυοκαρδίου ελαττώνει τη δύναμη της συστολής του. Η διάταση του μυοκαρδίου πριν από την συστολή λέγεται προφόρτιση και μπορεί να βελτιστοποιηθεί ώστε η ένταση της συστολής που ακολουθεί να είναι η μέγιστη δυνατή. Μικρότερη ή μεγαλύτερη προφόρτιση δηλαδή, συνεπάγεται μείωση της έντασης της συστολής.

Η ιδιότητα αυτή του μυοκαρδίου είναι ιδιαίτερα σημαντική, γιατί επιτρέπει στην καρδιά να αντιμετωπίζει με εντονότερη συστολή, την τυχόν αύξηση στις ανάγκες του

κυκλοφορικού. Π.χ., κατά τη λειτουργία των μυών επανέρχεται στην καρδιά πολύ μεγαλύτερη ποσότητα αίματος ανά μονάδα χρόνου από ότι κατά την ηρεμία. Αυτό οφείλεται στην περιοδική συμπίεση και αποσυμπίεση των φλεβών από τους λειτουργούντες μύες (μυϊκή αντλία), καθώς και στη νευρογενή μείωση της διαμέτρου των φλεβών. Σημειώνεται ότι αυτός είναι και ο αποκλειστικός τρόπος με τον οποίο τα καρδιακά μοσχεύματα (τα οποία, όπως είναι φυσικό, στερούνται συνδέσεων με το νευρικό σύστημα του δέκτη), αντιμετωπίζουν τις αυξομειούμενες ανάγκες της κυκλοφορίας.

γ. Η μεγάλη ανερέθιστη περίοδος η οποία, όπως αναφέρθηκε, οφείλεται στην αυξημένη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων στα ιόντα του ασβεστίου. Κατά το χρονικό αυτό διάστημα το μυοκάρδιο δεν είναι δυνατό να διεγερθεί (ανερέθιστη περίοδος). Παρατηρούμε δηλ. ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες το μυοκάρδιο δεν είναι δυνατό να εμφανίσει το φαινόμενο του τετάνου που παρατηρούνται στους σκελετικούς μύες, δηλ. της συγχώνευσης σε μία συνεχή σύσπαση των μηχανικών απαντήσεων του σε διαδοχικά ερεθίσματα.

Ο Συντονισμός της Καρδιακής Λειτουργίας.

Η Βηματοδότηση της Καρδιακής Συστολής.

Όπως αναφέρθηκε, το μυοκάρδιο αποτελείται από δύο ειδών διεγέρσιμα κύτταρα: τα βηματοδοτικά και τα μη βηματοδοτικά. Οι κύριες λειτουργικές διαφορές μεταξύ των δυο αυτών κυττάρων παρουσιάζονται στην Εικόνα 7 και είναι:

α. Το δυναμικό ηρεμίας των βηματοδοτικών ινών βρίσκεται πολύ κοντά στο κατώφλι διέγερσής τους, γεγονός που καθιστά σχετικά εύκολη την πρόκληση δυναμικών δράσης σ' αυτές.

β. Οι βηματοδοτικές ίνες χαρακτηρίζονται από την αυτόματη διολίσθηση του δυναμικού ηρεμίας τους προς την κατεύθυνση του κατωφλίου διέγερσης (προδυναμικό ή βηματοδοτικό δυναμικό). Αποτέλεσμα αυτής της διολίσθησης είναι η αυτόματη πρόκληση δυναμικών δράσης στα κύτταρα αυτά κάθε φορά που το δυναμικό ηρεμίας γίνεται θετικότερο από το κατώφλι διέγερσης.

Λειτουργικά ο παραπάνω διαχωρισμός των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι εξαιρετικά σημαντικός αν ληφθεί υπόψη ότι η βελτιστοποίηση της λειτουργίας της καρδιάς ως αντλίας απαιτεί την συντονισμένη και σε διαδοχικές φάσεις συστολή των θαλάμων της. Έτσι., με την κατάλληλη κατανομή των βηματοδοτικών ινών στο μυοκάρδιο είναι δυνατή η συνδυασμένη βηματοδότηση των διαφόρων επιμέρους τμημάτων του. Ειδικότερα, τα βηματοδοτικά κύτταρα της καρδιάς είναι κατανεμημένα σε τέσσερις ομάδες. Οι ομάδες αυτές ενεργοποιούνται διαδοχικά (δεχόμενες την βηματοδότησή τους η κάθε μία από την άλλη) και στο σύνολό τους σχηματίζουν τον βηματοδοτικό ιστό της καρδιάς. Οι θέσεις τους στο μυοκάρδιο παρουσιάζονται στην εικόνα 9.

Διακρίνονται:

α. Ο φλεβόκομβος ή πρωτεύον κέντρο ή κόμβος των Keith Flack. Τα κύτταρα της ομάδας αυτής βρίσκονται στο πίσω τοίχωμα του δεξιού κόλπου στην εκβολή της άνω κοίλης φλέβας και παράγουν δυναμικά δράσης με ρυθμό 60 έως 80 φορές το λεπτό.

β. Ο κολποκοιλιακός κόμβος ή κόμβος των Ashoff Tawara που βρίσκεται επίσης στον δεξιό κόλπο στην πρόσφυση της τριγλώχινας βαλβίδας, αμέσως μπροστά από το στόμιο του στεφανιαίου κόλπου. Εάν απομονωθεί από τη βηματοδοτική επίδραση του φλεβόκομβου, ο κολποκοιλιακός κόμβος αναλαμβάνει ανεξάρτητη βηματοδοτική δράση και παράγει δυναμικά δράσης με ρυθμό 50 φορές το λεπτό.

γ. Το δεμάτιο του His το οποίο πηγάζει από τον κολποκοιλιακό κόμβο. Πρόκειται για μία ενιαία δεσμίδα που πορεύεται στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Διακλαδίζεται σε δυο σκέλη (δεξιό και αριστερό σκέλος) τα οποία στη συνέχεια διασπώνται στις ίνες του Purkinje οι οποίες απλώνονται σε όλο το μυοκάρδιο μεταφέροντας το βηματοδοτικό ερέθισμα. Όπως και ο κολποκοιλιακός κόμβος έτσι και το δεμάτιο του His, όταν απομονωθεί από τη βηματοδοτική επίδραση των προηγούμενων κόμβων, αναλαμβάνει ανεξάρτητη δράση και παράγει δυναμικά δράσης με ρυθμό 30 έως 40 φορές το λεπτό.

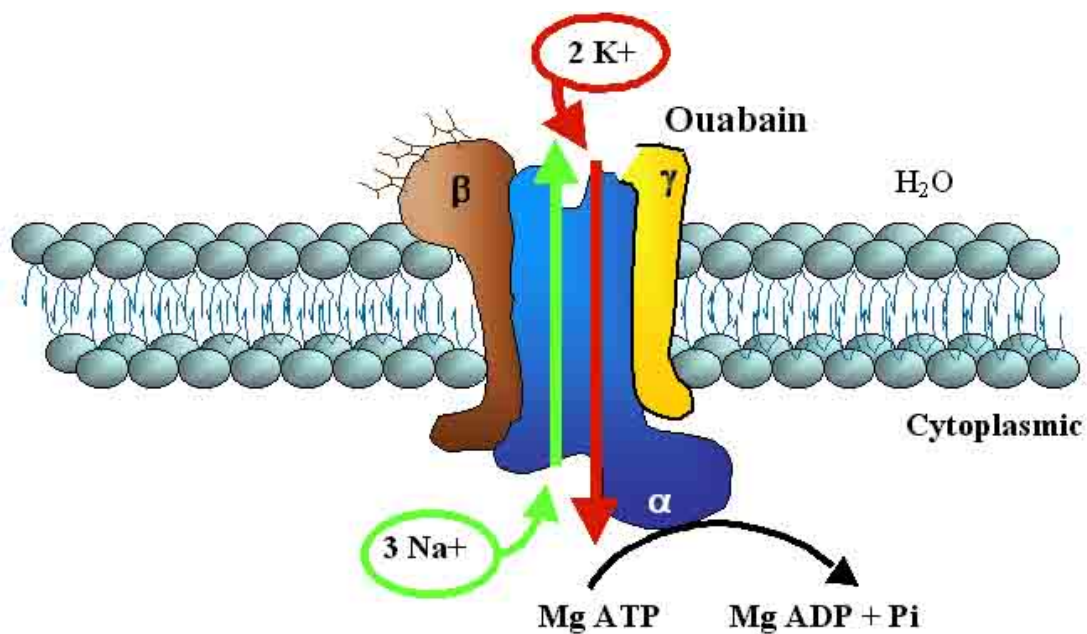
δ Τα τρία ενδοκομβικά δεμάτια (πρόσθιο ή του Bachmann, μέσο και οπίσθιο) τα οποία συνδέουν τον φλεβόκομβο με τον κολποκοιλιακό κόμβο.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ηλεκτρική δραστηριοποίηση του μυοκαρδίου αρχίζει από τον φλεβόκομβο. Ο φλεβόκομβος είναι ο κεντρικός βηματοδότης της καρδιάς. Από εκεί η ηλεκτρική διέγερση κατευθύνεται μέσω των ενδοκομβικών δεματίων προς τον κολποκοιλιακό κόμβο ενώ ταυτόχρονα απλώνεται σε όλη την έκταση του κόλπου. Η μετάδοση της διέγερσης γίνεται με ταχύτητά της τάξεως των 0.1 m/s.

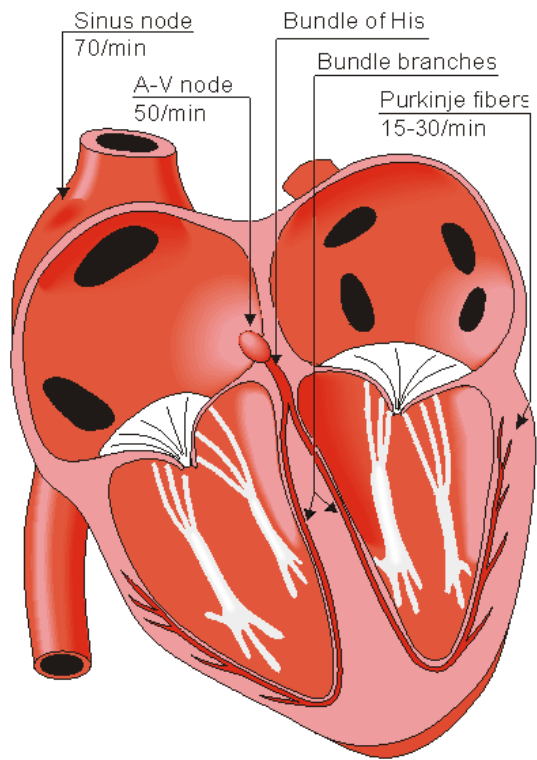
Στο επίπεδο του κολποκοιλιακού κόμβου η ταχύτητα διάδοσης της διέγερσης στον καρδιακό μυ ελαττώνεται και διαμορφώνεται γύρω στα 0.05 m/s ενώ τα κύτταρα του κολποκοιλιακού κόμβου παρουσιάζουν υψηλότερο «κατώφλι» με αποτέλεσμα να είναι λιγότερο ευερέθιστα. Έτσι ο κολποκοιλιακός κόμβος μπορεί να θεωρηθεί ως ένα είδος «φίλτρου» το οποίο «διαλέγει» ποια από τα ερεθίσματα που διαδίδονται κατά μήκος των ενδοκομβικών δεματίων θα μεταβιβαστούν προς τις κοιλίες. Ταυτόχρονα, ο κολποκοιλιακός κόμβος, υπό φυσιολογικές πάντα συνθήκες,

καθυστερεί την αγωγή του ερεθίσματος από τα ενδοκομβικά δεμάτια προς το δεμάτιο του His και τα σκέλη του, έτσι ώστε να δίνεται επαρκής χρόνος για την εξώθηση του αίματος από τους κόλπους.

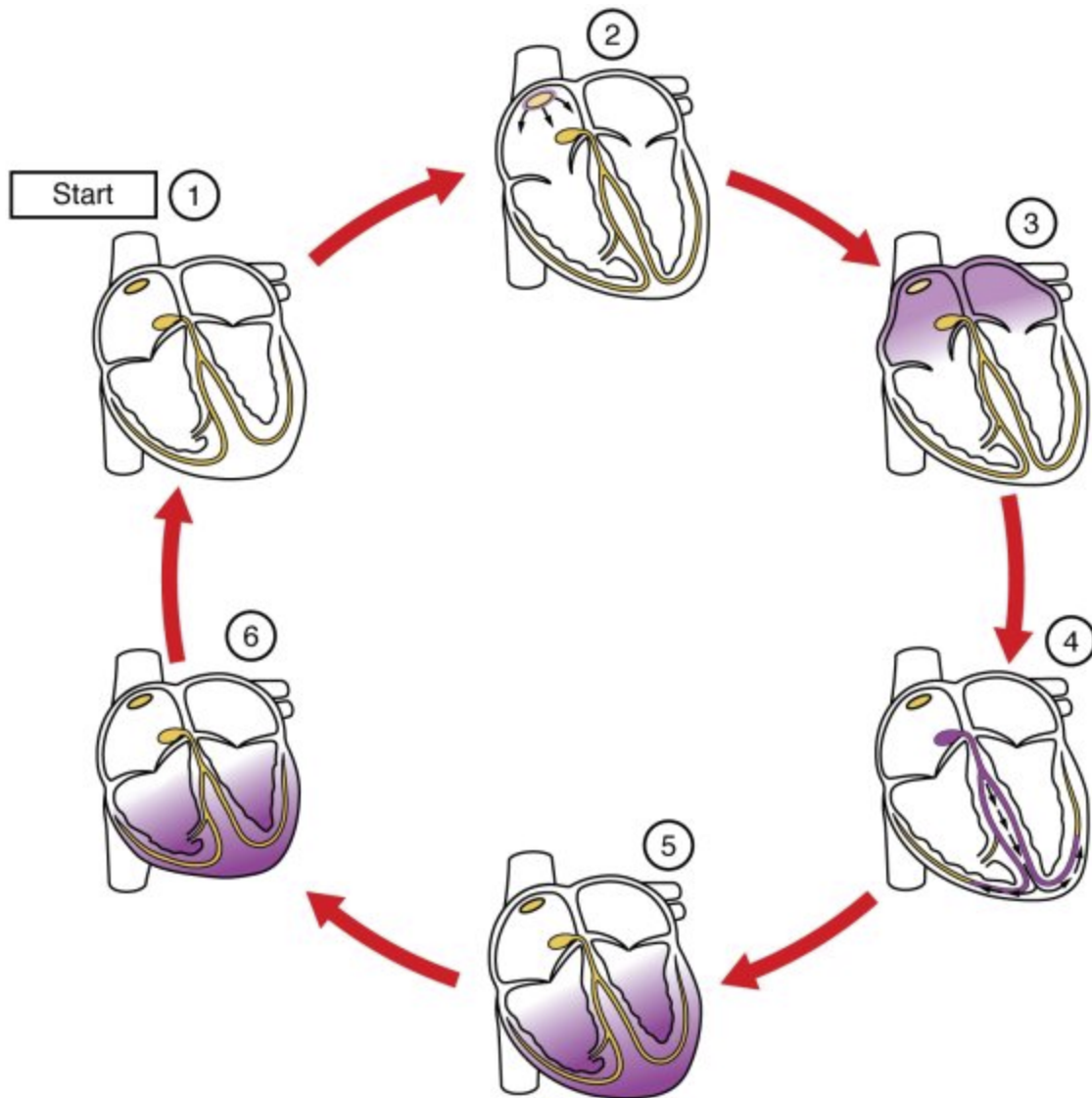
Από τον κολποκοιλιακό κόμβο η διέγερση άγεται ταχύτατα με το δεμάτιο του His και τα δύο σκέλη του προς τα πέρατα του μυοκαρδίου των κοιλιών έτσι ώστε όλο το τοίχωμά τους να διεγείρεται μέσα σε χρονικό διάστημα 0.06 sec. Αποτέλεσμα της ταχύτατης αυτής εξάπλωσης της διέγερσης είναι η πρακτικά ταυτόχρονη συστολή των μυϊκών ινών ολόκληρου του μυοκαρδίου και στις δύο κοιλίες. Σημειώνεται ότι στην εικόνα 9 παρουσιάζονται οι χρόνοι που απαιτούνται για την διαδρομή της διέγερσης κατά μήκος των διαφόρων τμημάτων του βηματοδοτικού ιστού ενώ στην εικόνα 10 παρουσιάζεται διαγραμματικά ο τρόπος με τον οποίο η διέγερση απλώνεται, συγχρονισμένα, στα διάφορα τμήματα των κοιλιών ώστε να είναι δυνατή η συστολή τους.



Εικόνα 8: Διάγραμμα της λειτουργίας της αντλίας Na^+/K^+ που, καταναλώνοντας ATP, διατηρεί σταθερές τις ενδοκυττάρειες τους συγκεντρώσεις παρά τις διαρροές



Εικόνα 9: Διάγραμμα του βηματοδοτικού ιστού της καρδιάς όπου παρουσιάζονται οι χρόνοι άφιξης του βηματοδοτικού ερεθίσματος στα διάφορα τμήματά του



Εικόνα 10: Ο καρδιακός κύκλος. (1) Ο φλεβόκομβος (SA) και το υπόλοιπο του συστήματος αγωγιμότητας σε κατάσταση ηρεμίας. (2) Στον φλεβόκομβο ξεκινά το δυναμικό δράσης, το οποίο διαδίδεται σε όλη την έκταση των κόλπων. (3) Μετά την άφιξη στον κολπικοκοιλιακό κόμβο, η διάδοση καθυστερεί για περίπου 100 ms, γεγονός που επιτρέπει στους κόλπους να ολοκληρώσουν την άντληση του αίματος πριν η ώση διαδοθεί στο δεμάτιο του His μέσω του οποίου ταξιδεύει (4) προς τους κλάδους (σκέλη) του και τις ίνες Purkinje, ενώ φτάνει και στη βάση του δεξιού θηλοειδούς μυός, (5) Από τις ίνες Purkinje η διέγερση απλώνεται στις συσταλτές ίνες της κοιλίας και (6) αρχίζει η κοιλιακή συστολή.

Πίνακας 2: Ηλεκτρικά χαρακτηριστικά της διάδοσης του ερεθίσματος στην καρδιά

Θέση	Event	Χρόνος [ms]	ΗΚΓ όροι	Ταχύτητα μετάδοσης [m/s]	Ενδογενής συχνότητα [1/min]	
SA κόμβος	Παραγωγή ερεθίσματος	0		0.05	70-80	
Κόλπος:						
Δεξιός	Εκπόλωση	5	P	0.8-1.0		
Αριστερός	Εκπόλωση	85	P	0.8-1.0		
AV Κόμβος	Άφιξη ερεθίσματος	50*	Διάστημα P-Q	0.02-0.05		
	Αναχώρηση ερεθίσματος	125				
Δεμάτιο του His:	Άφιξη ερεθίσματος	130		1.0-1.5		20-40
Σκέλη	Αναχώρηση ερεθίσματος	145		1.0-1.5		
Ίνες Purkinje:	Ενεργοποίηση	150		3.0-3.5		
Ενδοκάρδιο	Ενεργοποίηση	175		0.3 (κατά μήκος)		
Διάφραγμα	Εκπόλωση	190	QRS	-		
Αριστερή κοιλία	Εκπόλωση	225		0.8		
Επικάρδιο	Εκπόλωση			(εγκάρσια)		
Αριστερή κοιλία	Εκπόλωση	250				
Δεξιά κοιλία	Επαναπόλωση	400				
Επικάρδιο	Επαναπόλωση		T			
Αριστερή κοιλία	Επαναπόλωση					
Δεξιά κοιλία						
Ενδοκάρδιο						
Αριστερή κοιλία		600		0.5		

*) Η επαναπόλωση των κόλπων λαμβάνει χώρα κατά την εκπόλωση των κοιλιών και επομένως, φυσιολογικά, δεν αντιπροσωπεύεται στο ΗΚΓ

Η Νευρική Ρύθμιση της Καρδιακής Λειτουργίας

Όπως και το υπόλοιπο κυκλοφορικό σύστημα, έτσι και η καρδιά νευρώνεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Ειδικότερα στην καρδιά καταλήγουν φυγόκεντρες και από την καρδιά ξεκινούν κεντρομόλες νευρικές ίνες. Οι φυγόκεντρες νευρικές ίνες ανήκουν τόσο στο συμπαθητικό όσο και στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Όσον αφορά στις κεντρομόλες ίνες, ένα μέρος τους ακολουθούν τα πνευμονογαστρικά νεύρα προς τον εγκέφαλο. Άλλες πάλι ακολουθούν τους καρδιακούς κλάδους του συμπαθητικού συστήματος, χωρίς ωστόσο να ανήκουν σ' αυτό, για να φτάσουν στο νωτιαίο μυελό. Οι κεντρομόλες ίνες μεταφέρουν προς το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα πληροφορίες από διάφορους υποδοχείς (όπως π.χ. από τα σεοϋποδοχείς, ογκοϋποδοχείς, χημειοϋποδοχείς κ.ά.) που βρίσκονται στα τοιχώματα των κόλπων και των κοιλιών της καρδιάς. Με τις ίνες αυτές άγονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα νευρικές ώσεις που αφορούν τη διάταση του τοιχώματος, τις πιέσεις που εξασκούνται στα τοιχώματα των καρδιακών κοιλοτήτων, την τάση του οξυγόνου στα διάφορα σημεία του μυοκαρδίου, κλπ.

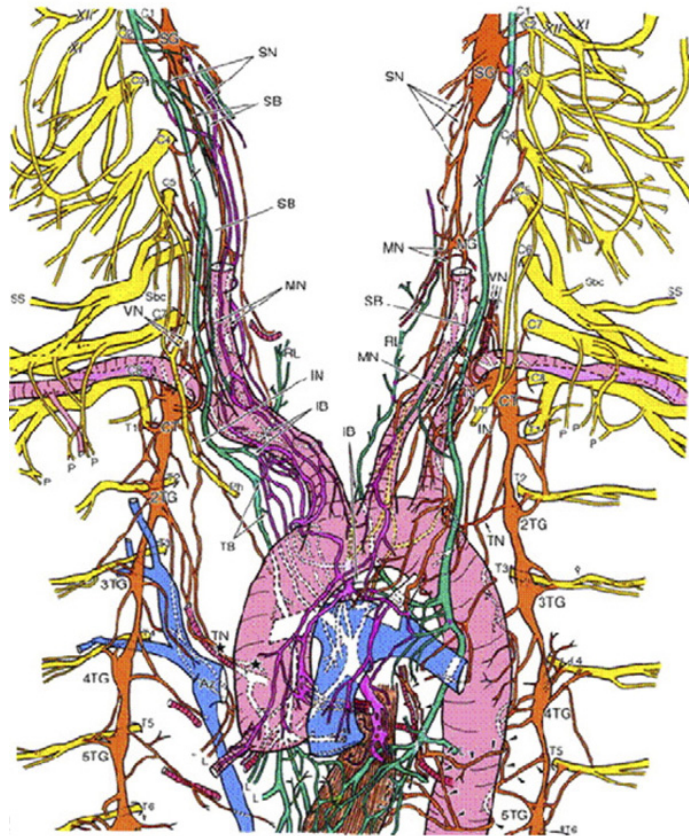
Τόσο τα πνευμονογαστρικά νεύρα όσο και τα συμπαθητικά νεύρα που νευρώνουν την καρδιά, ελέγχονται από τα καρδιαγγειακά νευρικά κέντρα που βρίσκονται στον προμήκη μυελό. Εκεί γίνεται η σύνθεση των πληροφοριών που προέρχονται τόσο από την περιφέρεια όσο και από τα διάφορα άλλα τμήματα του εγκεφάλου και από εκεί εκπορεύονται οι κινητικές εντολές που ρυθμίζουν την καρδιακή λειτουργία όπως και τη λειτουργία των αγγείων ώστε να αντιμετωπίζονται οι εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού.

Η νεύρωση της καρδιάς, επομένως, από το αυτόνομο νευρικό σύστημα περιλαμβάνει τόσο τη νεύρωση από το συμπαθητικό όσο και τη νεύρωση από το παρασυμπαθητικό σύστημα (Εικόνα 11).

Ειδικότερα, η συμπαθητική νεύρωση προέρχεται κυρίως από το δεξιό και το αριστερό αστεροειδές γάγγλιο. Οι ίνες του συμπαθητικού πορεύονται κατά μήκος

των επικαρδιακών αγγειακών δομών της καρδιάς και διεισδύουν στο υποκείμενο μυοκάρδιο παρόμοια με στεφανιαία αγγεία και καταλήγουν ως συμπαθητικές νευρικές απολήξεις στο ενδοκάρδιο. Με βάση το περιεχόμενο του μυοκαρδίου σε νορεπινεφρίνη, διαπιστώνεται μία κλίση στην πυκνότητα της συμπαθητικής νεύρωσης στην κατεύθυνση από τους κόλπους προς τις κοιλίες καθώς και από τη βάση προς την κορυφή της καρδιάς. Επομένως, οι κόλποι εμφανίζουν πυκνότερη νεύρωση. Ωστόσο, και οι κοιλίες καλύπτονται από το συμπαθητικό δίκτυο, το οποίο εμφανίζει την μέγιστη πυκνότητα νεύρωσης του μυοκαρδίου των κοιλιών στη βάση της καρδιάς.

Σε αντίθεση με το συμπαθητικό σύστημα, οι παρασυμπαθητικές ίνες μεταφέρονται από το δεξιό και αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο, που πηγάζουν από τον προμήκη μυελό. Το πνευμονογαστρικό νεύρο διαχωρίζεται στα άνω και κάτω καρδιακά νεύρα, τα οποία, τελικά, συγχωνεύονται με τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες του συμπαθητικού συστήματος σχηματίζοντας το νευρικό πλέγμα της βάσης της καρδιάς («καρδιακό πλέγμα»). Σε αντίθεση με τους νευρώνες του συμπαθητικού, αφού οι παρασυμπαθητικές ίνες διασχίσουν την κολποκοιλιακή αύλακα (AV), βυθίζονται σε όλη την έκταση του κοιλιακού τοιχώματος και φθάνουν, διατοιχωματικά, στο υπενδοκάρδιο [14]. Η κατανομή των παρασυμπαθητικών νευρώνων είναι πιο ετερογενής από εκείνη των νευρώνων του συμπαθητικού. Η πυκνότητα της παρασυμπαθητικής νεύρωσης στον φλεβόκομβο (SA) και στον κολποκοιλιακό (AV) κόμβο είναι σημαντικά υψηλότερη από την παρασυμπαθητική νεύρωση των κόλπων ή των κοιλιών. Έτσι, η παρασυμπαθητική νεύρωση των κοιλιών είναι αραιή, και καταλήγει σε συσσωρεύσεις λιπώδους ιστού, κυρίως στην άνω και στην οπίσθια επιφάνεια των κόλπων.



Εικόνα 11: Η αυτόνομη νεύρωση της καρδιάς. Kawashima T (2005) [65]

Τα δύο αυτά υποσυστήματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος ενεργούν σε συντονισμό μεταξύ τους παρά το γεγονός ότι οι δράσεις τους πάνω στο μυοκάρδιο είναι ανταγωνιστικές. Η επίδρασή τους επικρατεί της λειτουργίας των εγγενών και τοπικών μηχανισμών που παράγουν την αυτοματία της καρδιάς (καρδιακή συχνότητα) καθώς και την ταχύτητα και ένταση της μυοκαρδιακής συστολής (όγκος παλμού / καρδιακή παροχή).

Ειδικότερα, τα πνευμονογαστρικά νεύρα εξασκούν ανασταλτική επίδραση στη λειτουργία της καρδιάς. Το δεξιό πνευμονογαστρικό νεύρο επιδρά στο φλεβόκομβο και επιβραδύνει το ρυθμό της παραγωγής των διεγέρσεων, δηλ. προκαλεί βραδυκαρδία (αρνητική χρονότροπη δράση). Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η υπερδραστηριοποίηση του δεξιού πνευμονογαστρικού μπορεί να προκαλέσει την πλήρη αναστολή της δραστηριότητας του φλεβόκομβου και να οδηγήσει σε ανακοπή, δηλ. σε παύση της καρδιακής λειτουργίας. Το αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο επιδρά στον κολποκοιλιακό κόμβο και επιβραδύνει την διάδοση της διέγερσης

από τους κόλπους στις κοιλίες, δηλ. αυξάνει το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της συστολής των κόλπων και της συστολής των κοιλιών (αρνητική δρομότροπη δράση). Τέλος και τα δύο πνευμονογαστρικά νεύρα ελαττώνουν την ένταση της συστολής και μειώνουν τη διεγερσιμότητα του μυοκαρδίου των κόλπων (αρνητική ινότροπη και αρνητική βαθμότροπη δράση αντίστοιχα).

Οι συμπαθητικές νευρικές ίνες εξασκούν διεγερτική επίδραση στη λειτουργία της καρδιάς προκαλώντας την επιτάχυνση της παραγωγής διεγέρσεων από τον φλεβόκομβο, δηλαδή ταχυκαρδία (θετική χρονότροπη επίδραση). Ακόμη επιδρούν σε ολόκληρο το μυοκάρδιο αυξάνοντας την ένταση της συστολής (θετική ινότροπη επίδραση). Η επίδραση δηλ. του συμπαθητικού νευρικού συστήματος επιτρέπει στην καρδιά να αυξήσει ενεργά το αντλητικό της έργο όταν αυτό είναι αναγκαίο. Η αύξηση αυτή διαφέρει από εκείνη που συμβαίνει λόγω της εφαρμογής του νόμου Frank Starling κατά το ότι στην περίπτωση του νόμου Frank Starling το μυοκάρδιο απλά προσαρμόζει τη δύναμη της συστολής του στις μεγαλύτερες απαιτήσεις της κυκλοφορίας χωρίς να απαντά σ' αυτές ενεργά.

Η αλληλεπίδραση του συμπαθητικού με το παρασυμπαθητικό σύστημα είναι πολύπλοκη και πηγάζει από πολλά και διαφορετικά επίπεδα, όπως κεντρικά μέσω της επεξεργασίας εισόδων από τασεοϋποδοχείς και χημειοϋποδοχείς και από τις τοπικές ενδονευρωνικές αλληλεπιδράσεις του ενδογενούς καρδιακού νευρικού συστήματος. Τυχόν μεταβολές στην αυτόνομη λειτουργία φαίνεται ότι συνοδεύουν καταστάσεις όπως τον αιφνίδιο καρδιακή αιτιολογίας θάνατο, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη διαβητική νευροπάθεια, και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η πλήρης έκταση των αλλαγών αυτών δεν είναι προς το παρόν γνωστή. Ωστόσο, φαίνεται πως οι μηχανισμοί του αυτόνομου νευρικού συστήματος καθώς και του ενδογενούς νευρικού συστήματος της καρδιάς συμμετέχουν στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα, ενώ επίσης συμβάλλουν στην διαμόρφωση του αρρυθμογόνου υποστρώματος.

Το Ενδογενές Νευρικό Σύστημα της Καρδιάς

Πέρα από την «εξωγενή» (αυτόνομη) νεύρωση της καρδιάς, κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες καταδείχτηκε ότι η καρδιά διαθέτει και ένα «ενδογενές νευρικό σύστημα» το οποίο (όπως το εντερικό νευρικό σύστημα στην περίπτωση του πεπτικού σωλήνα) αποτελείται από διασυνδεδεμένους ενδονευρώνες, γάγγλια και τοπικά κυκλώματα. Το σύστημα αυτό που αποτελείται από 40 - 45000 ενδονευρώνες στο μυοκάρδιο των ενηλίκων (και έως 95000 νευρώνες στην καρδιά των εμβρύων, των νεογνών και των παιδιών 29), εκτείνεται κυρίως στη βάση της καρδιάς και αποτελείται από 7 γαγγλιονικά υποπλέγματα που, συνολικά, περιέχουν περισσότερα από 800 επικαρδιακά γάγγλια. Κάθε ένα από τα υποπλέγματα αυτά (ή ομάδες υποπλεγμάτων) νευρώνουν διαφορετικές καρδιακές κοιλότητες. Έτσι, ένα υποπλέγμα νευρώνει την δεξιά κοιλία, τρία υποπλέγματα νευρώνουν την αριστερή κοιλία, ενώ τα υπόλοιπα τρία νευρώνουν τους κόλπους. Η υψηλότερη πυκνότητα των επικαρδιακών γαγγλίων απαντάται στην ραχιαία και την πλάγια ραχιαία επιφάνεια του αριστερού κόλπου.

Το ενδογενές αυτό νευρικό σύστημα της καρδιάς, δεν αποτελεί, απλά, «σταθμό αναμετάδοσης» των εισόδων που προέρχονται από το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα, αλλά είναι επιφορτισμένο με την επεξεργασία των πληροφοριών και εντολών που μεταφέρουν τα συστήματα αυτά ώστε να είναι δυνατός ο λεπτός έλεγχος της λειτουργίας της καρδιάς μέσω της λειτουργίας ενδογενών συστημάτων ανάδρασης για την στιγμιαία επιλογή του βέλτιστου τόνου τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού συστήματος.

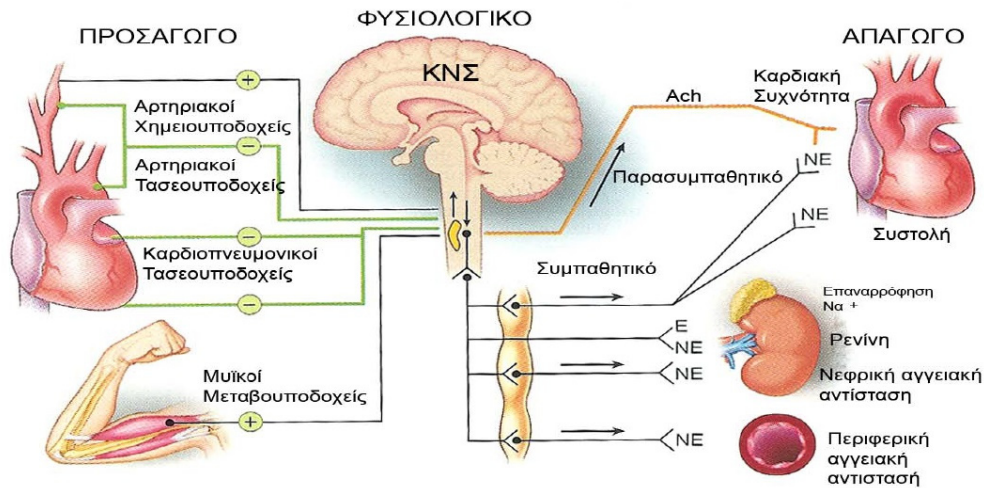
Η αυτόνομη ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας μέσω του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος διεκπεραιώνεται μέσω των νευροδιαβιβαστών των δύο αυτών συστημάτων, δηλαδή μέσω της νορεπινεφρίνης και της ακετυλοχολίνης, που ασκούν διεγερτική ή ανασταλτική δράση αντίστοιχα, επί των ιστών στόχων, μέσω αδρενεργικών και μουσκαρινικών υποδοχέων.

Ο Ρυθμιστικός Μηχανισμός του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος

Ο κύριος νευροδιαβιβαστής του συμπαθητικού συστήματος είναι η νορεπινεφρίνη (βλέπε εικόνα 12) – η οποία, ωστόσο δεν απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης των συμπαθητικών νεύρων από τις τελικές απολήξεις τους [32]. Αντίθετα, η νορεπινεφρίνη μεταφέρεται και απελευθερώνεται από «κίρσοειδείς» σχηματισμούς που υπάρχουν κατά μήκος των τελικών τμημάτων των συμπαθητικών νευραξόνων και έχουν μήκος από 1 έως 4 μm . Κάθε ένας από αυτούς τους «κίρσοειδείς» σχηματισμούς αποτελεί μία εξειδικευμένη θέση αποθήκευσης και απελευθέρωσης της νορεπινεφρίνης [44].

Η νορεπινεφρίνη παράγεται από το αμινοξύ τυροσίνη, το οποίο μετατρέπεται σε διυδροξυφαινυλαλανίνη και στη συνέχεια σε ντοπαμίνη. Η ντοπαμίνη εισέρχεται με ενεργητική μεταφορά σε αποθηκευτικά κυστίδια όπου και μετατρέπεται σε νορεπινεφρίνη από την Β-υδροξυλάση. Κατά τις νευρικές ώσεις τα αποθηκευτικά αυτά κυστίδια συντήκονται με την κυτταρική μεμβράνη που περιβάλλει τους κίρσοειδείς σχηματισμούς και απελευθερώνουν την νορεπινεφρίνη. Εκτός όμως από την διέγερση (δυναμικά δράσης) καθ' εαυτή των συμπαθητικών νευρώνων, η απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης με εξωκυττάρωση, επίσης ρυθμίζεται (μέσω αρνητικής ανάδρασης) από ένα προσυναπτικό σύστημα υποδοχέων, που συμπεριλαμβάνει τους α_2 αδρενεργικούς υποδοχείς [38]

Η διέγερση των α_2 αδρενεργικών υποδοχέων παρατείνει διάρκεια του δυναμικού δράσης και καταστέλλει τη β -αδρενεργική διέγερση η οποία προκαλεί την επιμήκυνση των μετεκπολωτικών δυναμικών [72, 97] – γεγονός που προστατεύει από την ισχαιμία που συνοδεύει την τυχόν κοιλιακή ταχυκαρδία *in vivo* [21]. Σημειώνεται ότι η αντιρρόπηση της δράσης των α_2 αδρενεργικών υποδοχέων από τυχόν β -αδρενεργική διέγερση αυξάνει τον κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά την ισχαιμία [9].



Εικόνα 12: Ρύθμιση του καρδιακού μύος από τα συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Ορολογία και Συντομογραφίες: NE = νορεπινεφρίνη. ACh = ακετυλοχολίνη. E= επινεφρίνη (Σύμφωνα με Esler M και συν, 1990 [32]).

Η συμπαθητική διέγερση αυξάνει την δραστηριότητα (συχνότητα παραγωγής δυναμικών δράσης – χρονότροπος δράση) του φλεβόκομβου (SA node) και αυξάνει την αγωγιμότητα του κολποκοιλιακού (AV) κόμβου, με αποτέλεσμα την αύξηση (επιτάχυνση) του καρδιακού ρυθμού (θετική χρονότροπος δράση). Παράλληλα αυξάνεται η συσταλτικότητα (θετική ινότροπος δράση) του κολπικού και του κοιλιακού μυοκαρδίου. Η αυξημένη συσταλτικότητα διαμεσολαβείται από τους β-αδρενεργικούς (υπότυποι β1 και β2 σε αναλογία περίπου 5: 1 στο υγιές μυοκάρδιο) μετασυναπτικούς υποδοχείς οι οποίοι είναι ιδιαίτερα άφθονοι στο μυοκάρδιο και ασκούν χρονότροπο, δρομότροπο, και ινότροπο δράση [13, 18, 21]. Σε αντίθεση με τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, οι α-αδρενεργικοί υποδοχείς βρίσκονται κυρίως στο τοίχωμα των αγγείων, αλλά και στο μυοκάρδιο των κοιλιών, σε αναλογία 1:5 σε σχέση με τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς [91].

Πέρα από τους β1 και β2 αδρενεργικούς υποδοχείς, έχει περιγραφεί (και κλωνοποιηθεί) και ένας τρίτος β-αδρενεργικός υποδοχέας – ο β3-αδρενεργικός υποδοχέας. Σε αντίθεση με τους άλλους δύο υποτύπους, η διέγερση αυτού του υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της συσταλτικότητας της καρδιάς (αρνητική ινότροπος δράση) και αγγειοδιαστολή, η οποία πιθανόν διαμεσολαβείται μέσω της συνθάσης του οξειδίου του αζώτου [42, 43, 44].

Η νορεπινεφρίνη δεσμεύεται από τους β-αδρενεργικούς μετασυναπτικούς υποδοχείς του μυοκαρδίου. Οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται ενδοκυτταρικά με την αδενυλική κυκλάση μέσω της συνδετικής πρωτεΐνης Gs του νουκλεοτιδίου γουανίνης. Η κινητοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης αυξάνει τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), δηλαδή του δεύτερου ενδοκυτταρικού αγγελιοφόρου. Με τη σειρά τους, τα αυξημένα επίπεδα της cAMP ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση A (PKA), η οποία φωσφορυλιώνει τους διαύλους του ασβεστίου τύπου L, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο ιόντων του ασβεστίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα και, παράλληλα, την απελευθέρωση από τις αποθήκες του σαρκοπλασματικού δικτύου, του αποθηκευμένου σε αυτές ασβεστίου. Καθώς το ασβέστιο «κατακλύζει» το σαρκόπλασμα, αυξάνει ο ρυθμός σχηματισμού «γεφυρών» μεταξύ της ακτίνης και της μυοσίνης των μυοκαρδιακών ινιδίων (με την ενεργοποίηση της διαδικασίας αυτής από την καλμοδουλίνη) και, επομένως, αυξάνει η ένταση της μυοκαρδιακής συστολής (θετική ινότροπος δράση).

Τέλος, νορεπινεφρίνης διεγείρει μία σειρά κοιλιακών μυοκυτταρικών διαμεμβρανικών ηλεκτρικών ρευμάτων, όπως του εσωστρεφούς ρεύματος νατρίου, του καθυστερημένου ανορθωτικού ρεύματος καλίου (I_{Ks}), το ρεύμα χλωρίου, και τα βηματοδοτικά ρεύματα. Στον άνθρωπο, αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της διάρκειας του δυναμικού δράσης των κοιλιών (APD) καθώς και της ανερέθιστης περιόδου [92]. Ακόμη, οι επιπτώσεις της διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων στον καθυστερημένο ανορθωτικό ρεύμα του καλίου (I_{Ks}), είναι ιδιαίτερα σημαντικές: πράγματι, οι μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις υπομονάδες α (KCNQ1) και β (KCNE1) του I_{Ks} συνδέονται με σύνδρομο μακρού QT (τα LQT1 και LQT5), και προδιαθέτουν τους φορείς τους σε πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) όταν υπάρχει αυξημένη συμπαθητική διέγερση.

Η ρύθμιση του διαύλου του καθυστερημένου ανορθωτικού ρεύματος καλίου (I_{Ks}) μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης A διαμεσολαβείται από ένα μακρομοριακό σύμπλοκο σηματοδότησης που αποτελείται από το κανάλι και την πρωτεΐνη γ otiao, η οποία επιστρατεύει την πρωτεϊνική κινάση A (PKA) και την πρωτεϊνική φωσφατάση 1 και τις συνδέει με το καρβοξυλικό τερματικό πεδίο της υπομονάδας KCNQ1 [78]. Το

σύμπλοκο που σχηματίζεται αποτελεί ένα δίαυλο που επιτρέπει τον λεπτό (ευαίσθητο), χρονικά, έλεγχο της φωσφορυλίωσης του διαύλου κατά τη διάρκεια της συμπαθητικής διέγερσης.

Τα αποτελέσματα της φωσφορυλίωσης από την πρωτεϊνική κινάση A φωσφορυλίωσης του διαύλου του καθυστερημένου ανορθωτικού ρεύματος καλίου (I_{Ks}) είναι η αύξηση του ρυθμού ενεργοποίησης του καναλιού και η μείωση του ρυθμού απενεργοποίησής του (βλέπε, π.χ., το μοντέλο Hodgkin – Huxley για την ενεργοποίηση / απενεργοποίηση των διαύλων της μεμβράνης των ερεθιστών κυττάρων). Το γεγονός αυτό οδηγεί στην εκροή καλίου από το κύτταρο και την βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού δράσης του. Επιπλέον, καθώς αυξάνεται ο καρδιακός ρυθμός και μικραίνει η διάρκεια του δυναμικού δράσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, εμφανίζεται ανεπαρκής απενεργοποίηση του διαύλου του καθυστερημένου ανορθωτικού ρεύματος καλίου (I_{Ks}) μεταξύ των διαδοχικών παλμών, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση διαύλου του καθυστερημένου ανορθωτικού ρεύματος καλίου (I_{Ks}) σε «ανοικτή» κατάσταση κατά τη διάρκεια της διαστολής του μυοκαρδίου. Παρά το γεγονός ότι δεν είναι δυνατή η ροή ρεύματος κατά την διάρκεια της διαστολής λόγω της έλλειψης διαφοράς δυναμικού (το δυναμικό της μεμβράνης έχει εξισωθεί με το δυναμικό ισορροπίας του καλίου), τα ανοικτά κανάλια συνεισφέρουν στην αγωγιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης κατά τη διάρκεια της φάσης ανόδου (upstroke) του επόμενου δυναμικού δράσης. Ως αποτέλεσμα, οι «ανοιχτοί» δίαυλοι καθυστερημένου ανορθωτικού ρεύματος καλίου (I_{Ks}) απενεργοποιούνται ολοένα και πιο αργά, και το καθυστερημένο ανορθωτικό ρεύμα καλίου (I_{Ks}) γίνεται ολοένα και μεγαλύτερο κατά τις διαδοχικές αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας και το μυοκαρδιακό δυναμικό δράσης, γίνεται ολοένα και βραχύτερο υπό την επίδραση της β-αδρενεργικής διέγερσης. Σε μερικούς ασθενείς με LQT1 και LQT5, η ρύθμιση της β-αδρενεργικής διέγερσης είναι διαταραγμένη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απενεργοποίηση των διαύλων του καθυστερημένου ανορθωτικού ρεύματος καλίου (I_{Ks}) και σε μειωμένη προσαρμογή του μυοκαρδιακού δυναμικού δράσης σε τυχόν ταχύτερους ρυθμούς λειτουργίας της καρδιάς. Έτσι, τα καρδιομυοκύτταρα δεν μπορούν να επαναπωλωθούν πλήρως μεταξύ των διαδοχικών παλμών και εμφανίζεται κυκλική εναλλαγή της διάρκειας των δυναμικών δράσης [115].

Κατά την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης στη συναπτική σχισμή, μόνο μια μικρή ποσότητά της διατίθεται για την ενεργοποίηση των β υποδοχέων. Η πλειοψηφία των μορίων της νορεπινεφρίνης επαναπροσλαμβάνεται από τις νευρικές απολήξεις με τη βοήθεια του προσυναπτικού μεταφορέα της νορεπινεφρίνης και ανακυκλώνεται με τον εγκλεισμό της σε κυστίδια ή μεταβολίζεται στο κυτταρόπλασμα από την μονοαμινοξειδάση. Τέλος, ένα μικρό ποσοστό της διαχέεται εντός του αγγειακού χώρου [79].

Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν εκφράζονται όλοι οι τύποι των διαύλων ομοιογενώς στις διάφορες στιβάδες του μυοκαρδίου. Για παράδειγμα, η πυκνότητα των εναλλακτών νατρίου-ασβεστίου είναι υψηλότερη στο επικάρδιο και χαμηλότερη στην ενδοκάρδιο, ενώ αυτή η διατοιχωματική ετερογένεια μπορεί να διαταραχθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια [125]. Επίσης, κατά την διάδοσή της η διάρκεια του μυοκαρδιακού δυναμικού δράσης είναι η μικρότερη στο επικάρδιο και στο ενδοκάρδιο και μεγαλύτερη στις εσωτερικές στιβάδες του μυοκαρδίου. Κατά τη συμπαθητική διέγερση στην φυσιολογική κοιλία, αυτή η διατοιχωματική διαφορά στο χρόνο της επαναπόλωσης μειώνεται, έτσι ώστε η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της διάρκειας του μυοκαρδιακού δυναμικού δράσης των μυϊκών κυττάρων των εσωτερικών στιβάδων του μυοκαρδίου περισσότερο από ότι εκείνων του επικαρδίου ή του ενδοκαρδίου, γεγονός που κάνει την επαναπόλωση πιο συγχρονισμένη [127].

Ο Ρυθμιστικός Μηχανισμός του Παρασυμπαθητικού Νευρικού Συστήματος

Σε αντίθεση με το συμπαθητικό σύστημα, το παρασυμπαθητικό έχει την ακετυλοχολίνη ως νευροδιαβιβαστή. Η ακετυλοχολίνη συντίθεται με ακετυλίωση της χολίνης από την χολίνο-ακετυλο-τρανσφεράση. Η χολίνη που ακετυλιώνεται εισέρχεται στις νευρικές απολήξεις με τη βοήθεια του υψηλής συγγένειας μεταφορέα της χολίνης [30, 129]. Στις νευρικές απολήξεις η ακετυλοχολίνη αποθηκεύεται σε κυστίδια και απελευθερώνεται μετά από διέγερση των παρασυμπαθητικών νεύρων και, αφού εκλυθεί, ενεργοποιεί κατ' αρχήν τους μετασυναπτικούς μουσκαρινικούς υποδοχείς και κατά δεύτερο λόγο τους προγαγγλιακούς νικοτινικούς υποδοχείς [69, 128]. Η μετασυναπτική της δράση τερματίζεται μέσω της ταχείας αποδόμησής της από την χολινεστεράση [55].

Η τυχόν έντονη διέγερση του παρασυμπαθητικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της καρδιακής συχνότητας (αρνητική χρονότροπο δράση) μέσω της ελάττωσης της συχνότητας παραγωγής βηματοδοτικών δυναμικών από τον φλεβόκομβο αλλά και μέσω της ελάττωσης της ταχύτητας αγωγής των ερεθισμάτων (αρνητική δρομότροπος δράση) δια μέσου του κολποκοιλιακού κόμβου. Η συσταλτικότητα των κοιλιών δεν επηρεάζεται από την παρασυμπαθητική δραστηριότητα, ιδιαίτερα όταν η ταυτόχρονη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα. Ωστόσο, υπό την παρουσία έντονης δραστηριοποίησης του συμπαθητικού συστήματος, η αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού συστήματος τείνει να ενισχύσει την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου των κοιλιών.

Στο μυοκάρδιο των κοιλιών, ο κύριος μετασυναπτικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης είναι ο τύπος M2 των μουσκαρινικών υποδοχέων, ο οποίος συνδέεται με την αδενυλική κυκλάση μέσω της ανασταλτικής συνδετικής πρωτεΐνης G_i του νουκλεοτιδίου της γουανίνης. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα από την ακετυλοχολίνη μειώνει την παραγωγή του ενδοκυτταρικού cAMP, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Στο μυοκάρδιο των κόλπων και στον βηματοδοτικό ιστό (φλεβοκομβικό και κολποκοιλιακό) οι υποδοχείς τύπου M2 ενεργοποιούν μια άλλη G πρωτεΐνη, την πρωτεΐνη G_k, η οποία προκαλεί αύξηση της εκροής του καλίου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα διανοίγοντας τους διαύλους καλίου, ανεξάρτητα από τη δράση των συστημάτων δεύτερου αγγελιοφόρου (διαβιβαστή). Λόγω της απουσίας στη λειτουργική δομή του παρασυμπαθητικού συστήματος βρόχων πολλαπλών ενδοκυτταρικών αγγελιοφόρων (σε σύγκριση, πάντα, με το τι λαμβάνει χώρα κατά την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος), το μυοκάρδιο ανταποκρίνεται ταχύτερα στην παρασυμπαθητική διέγερση. Παράλληλα, η τυχόν επίδραση του παρασυμπαθητικού συστήματος παύει πολύ ταχύτερα από εκείνη του συμπαθητικού, εφόσον σταματήσει η διέγερση του μυοκαρδίου από το παρασυμπαθητικό σύστημα. Η ταχεία αυτή μεταβλητότητα της επίδρασης του παρασυμπαθητικού στο μυοκάρδιο ενισχύεται και από το γεγονός ότι, σε αντίθεση με νορεπινεφρίνη (η οποία έχει εξαιρετική ανθεκτικότητα στην αποδόμησή της στο εξωκυττάριο υγρό και επαναπροσλαμβάνεται από τους νευρώνες μετά την απελευθέρωσή της), η ακετυλοχολίνη υδρολύεται ταχύτατα με την παρέμβαση της ακετυλοχολινεστεράσης. Παράλληλα, δεν υπάρχει μεταφορέας της ακετυλοχολίνης

από το εξωκυττάριο στο ενδοκυττάριο περιβάλλον και, έτσι, είναι αποκλειστικά η χολίνη (δηλαδή το προϊόν της υδρόλυσης της εξωκυττάριας ακετυλοχολίνης) που επαναπρολαμβάνεται από τους νευρώνες ώστε να επανασυντεθεί σε νέα μόρια ακετυλοχολίνης [89]. Τέλος, σε αντίθεση με τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η διέγερση του παρασυμπαθητικού δεν μεταβάλλει τη διάρκεια του μυοκαρδιακού δυναμικού δράσης και τη διατοιχωματική μετάδοσή του στο ενδοκάρδιο, επικάρδιο, ή μέσα στο μυοκάρδιο [127].

Αρχές Ηλεκτροκαρδιογραφίας³

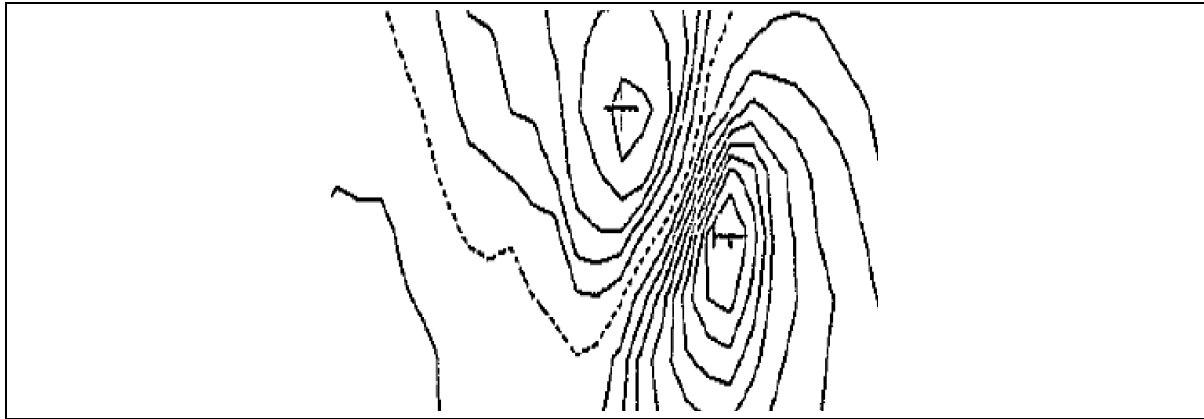
Το Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Η φυσική βάση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) είναι η καταγραφή του αλγεβρικού αθροίσματος των δυναμικών δράσης των μυοκαρδιακών ινών (δηλαδή τόσο του βηματοδοτικού ιστού όσο και του λειτουργικού μυοκαρδίου) κατά την εξέλιξη του καρδιακού κύκλου. Επειδή οι ιστοί του σώματος είναι καλοί αγωγοί του ηλεκτρισμού, τα ηλεκτρικά ρεύματα που δημιουργούνται κατά τη λειτουργία της καρδιάς φθάνουν στην επιφάνεια του σώματος με αποτέλεσμα να είναι δυνατό να καταγραφούν τα τοπικά ηλεκτρικά δυναμικά που προκαλούνται στα διάφορα σημεία της επιφάνειας του σώματος⁴ (εικόνα 13).

³ Το κεφάλαιο «Αρχές Ηλεκτροκαρδιογραφίας» βασίζεται, όσον αφορά στις ενότητες «Το Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)» και ιδιαίτερα στις υποενότητες «Η φυσική βάση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος», «Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές» και «Η ηλεκτροκαρδιογραφική καμπύλη» στο σύγγραμμα των Malmivuo J & Plonsey R, 1995 [77]. Στο σύνολό του το κεφάλαιο «Αρχές Ηλεκτροκαρδιογραφίας» βασίζεται επίσης στα συγγράμματα / εγχειρίδια των Ανωγειανάκης Γ. (1991) [130], Boron, W.F., Boulpaep, E.L. (2012) [17], Hille, B. (2001)[58], Junge, D. (1992) [63], Sperelakis, N., (2001) [107], Guyton A.C. & Hall J.E. (2011) [53], Borley N.R. & Acham V (2005) [16].

⁴ Σύμφωνα με τον AD Waller AD (Waller AD: A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *J. Physiol. (Lond.)* 1887; 8: 229-34), το ΗΚΓ του ανθρώπου καταγράφηκε για πρώτη φορά το 1887 από τον Augustus Désiré Waller με τη χρήση του τριχοειδικού ηλεκτρόμετρου του Lippmann ο οποίος επέλεξε πέντε θέσεις ηλεκτροδίων: ία για κάθε ένα από τα τέσσερα άκρα και ένα (ουδέτερο) για το στόμα – τρόπος που επέτρεψε την επίτευξη μίας επαρκώς χαμηλής αντίστασης επαφής και την μεγιστοποίηση του ΗΚΓ σήματος. Ο Willem Einthoven, στη συνέχεια, επίσης χρησιμοποίησε το τριχοειδικό ηλεκτρόμετρο στις πρώτες καταγραφές του ΗΚΓ που επιχείρησε, ωστόσο, η ουσιαστική του συμβολή στην τεχνολογία της καταγραφής του ΗΚΓ ήταν η ανάπτυξη και η εφαρμογή του γαλβανόμετρου χορδής, του οποίου η ευαισθησία του υπερέβαινε κατά πολύ εκείνη του τριχοειδικού ηλεκτρόμετρου. Το 1908 ο W Einthoven δημοσίευσε την περιγραφή του πρώτου κλινικά χρήσιμου συστήματος καταγραφής του ΗΚΓ (Einthoven W: Weiteres über das Elektrokardiogram. *Pflüger Arch. ges. Physiol.* 1908; 122: 517-48).



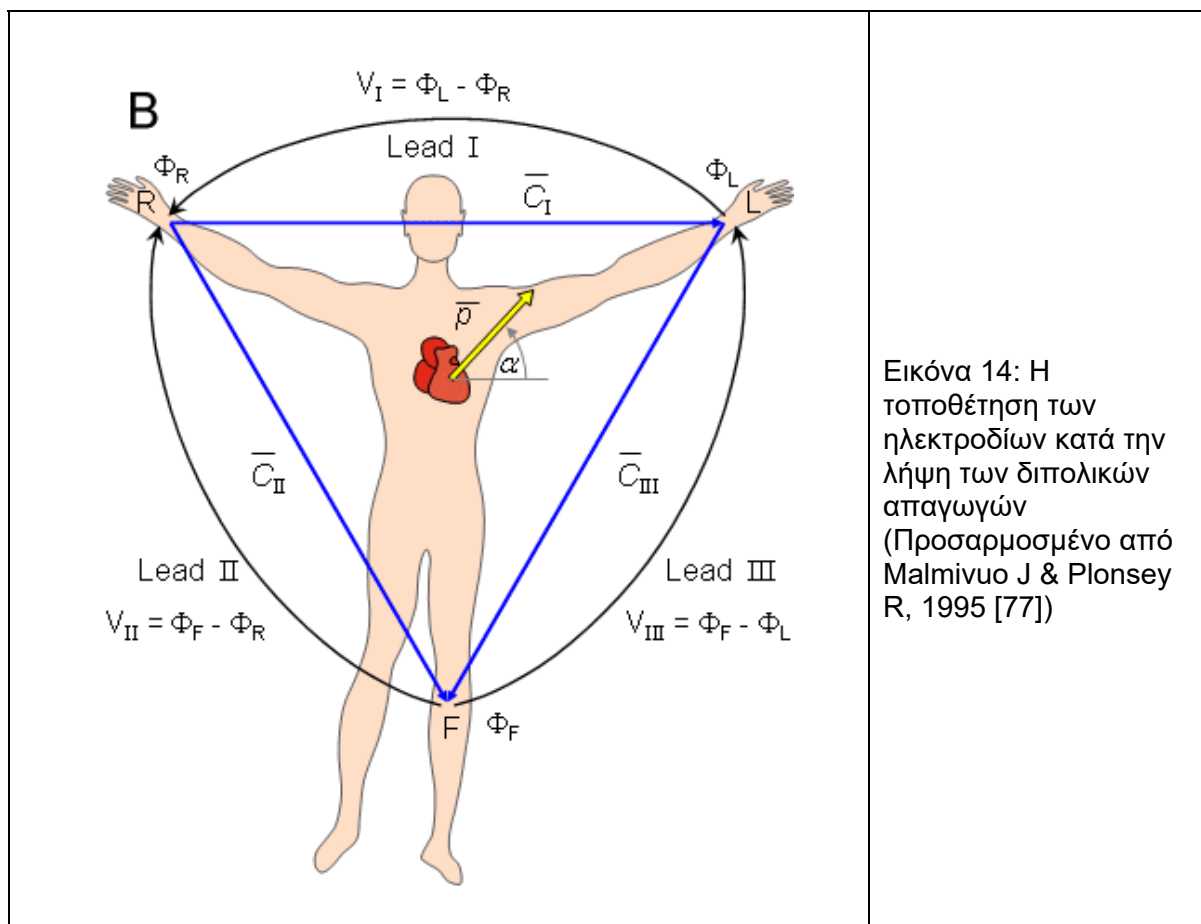
Εικόνα 13: Τα ηλεκτρικά ρεύματα που δημιουργούνται κατά τη λειτουργία της καρδιάς φτάνουν στην επιφάνεια του σώματος με αποτέλεσμα να προκαλούν τοπικά ηλεκτρικά δυναμικά που είναι δυνατόν να καταγραφούν. Στην εικόνα αυτή παρουσιάζεται μία στιγμιαία κατανομή των ηλεκτρικών δυναμικών (ισοδυναμικές καμπύλες) στην επιφάνεια του θώρακα, δεξιά και αριστερά του στέρνου, κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού. (Προσαρμοσμένο από: Ανωγειανάκης Γ, 1991 [130])

Ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται η καταγραφή αυτή έχει ως εξής; Αρχικά επιλέγεται ένα σημείο (ή συνδυασμός σημείων) της επιφάνειας του σώματος, του οποίου το ηλεκτρικό δυναμικό θεωρείται αυθαίρετα ως δυναμικό αναφοράς (μηδέν). Κατόπιν καταγράφονται οι διαφορές του ηλεκτρικού δυναμικού των υπόλοιπων σημείων σε σχέση με το δυναμικό αναφοράς.

Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές

Τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα καταγράφονται με τη χρησιμοποίηση ειδικών, απόλυτα καθορισμένων συνδυασμών των θέσεων λήψης των δυναμικών από την επιφάνεια του σώματος. Οι συνδυασμοί αυτοί ονομάζονται απαγωγές και είναι είτε διπολικές (δηλαδή μέσω των θέσεων αυτών καταγράφονται διαφορές δυναμικού ανάμεσα σε δύο σημεία της επιφάνειας του σώματος), είτε μονοπολικές (δηλαδή μέσω των θέσεων αυτών καταγράφεται η διαφορά δυναμικού μεταξύ ενός σημείου επί της επιφάνειας του σώματος και ενός προκαθορισμένου δυναμικού αναφοράς). Στην καθημερινή ΗΚΓραφική πρακτική χρησιμοποιούνται τρεις διπολικές απαγωγές (κλασικές διπολικές απαγωγές των άκρων) και εννέα μονοπολικές απαγωγές (δηλ. τρεις μονοπολικές απαγωγές των άκρων και έξι προκάρδιες απαγωγές).

Στις διπολικές απαγωγές καταγράφεται η διαφορά δυναμικού μεταξύ του δεξιού και αριστερού χεριού (απαγωγή I ή D_I , όπου D = διπολική), μεταξύ δεξιού χεριού και αριστερού ποδιού (απαγωγή II ή D_{II}) και μεταξύ του αριστερού χεριού και αριστερού ποδιού (απαγωγή III ή D_{III}). Η σύνδεση των καταγραφικών ηλεκτροδίων με τον ηλεκτροκαρδιογράφο είναι κατά συνθήκη καθορισμένη έτσι ώστε στην απαγωγή I να παράγει θετικό έπαρμα (με κατεύθυνση προς τα επάνω) όταν το αριστερό χέρι είναι θετικό ως προς το δεξί ενώ στις απαγωγές II και III να εμφανίζεται θετικό έπαρμα όταν το αριστερό πόδι είναι θετικό ως προς το δεξί χέρι ή το αριστερό χέρι αντίστοιχα (Εικόνα 14).

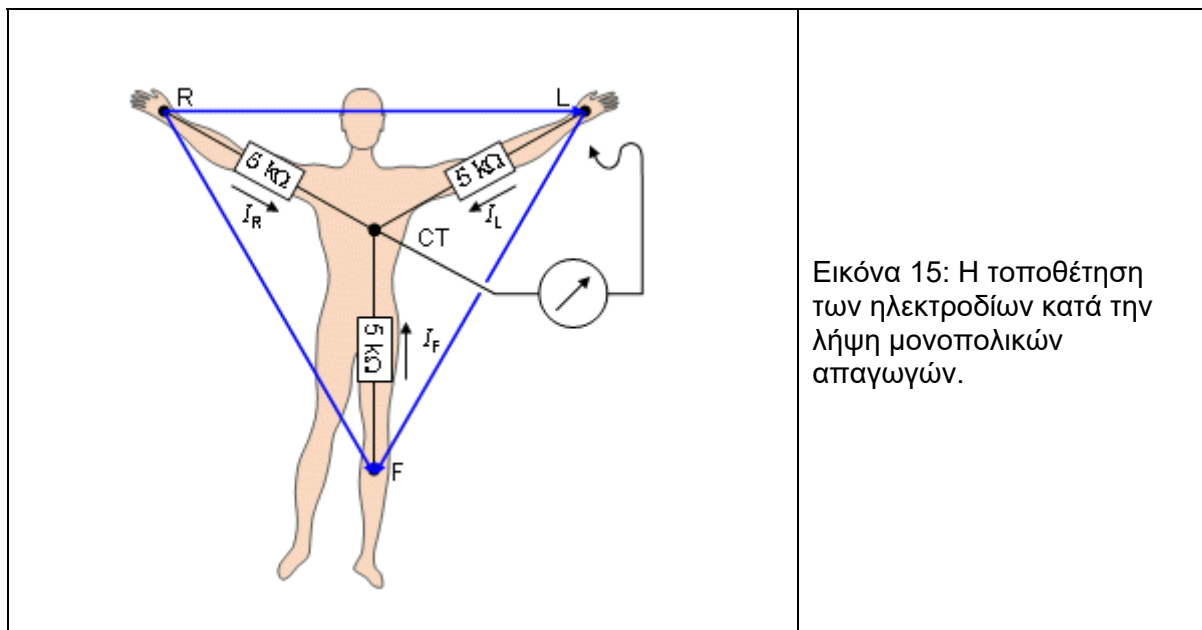


Εικόνα 14: Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων κατά την λήψη των διπολικών απαγωγών (Προσαρμοσμένο από Malmivuo J & Plonsey R, 1995 [77])

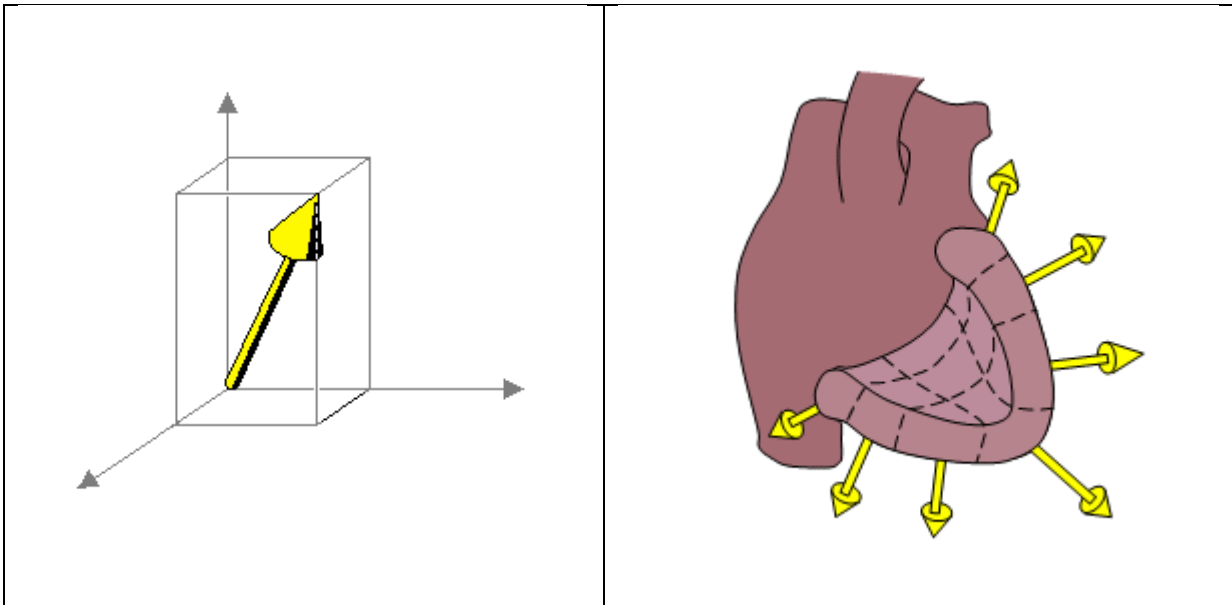
Στις μονοπολικές απαγωγές των άκρων καταγράφεται η διαφορά μεταξύ ενός ερευνητικού ενεργού ηλεκτροδίου που τοποθετείται στο δεξί (απαγωγή V_R) ή αριστερό χέρι (απαγωγή V_L) ή στο αριστερό πόδι (απαγωγή V_F) και ενός αδιάφορου ή κεντρικού ή ουδέτερου ηλεκτροδίου του οποίου το δυναμικό θεωρείται ότι ισούται

σταθερά προς το μηδέν. Ως ουδέτερο (ή «αδιάφορο») ηλεκτρόδιο χρησιμοποιείται ο συνδυασμός του αριστερού χεριού, του δεξιού χεριού και του αριστερού ποδιού (εικόνα 15), τα οποία συνδέονται ταυτόχρονα, με καλώδια, προς ένα κοινό αγωγό.

Η επιλογή του τρόπου αυτού κατασκευής του αδιάφορου ηλεκτροδίου βασίζεται στο γεγονός ότι το ανθρώπινο σώμα αποτελεί ένα τρισδιάστατο καλό αγωγό του ηλεκτρισμού. Αν στο εσωτερικό ενός τέτοιου αγωγού τοποθετηθεί μία πηγή ηλεκτρικού ρεύματος (όπως είναι η καρδιά η οποία έχει εμπειρικά βρεθεί ότι συμπεριφέρεται ως ηλεκτρικό δίπολο – βλέπε εικόνα 16), τότε το άθροισμα των δυναμικών τριών οποιωνδήποτε σημείων που βρίσκονται στον αγωγό αυτό, σχηματίζουν τις κορυφές ενός ισόπλευρου τριγώνου και οι οποίες απέχουν εξίσου από την πηγή αυτή θα ισούνται με μηδέν.

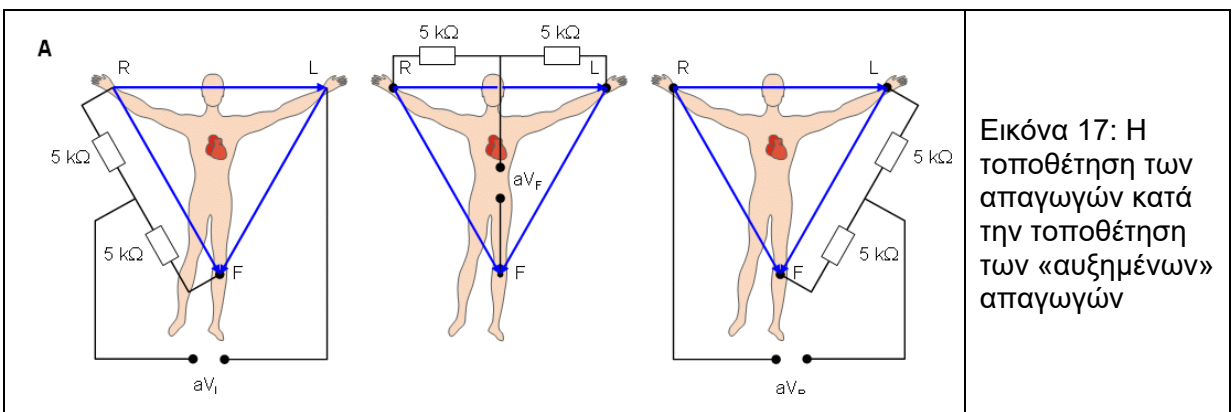


Εικόνα 15: Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων κατά την λήψη μονοπολικών απαγωγών.



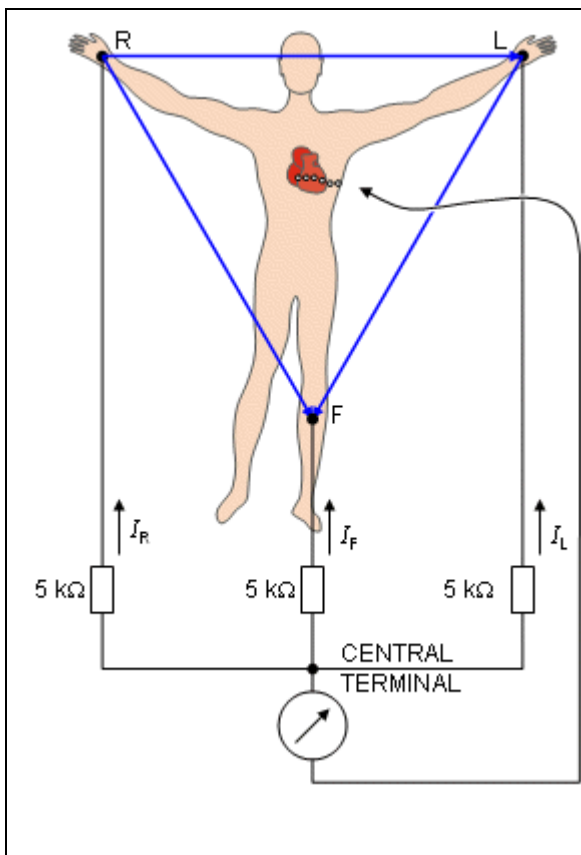
Εικόνα 16: Ανυσματική παράσταση των ηλεκτρικών πεδίων της καρδιάς. Δεξιά: Αν στο εσωτερικό ενός αγωγού τοποθετηθεί μία πηγή ηλεκτρικού ρεύματος, τότε το άθροισμα των δυναμικών τριών οποιωνδήποτε σημείων επί του αγωγού που σχηματίζουν ένα ισόπλευρο τρίγωνο του οποίου οι κορυφές ισαπέχουν από την πηγή θα ισούται με μηδέν. Αριστερά: Η καρδιά μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από πολλά ηλεκτρικά δίπολα. Τα δίπολα αυτά, ωστόσο, αθροίζονται ανυσματικά σύμφωνα με τον νόμο της υπέρθεσης των ηλεκτρικών πεδίων, ώστε στην εξωτερική επιφάνεια να εμφανίζονται ως αποτέλεσμα ενός δίπολου!

Επειδή με την παραπάνω σύνδεση τα καταγραφόμενα δυναμικά, στις μονοπολικές απαγωγές των άκρων είναι χαμηλά, ο Goldberger αποσύνδεσε το «αδιάφορο» ηλεκτρόδιο από το άκρο στο οποίο είχαν τοποθετημένο το ενεργό ηλεκτρόδιο, επιτυγχάνοντας έτσι την αύξηση των καταγραφόμενων δυναμικών κατά 50%. Οι απαγωγές που προκύπτουν με τον τρόπο αυτό ονομάζονται αυξημένες μονοπολικές απαγωγές των άκρων (aVR, aVL, AVF, από το augmented = αυξημένες – βλέπε εικόνα 17).

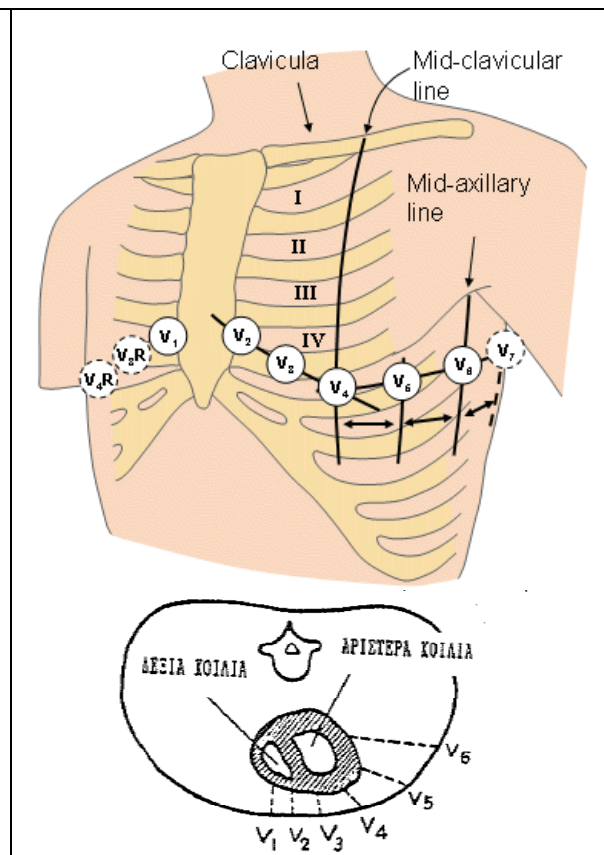


Εικόνα 17: Η τοποθέτηση των απαγωγών κατά την τοποθέτηση των «αυξημένων» απαγωγών

Στις προκάρδιες μονοπολικές απαγωγές (Εικόνα 17) καταγράφεται η διαφορά δυναμικού μεταξύ του ουδέτερου ηλεκτροδίου και ενός ερευνητικού ηλεκτροδίου που τοποθετείται διαδοχικά (Εικόνες 18 και 19) στο πρόσθιο άκρο του 4ου μεσοπλεύριου διαστήματος δεξιά και αριστερά του στέρνου (απαγωγές V1 και V2) στη συνέχεια στη θέση V3 (δηλαδή, μεταξύ της απαγωγής V2 και V4 - η οποία τοποθετείται στο 5ο μεσοπλεύριο διάστημα) και στη θέση V4 στη συνέχεια στη θέση V5 (δηλαδή, μεταξύ της απαγωγής V4 και V6 - στη μεσοκλειδική γραμμή στο 5ο μεσοπλεύριο διάστημα) και τέλος (στο ίδιο ύψος με τη θέση V5, στο 5ο μεσοπλεύριο διάστημα) αλλά στη μέση μασχαλιαία γραμμή (απαγωγή V6). Σημειώνεται ότι σε ορισμένους ηλεκτροκαρδιογράφους χρησιμοποιούνται έξι ερευνητικά ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στις θέσεις V1 έως V6. Η σύνδεση μεταξύ του κάθε ενός από αυτά και του ουδέτερου γίνεται με την χρήση ειδικού επιλογέα.



Εικόνα 18: Η τοποθέτηση των προκάρδιων ηλεκτροδίων σε σχέση με την καρδιά

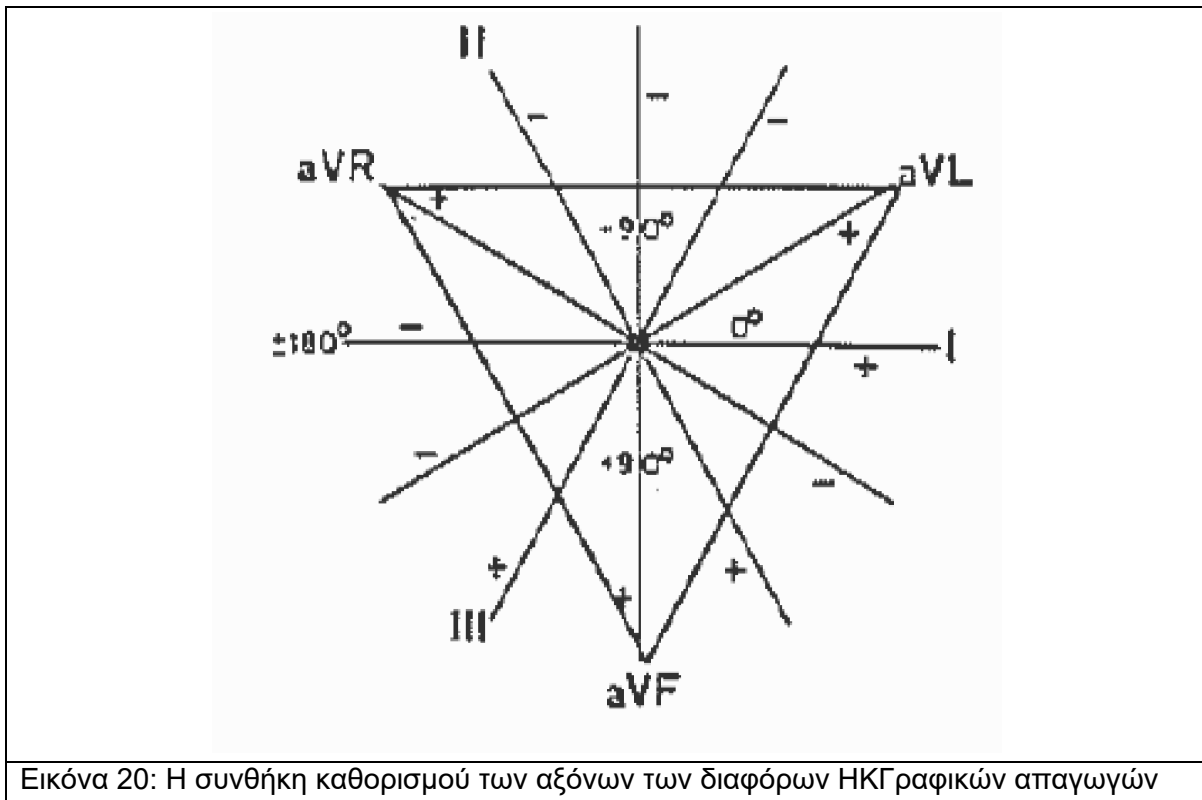


Εικόνα 19: Η τοποθέτηση των προκάρδιων ηλεκτροδίων στο θώρακα και στο εγκάρσιο επίπεδο (σε σχέση με την καρδιά)

Κατά τη λήψη των μονοπολικών απαγωγών η σύνδεση των ηλεκτροδίων στον ηλεκτροκαρδιογράφο είναι τέτοια ώστε, όταν το ερευνητικό ηλεκτρόδιο είναι θετικό ως προς το αδιάφορο, τότε να καταγράφεται στην απαγωγή θετικό έπαρμα.

Οι κλασσικές διπολικές απαγωγές και οι μονοπολικές των άκρων "βλέπουν" την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σε κατά μέτωπο επίπεδο, ενώ οι προκάρδιες μονοπολικές στο οριζόντιο (εγκάρσιο) επίπεδο.

Οι διπολικές απαγωγές των άκρων μπορούν να παρασταθούν με το τρίγωνο του Einthoven ή με το τριαξονικό σύστημα που προκύπτει από την παράλληλη μετάθεση των πλευρών του τριγώνου έτσι ώστε αυτές να τέμνονται στο κέντρο του τριγώνου σχηματίζοντας μεταξύ τους γωνία 60° (εικόνα 20). Οι μονοπολικές απαγωγές των άκρων αντιστοιχούν στις διχοτόμους των γωνιών του τριγώνου του Einthoven και μπορούν να παρασταθούν με ένα τριαξονικό διάγραμμα του οποίου οι άξονες καθώς προβάλλονται στο αρχικό τριαξονικό διάγραμμα των τριών κλασσικών απαγωγών σχηματίζουν με τους άξονες των απαγωγών αυτών γωνία 30° (εικόνα 20) σε ένα έξι-αξονικό σύστημα (του Bayley).



Εικόνα 20: Η συνθήκη καθορισμού των αξόνων των διαφόρων ΗΚΓ γραφικών απαγωγών

Από τις συνδέσεις των καλωδίων στις τρεις κλασσικές διπολικές απαγωγές και στις μονοπολικές των άκρων προκύπτει ότι τα δυναμικά τους συνδέονται με τις σχέσεις:

$$I + II + III = 0,$$

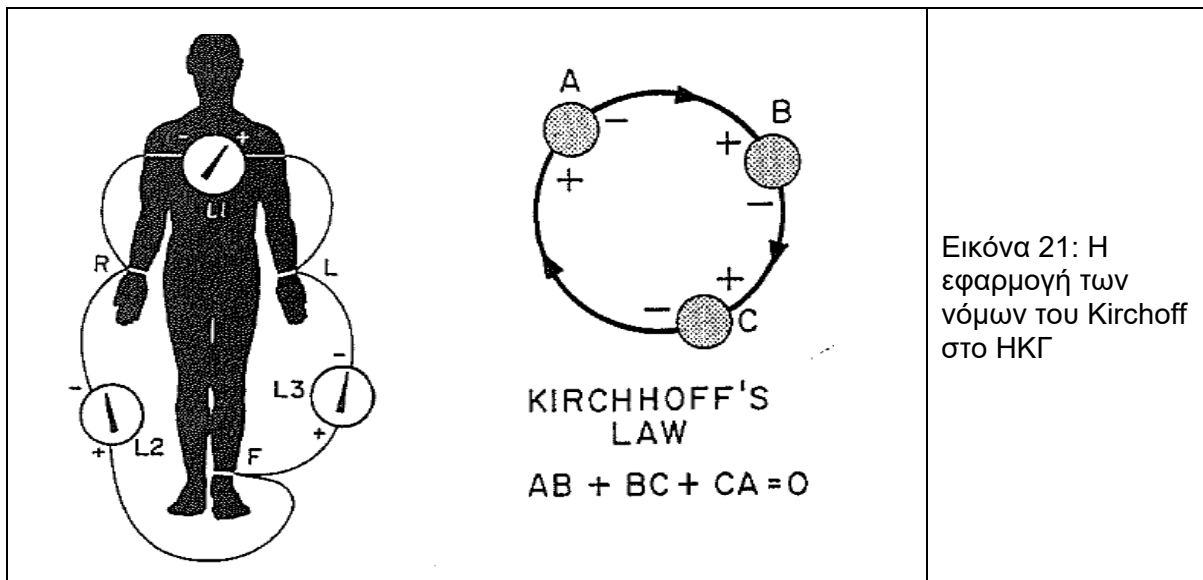
$$\alpha VR + \alpha VL + \alpha VF = 0,$$

$$I = (VL - VE) \times 1,73,$$

$$II = (VF - VR) \times 1,73,$$

$$III = (VF - VL) \times 1,73.$$

Αυτά αποδεικνύονται με τους νόμους του Kirchhoff εφόσον ληφθεί υπόψη ότι ο Einthoven ανέστρεψε την πολικότητα της απαγωγής II (Εικόνα 21).



Εικόνα 21: Η εφαρμογή των νόμων του Kirchhoff στο ΗΚΓ

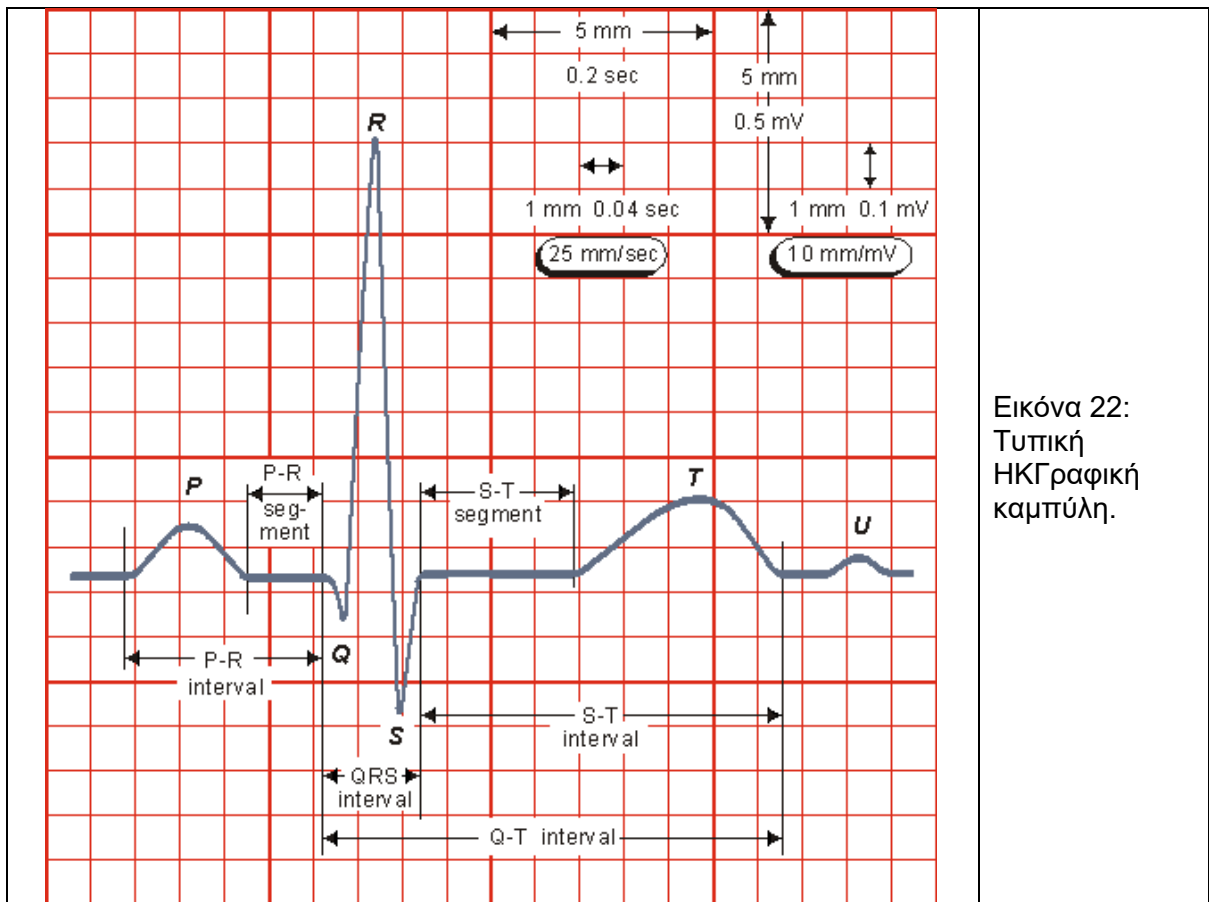
Η ηλεκτροκαρδιογραφική καμπύλη

Το κλασσικό ΗΚΓ φαίνεται σχηματικά στην εικόνα 22. Αποτελείται από τρία συμπλέγματα επαρμάτων, δηλαδή, από το έπαρμα P, το σύμπλεγμα QRS και το έπαρμα T, το οποίο ενδέχεται να ακολουθείται από το ασταθές έπαρμα U. Το έπαρμα P αντιστοιχεί στη διέγερση των κόλπων και συμπεριλαμβάνει τη φάση διόδου του ερεθίσματος δια μέσου τους προς τον κολποκοιλιακό κόμβο. Είναι κατά κανόνα θετικό και στις τρεις κλασσικές απαγωγές καθώς και στις περισσότερες από τις υπόλοιπες εκτός από την αVR .

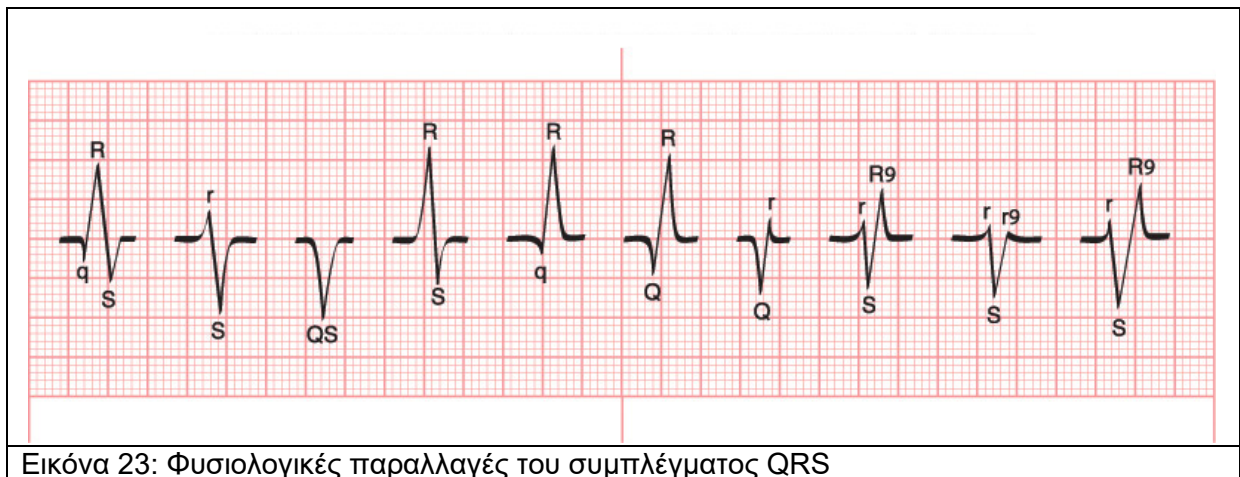
Το διάστημα PQ από την αρχή του P μέχρι την αρχή του συμπλέγματος QRS (ή PR αν λείπει το έπαρμα Q) αντιστοιχεί στο χρόνο αγωγής του ερεθίσματος από τους κόλπους στις κοιλίες.

Το σύμπλεγμα QRS (ή διάφορες παραλλαγές του όπως RS, HS, QR, QS, Qr, qR, R, rSr - βλέπε εικόνα 23) αντιστοιχεί στη διάδοση του ερεθίσματος σε ολόκληρο το μυοκάρδιο των κοιλιών. Το έπαρμα Q είναι αρνητικό και προηγείται του θετικού R, μετά από το οποίο ακολουθεί το αρνητικό έπαρμα S. Το σύμπλεγμα QRS χωρίζεται από το έπαρμα P με μία βραχεία ισοηλεκτρική γραμμή. Μετά το QRS ακολουθεί το ισοηλεκτρικό διάστημα S_T, κατά τη διάρκεια του οποίου ολόκληρο το μυοκάρδιο των κοιλιών βρίσκεται σε διέγερση.

Το έπαρμα T είναι γενικά θετικό και αντιστοιχεί στην αποδρομή του ερεθίσματος από τις κοιλίες. Η αποδρομή του ερεθίσματος από τους κόλπους δε φαίνεται στο ΗΚΓ γιατί το αντίστοιχο έπαρμα (T_a) καλύπτεται από το σύμπλεγμα QRS. Το διάστημα QT (από την έναρξη του QRS μέχρι το τέλος του T) αντιστοιχεί στο χρόνο που απαιτείται για την πλήρη διέγερση και στη συνέχεια για την επαναφορά σε κατάσταση ηλεκτρικής ηρεμίας του μυοκαρδίου των κοιλιών. Το σύμπλεγμα QRST είναι σε τελική ανάλυση η πρώτη παράγωγος (ταχύτητα μεταβολής) του δυναμικού δράσεως του μυοκαρδιακού κυττάρου των κοιλιών.



Εικόνα 22:
Τυπική
ΗΚΓραφική
καμπύλη.



Εικόνα 23: Φυσιολογικές παραλλαγές του συμπλέγματος QRS

Το ασταθές έπαρμα U οφείλεται στην αποδρομή του ερεθίσματος από τους θηλοειδείς μυς των κοιλιών. Τέλος, τα επάρματα P και QRS εμφανίζονται χρονικά αμέσως πριν από την σύσπαση των κόλπων και των κοιλιών αντίστοιχα ενώ ο πρώτος και δεύτερος καρδιακός ήχος εμφανίζονται αμέσως μετά τα επάρματα R και T αντίστοιχα.

Η μορφή του ΗΚΓ από τις διάφορες απαγωγές δεν είναι ίδια πάντοτε με αυτήν του ΗΚΓ της εικόνας 21, το οποίο μπορεί να χαρακτηριστεί ως ένα τυπικό, "διδασκικό" ΗΚΓ. Κατά γενικό κανόνα τα επάρματα P, QRS και T της απαγωγής I μοιάζουν με εκείνα της απαγωγής αVL, οι απαγωγές αVR και II εμφανίζουν «αντίστροφα» διαγράμματα ενώ οι αVF και III συνήθως μοιάζουν μεταξύ τους.

Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά επάρματα και η διάδοση της διεγέρσεως στην καρδιά.

Η ποικιλία στην εμφάνιση των ηλεκτροκαρδιογραφικών συμπλεγμάτων στις διάφορες απαγωγές καθώς και ο τρόπος δημιουργίας τους κατά τον επαναλαμβανόμενο κύκλο της ηλεκτρικής καρδιακής δραστηριότητας μπορούν να εξηγηθούν με βάση τους τρεις βασικούς «νόμους» της ηλεκτροκαρδιογραφίας :

1. Στην οποιαδήποτε απαγωγή καταγράφεται θετική (προς τα πάνω) απόκλιση, αν η εκπόλωση κινείται προς τον θετικό πόλο της απαγωγής.
2. Στην οποιαδήποτε απαγωγή καταγράφεται αρνητική (προς τα κάτω) απόκλιση αν η εκπόλωση κινείται προς τον αρνητικό πόλο (ή απομακρύνεται από το θετικό πόλο) της απαγωγής.
3. Αν η κατεύθυνση της εκπόλωσης σχηματίζει ορθή γωνία (είναι κάθετη) προς μία απαγωγή, θα καταγραφεί μια μικρή διφασική (RS ή QR) απόκλιση.

Η διάδοση του ερεθίσματος στην καρδιά ακολουθεί μια συγκεκριμένη πορεία με την οποία, σε συνδυασμό με τους προαναφερθέντες "νόμους" είναι δυνατό να ερμηνευθεί ο τρόπος δημιουργίας των ηλεκτροκαρδιογραφικών επαυμάτων. Η κοιλιακή εκπόλωση αρχίζει από το φλεβόκομβο και επεκτείνεται προς τα κάτω και αριστερά προς την απαγωγή II ενώ απομακρύνεται από την απαγωγή αVR (βλ. έξι-αξονικό διάγραμμα Bayley) εφ' όσον ο ρυθμός είναι φλεβοκομβικός (δηλ. βηματοδότης είναι ο φλεβόκομβος και όχι κάποιο άλλο τμήμα του ερεθισματοαγωγού συστήματος) το έπαρμα P είναι πάντα θετικό στη II και αρνητικό στην αVR. Δυνατόν να είναι διφασικό ή αρνητικό στις III, αVL, VI, V2. Η κοιλιακή εκπόλωση περιλαμβάνει δύο διαδοχικές φάσεις. Η πρώτη φάση της εκπόλωσης των κοιλιών είναι η διέγερση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος από αριστερά προς τα δεξιά και παράγει ένα μικρό

(διαφραγματικό) έπαρμα r στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές και ένα μικρό (διαφραγματικό) q στις αριστερές προκάρδιες. Κατά τη δεύτερη κύρια φάση της κοιλιακής εκπολώσεως το ερέθισμα επεκτείνεται ταυτόχρονα προς τα έξω διαμέσου των τοιχωμάτων της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας. Επειδή η μάζα της φυσιολογικής αριστερής κοιλίας είναι μεγαλύτερη (τρεις φορές περίπου) από τη μάζα της δεξιάς, στο φυσιολογικό ΗΚΓ υπερισχύει η διάδοση της εκπολώσεως της αριστερής κοιλίας. Η διάδοση αυτή του ερεθίσματος μέσα στην αριστερή κοιλία παράγει ένα υψηλό R στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές (V5, V6) και ένα βαθύ S στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (V1, V2). Έτσι το σύμπλεγμα των δεξιών προκάρδιων απαγωγών είναι rS ενώ των αριστερών qR (εικόνα 23). Οι προκάρδιες απαγωγές που βρίσκονται μεταξύ των ακραίων θέσεων, παρουσιάζουν μία μεταβατική εικόνα με υψηλά R και βαθιά S (ζώνη μεταπτώσεως). Η ζώνη μεταπτώσεως μετατοπίζεται προς τις δεξιές ή αριστερές προκάρδιες απαγωγές αναλόγως εάν η καρδιά κάνει κατά τη λειτουργία της ωρολογιακή ή αVL

Στις απαγωγές των άκρων το σχήμα του QRS ποικίλλει ανάλογα με την ηλεκτρική θέση της καρδιάς δηλ. τη θέση που παίρνει η καρδιά όταν κατά τη λειτουργία της στρέφεται γύρω από το νοητό προσθοπίσθιο άξονα (κάθετη, ενδιάμεση, οριζόντια). Εξαρτάται από την ανατομική θέση της καρδιάς καθώς και από τις αναπνευστικές κινήσεις. Όταν η καρδιά είναι ηλεκτρικά κάθετη, οι απαγωγές II, III και αVF παρουσιάζουν διαγράμματα τύπου qR (δηλ. απαγωγών αριστερής κοιλίας). Όταν η καρδιά είναι ηλεκτρικά οριζόντια οι απαγωγές I και αVL παρουσιάζουν διαγράμματα τύπου qR. Στην ενδιάμεση ηλεκτρικά θέση της καρδιάς οι απαγωγές I, αVL, II και αVF παρουσιάζουν διαγράμματα qR. Η κάθετη ηλεκτρική θέση συνδυάζεται συνήθως με ωρολογιακή στροφή, ενώ η οριζόντια με αντιωρολογιακή.

Το φυσιολογικό έπαρμα T ακολουθεί γενικά την κατεύθυνση της κύριας αποκλίσεως του συμπλέγματος QRS σε κάθε απαγωγή. Στις προκάρδιες απαγωγές μπορεί φυσιολογικά το T να είναι αρνητικό στις V1 και V2. Στις απαγωγές των άκρων το έπαρμα T είναι πάντα θετικό στη II και αρνητικό στην αVR. Όταν η καρδιά είναι ηλεκτρικά οριζόντια το QRS και το T είναι θετικά στις απαγωγές I και αVL, ενώ όταν είναι ηλεκτρικά κάθετη το QRS και το T είναι θετικά στις απαγωγές II, III και αVF.

Θανατηφόρες Αρρυθμίες και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Οι θανατηφόρες αρρυθμίες αποτελούν μία από τις πιο κοινές αιτίες θανάτου στην Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Έχουν προταθεί δύο σημαντικές υποθέσεις για αρρυθμογένεση στη ΧΑΠ: Η πρώτη είναι ότι οι αρρυθμίες που συνοδεύουν τη ΧΑΠ είναι αποτέλεσμα της υποξαιμίας, της υπερκαπνίας ή των ιστικών διαταραχών που προκαλεί η απομάκρυνση από την οξεοβασική ισορροπία (δηλαδή της επανομαζόμενης «καρδιακής ηλεκτροπάθειας⁵»). Η δεύτερη είναι ότι οι αρρυθμίες που συνοδεύουν τη ΧΑΠ είναι αποτέλεσμα της «αυτόνομης νευροπάθειας» που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ.

Όσον αφορά στην υπόθεση της καρδιακής ηλεκτροπάθειας, με δεδομένο ότι όλα τα καρδιομυοκύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν δυναμικά δράσης και συνεπώς να συνεισφέρουν στην αυτοματία της καρδιάς, είναι λογικό να εξετάζονται οι επιπτώσεις των ιοντικών ανισορροπιών στο εξωκυττάριο υγρό πάνω στη λειτουργία τους. Πράγματι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, το δυναμικό ενέργειας των καρδιομυοκυττάρων παράγεται αυθόρμητα, μόνο στα βηματοδοτικά κύτταρα. Τα βηματοδοτικά κύτταρα εκπολώνονται αυθόρμητα κατά τη διάρκεια της διαστολής και εφόσον το ενδοκυττάριο δυναμικό τους ξεπεράσει ένα «κατώφλι» ή ουδό, αποδίδουν ένα δυναμικό δράσης ή μία τυποποιημένη ταλάντωση του διαμεμβρανικού (ενδοκυττάρου) τους δυναμικού.

Τα διάφορα μέρη του ερεθισματοαγωγού συστήματος της καρδιάς παρουσιάζουν διαφορετική συχνότητα αυθόρμητης εκπόλωσης. Η συχνότητα αυτή είναι βραδύτερη από εκείνη των κυττάρων του φλεβόκομβου, με αποτέλεσμα ο φλεβόκομβος να είναι ο φυσιολογικός βηματοδότης της καρδιάς.

Καθώς τα κύτταρα του φλεβόκομβου και του κολποκοιλιακού κόμβου είναι σχετικά μικρά, χαρακτηρίζονται από αργή ταχύτητα διάδοσης του δυναμικού δράσης, ενώ,

⁵ Ο όρος «ηλεκτροπάθεια» όπως χρησιμοποιείται στο παρόν κείμενο δεν πρέπει να συγχέεται με τη λέξη «ηλεκτροπάθεια» (electropathy) που ήταν σε χρήση πριν ένα αιώνα και η οποία, σύμφωνα με το Webster's Dictionary του 1913, αναφέρεται στην θεραπευτική χρήση του ηλεκτρισμού. Σημειώνεται ότι η παλαιά χρήση της λέξης «ηλεκτροπάθεια» έχει εγκαταλειφθεί, με την εξαίρεση - ίσως - των Ινδιών όπου η «ηλεκτροπάθεια» (electropathy) δεν αναγνωρίζεται ως «σύστημα της ιατρικής» αλλά θεωρείται ως παράγωγο της ομοιοπαθητικής.

αντίθετα, έχουν αρκετά μεγάλη συχνότητα αυθόρμητων εκπολώσεων. Επιπλέον, σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις (όπως είναι η υποξία, η έλλειψη ισορροπίας ιόντων (κυρίως του K^+ και του Ca^{2+}), η υπερβολική διέγερση των αδρενεργικών υποδοχέων, η ελάττωση της θερμοκρασίας ή η επίδραση μερικών φαρμάκων), μπορούν και τα υπόλοιπα καρδιομυοκύτταρα να αποτελέσουν πηγή βηματοδότησης (λόγω πρώιμης εκπόλωσης, δηλαδή πρώιμης παραγωγής δυναμικών δράσης) και έτσι να προκαλέσουν μυοκαρδιακή συστολή.

Ιδιαίτερης σημασίας για τη δραστηριότητα της καρδιάς είναι το επίπεδο των ιόντων στο αίμα και στο ενδοκυττάριο υγρό. Τα πιο σημαντικά ιόντα για τη λειτουργία της καρδιάς είναι το K^+ , το Ca^{2+} και το Na^+ .

Το K^+ συμμετέχει στη δημιουργία του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης, το οποίο κατά μεν την υποκαλιαιμία γίνεται πιο αρνητικό και, επομένως, αυξάνεται ο ουδός διέγερσης – δηλαδή προκαλείται φλεβοκομβική βραδυκαρδία - κατά δε την υπερκαλιαιμία γίνεται λιγότερο αρνητικό και, επομένως, μειώνεται ο ουδός διέγερσης – δηλαδή προκαλείται κολπική ή κομβική ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία και, τέλος, μαρμαρυγή.

Η μεταφορά της K^+ στα μυοκαρδιοκύτταρα επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Έτσι:

1. Η αυξημένη εξωκυττάρια συγκέντρωση του K^+ αυξάνει τη δραστηριότητα της Na^+ / K^+ ATPάσης
2. Η ινσουλίνη ενεργοποιεί την Na^+ / K^+ ATPάση
3. Η επινεφρίνη διεγείρει την Na^+ / K^+ ATPάση (μέσω των β_2 -υποδοχέων αντίθετα, οι α_2 -υποδοχείς αναστέλλουν την Na^+ / K^+ ATPάση)
4. Η αλδοστερόνη αυξάνει την μεταφορά του K^+ στα κύτταρα, αλλά η επίδρασή της στο νεφρό, αυξάνει την απέκκριση του K^+ στα ούρα.

Ιδιαίτερης σημασίας για τη θεωρία της καρδιακής ηλεκτροπάθειας έχει το pH το οποίο, κατά την αλκάλωση, όταν, δηλαδή, το εξωκυττάριο υγρό είναι σχετικά πτωχό σε πρωτόνια, εμπλουτίζεται με H^+ τα οποία εξέρχονται από τα κύτταρα ανταλλάσσόμενα με K^+ (ώστε να διατηρείται η ενδοκυττάρια ηλεκτρική ισορροπία).

Κατά την οξέωση, συμβαίνει το αντίθετο. Έτσι, καθώς το εξωκυττάριο υγρό είναι σχετικά πλούσιο σε πρωτόνια, το pH αντισταθμίζεται με τη μεταφορά H^+ εντός των κυττάρων καθώς τα πρωτόνια ανταλλάσσονται με τα ιόντα K^+ τα οποία εξέρχονται από τα κύτταρα.

Κατά την υπερκαλιαιμία το δυναμικό της μυοκαρδιοκυτταρικής μεμβράνης γίνεται λιγότερο αρνητικό (δηλαδή υπάρχει εκπόλωση του μυοκαρδιοκυττάρου) και, ως εκ τούτου, κατά την πρώτη φάση της υπερκαλιαιμίας είναι ευκολότερη η παραγωγή δυναμικών δράσης από τα κύτταρα αυτά και επομένως η διεγερσιμότητα του μυοκαρδίου εμφανίζεται αυξημένη. Αποτέλεσμα αυτής της αυξημένης διεγερσιμότητας είναι η εμφάνιση αρρυθμιών και η εμφάνιση παραισθήσεων. Στην περίπτωση σοβαρής υπερκαλιαιμίας το δυναμικό της μεμβράνης εκπολώνεται (γίνεται ακόμη λιγότερο αρνητικό), αλλά λόγω του ότι η εκπόλωση αυτή επέρχεται πολύ αργά, οι δίαυλοι του νατρίου μείνουν ανενεργά και, έτσι, η δεύτερη αυτή φάση της υπερκαλιαιμίας συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία, παράλυση, βραδυκαρδία και διεύρυνση του QRS στο ΗΚΓ. Σε ακραία υπερκαλιαιμία η όλη διαδικασία μπορεί να καταλήξει σε κοιλιακή μαρμαρυγή κατά την οποία η καρδιά σταματά σε διαστολή (ασυστολία).

Σε αντίθεση με την υπερκαλιαιμία, η υποκαλιαιμία σπάνια είναι αποτέλεσμα της αυξημένης μεταφοράς K^+ από τον εξωκυττάριο χώρο στο εσωτερικό του κυττάρου (εκτός από τις περιπτώσεις εισόδου του K^+ στα κύτταρα λόγω οξείας αλκάλωσης ή λόγω μαζικής αύξησης της κυκλοφορούσας ινσουλίνης). Εξάλλου το ενδοκυττάριο υγρό (67% του συνολικού ύδατος του οργανισμού) αποτελεί τη μεγαλύτερη δεξαμενή καλίου στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα συμπτώματα και τα σημεία της υποκαλιαιμίας γίνονται εμφανή όταν το επίπεδο του K^+ είναι χαμηλότερο από 3 mmol / l. Στην πραγματικότητα η έλλειψη K^+ προκαλείται από ανεπαρκή πρόσληψη, όπως στην περίπτωση λιμού, ανορεξίας, αλκοολισμού, έντονης εφίδρωσης, διάρροιας, έμετου (που οδηγεί σε άμεση απώλεια K^+ , και αλκάλωση). Προκαλείται επίσης από την αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης στην περίπτωση απώλειας ύδατος ή από την αυξημένη νεφρική απέκκριση που προκαλείται από διουρητικά, υπεραλδοστερονισμό και την υπερβολική έκκριση κορτικοστεροειδών. Τέλος εμφανίζεται κατά την πολυουρική φάση της νεφρικής ανεπάρκειας.

Η υποκαλιαιμία έχει ως αποτέλεσμα την παράταση της αγωγής του δυναμικού δράσης στην καρδιά και την εμφάνιση έκτακτων συστολών. Στο ΗΚΓ τα κύματα T πάρει ισοπεδώνονται, ενώ μπορεί να εμφανιστεί το κύμα U. Στην σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κοιλιακή αρρυθμία η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

Στην περίπτωση βηματοδότησης του καρδιακού ρυθμού από την κοιλιακή μοίρα του ερεθισματογωγού συστήματος, ο καρδιακός ρυθμός επιβραδύνεται στους 30-40 παλμούς ανά λεπτό ενώ τα QRS συμπλέγματα διευρύνονται στα 120 ms. Στην κοιλιακή μαρμαρυγή η εκπόλωση των καρδιομυοκυττάρων προκαλείται από μηχανισμούς επανεισόδου των διεγερτικών ρευμάτων του μυοκαρδίου, από έκτοπες εστίες διέγερσης ή από συνδυασμό της έκτοπης ηλεκτρεγερτικής δραστηριότητας και των μηχανισμών επανεισόδου. Στην περίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής (VF) η συστολή του μυοκαρδίου είναι «ταυτόχρονα άναρχη» δηλαδή η κατάσταση του μυοκαρδίου είναι τέτοια ώστε περιοχές που βρίσκονται σε συστολή εναλλάσσονται με περιοχές που βρίσκονται σε χάλαση, δηλαδή το μυοκάρδιο δεν συστέλλεται σε όλη του την έκταση ταυτόχρονα. Ως αποτέλεσμα ο όγκος των κοιλιών δεν αλλάζει σημαντικά, ή και καθόλου, καθώς η μείωση της επιφάνειας του μυοκαρδίου που λαμβάνει χώρα στις περιοχές που συσπώνται αντισταθμίζεται από την αύξησή της στις περιοχές που βρίσκονται σε χάλαση. Αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι ότι η καρδιά, κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής, δεν αντλεί αίμα και επομένως το αντλητικό της έργο μηδενίζεται και παύει η κυκλοφορία του αίματος.

Οι κοιλιακές έκτακτες συστολές προκύπτουν από τη λειτουργία (ενεργοποίηση) έκτοπων εστιών στις ίνες Purkinje. Λόγω του ότι η διάδοση του έκτοπου ερεθίσματος στο ερεθισματογωγό σύστημα ακολουθεί διαφορετικό δρόμο από εκείνο που ακολουθεί η, ορθόδρομα πορευόμενη, φλεβοκομβική διέγερση, το σύμπλεγμα QRS που προκύπτει είναι μάλλον στενό σύμπλεγμα QRS.

Αρρυθμίες επίσης προκύπτουν όταν υπάρχει πρόβλημα στο σύστημα αγωγιμότητας της καρδιάς. Όταν, π.χ., διακόπτεται η αγωγή μεταξύ των κόλπων και των κοιλιών (δηλαδή εμφανίζεται πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός), τότε ενεργοποιείται ο λεγόμενος κοιλιακός ρυθμός που, όπως είδαμε μόλις παραπάνω, είναι της τάξης των 30 έως 40 παλμών το λεπτό. Αντίθετα, στην περίπτωση που η αγωγή διακόπτεται

μεταξύ του φλεβόκομβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, ο κολποκοιλιακός κόμβος αναλαμβάνει ως βηματοδότης. Στην περίπτωση αυτή η γίνεται με συχνότητα 50 παλμούς ανά λεπτό και ονομάζεται κολποκοιλιακός ρυθμός. Τέλος, όταν διακόπτεται η αγωγή από τους κόλπους προς τις κοιλίες (π.χ., βραδεία αγωγή, μερικός αποκλεισμός του δεματίου του His, κλπ), προκύπτει μερικός κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ενώ η τυχόν διακοπή ενός από τα δύο σκέλη του δεματίου του His έχουμε πλήρη ή μερικό σκελικό αποκλεισμό είτε του αριστερού είτε του δεξιού σκέλους ή, ακόμη και των δύο (bifascicular block) σκελών.

Όπως γίνεται φανερό, όλοι οι «στόχοι» της επανομαζόμενης «καρδιακής ηλεκτροπάθειας», δηλαδή τα ίδια τα καρδιομυοκύτταρα (στόχοι της υποξαιμίας, της υπερκαπνίας ή των ιστικών διαταραχών που προκαλεί η απομάκρυνση από την οξεοβασική ισορροπία) αποτελούν και στόχους της «αυτόνομης νευροπάθειας» που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ. Μόνο που στην περίπτωση αυτή δεν είναι τα ίδια τα μυοκαρδιοκύτταρα που αποτελούν πηγή των αρρυθμιών αλλά το σύστημα ελέγχου τους, δηλαδή το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα.

Τι Είναι η Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού (HRV ή Heart Rate Variability)

Ακόμη και στα φυσιολογικά άτομα, ο καρδιακός ρυθμός δεν είναι εντελώς τακτικός, δηλαδή το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών παλμών - ή μεταξύ δύο διαδοχικών επαρμάτων R του ΗΚΓ - διαφέρει από εκείνο δύο άλλων παλμών. Η «μεταβλητότητα» αυτή του καρδιακού ρυθμού αποδίδεται εν μέρει στην αυτόνομη νεύρωση του φλεβόκομβου και έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της ρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού μπορεί να αναλυθεί είτε στο πεδίο του χρόνου είτε στο πεδίο της συχνότητας. Στην δεύτερη περίπτωση η κατά Fourier ανάλυση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού και η μετατροπή της σε φάσμα συχνοτήτων, υποδεικνύει ότι οι υψηλές συχνότητες πιστεύεται ότι είναι αντιπροσωπεύουν την παρασυμπαθητική συνιστώσα της ρύθμισης του φλεβόκομβου, ενώ οι χαμηλές συχνότητες πιστεύεται ότι είναι αντιπροσωπεύουν τόσο την παρασυμπαθητική συνιστώσα της ρύθμισης του φλεβόκομβου, όσο και την συνεισφορά του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι πολύ χαμηλές συχνότητες

του φάσματος επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, όπως, π.χ., από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και η θερμορύθμιση [11].

Από διάφορες πειραματικές μελέτες [1, 61] προκύπτει ότι η εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής συσχετίζεται με σημαντική μείωση της HRV, σε βαθμό που η HRV να θεωρείται ένας δείκτης υψηλής ευαισθησίας, αλλά και ειδικότητας για την πρόβλεψη τυχόν επιρρέπειας σε κοιλιακές αρρυθμίες. Οι μελέτες αυτές επίσης έδειξαν ότι η αποκατάσταση (ή εμφάνιση) υψηλής HRV μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, συνδέεται με υψηλού βαθμού επιβίωση σε αντίθεση με τις περιπτώσεις εμφραγμάτων του μυοκαρδίου που συνοδεύονται από χαμηλή HRV. Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζουν και οι και κλινικές μελέτες σε ανθρώπους. Εικοσιτετράωρες καταγραφές με Holter από ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου έδειξαν ότι η ελάττωση της HRV είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της θνησιμότητας, ακόμη και μετά την προσαρμογή των δεδομένων στα ιδιαίτερα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως, π.χ., στο κλάσμα εξώθησης (EF). Περαιτέρω επιβεβαίωση της χρησιμότητας της HRV ως σημαντικού προγνωστικού παράγοντα της θνησιμότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, προέρχεται από άλλους ασθενείς και δείχνουν, ανεξάρτητα, ότι διαταραγμένη HRV ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της καρδιακής θνησιμότητας μόνο εντός του πρώτου εξαμήνου μετά το έμφραγμα, καθώς η HRV βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου [36, 84]. Επίσης, η βελτίωση της HRV (δηλαδή η αύξησή της) με την πάροδο του χρόνου συμβαδίζει με τη μείωση του κινδύνου καρδιακής δυσλειτουργίας (λόγω αστοχίας του συμπαθητικού) μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε μια παρόμοια περίοδο.

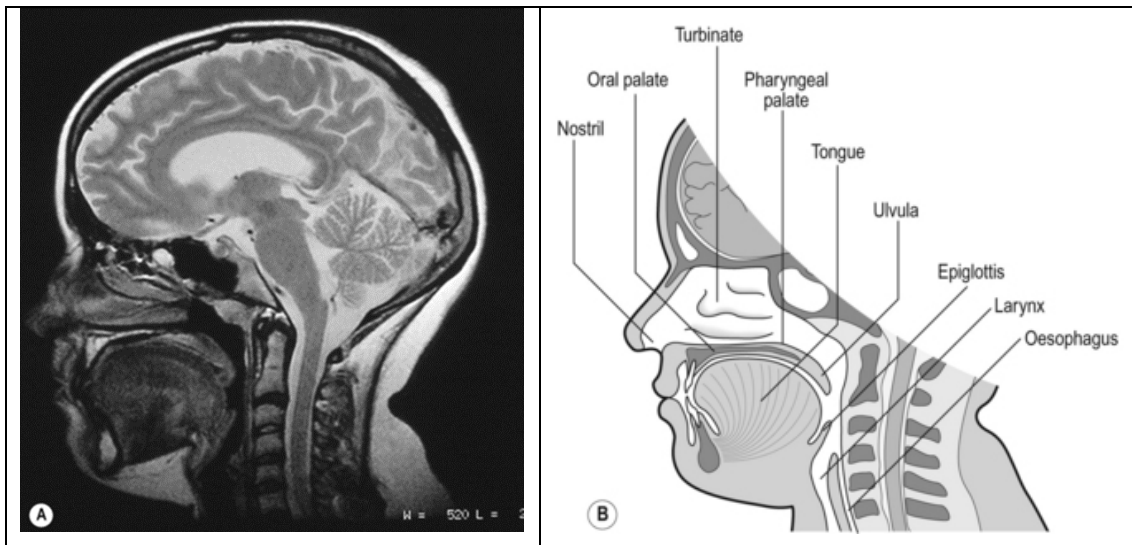
Αξίζει να σημειωθεί ότι μία ιδιαίτερα μεγάλης έκτασης μελέτη στην οποία συμμετείχαν 808 ασθενείς (οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ανάλυση HRV με 24ωρο Holter και οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί 11 ± 3 ημέρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου), έδειξε ότι η HRV που ήταν μικρότερη από 50 χιλιοστά του δευτερολέπτου αντιστοιχούσε σε σχετικό κίνδυνο 5,3 φορές μεγαλύτερο από εκείνον ασθενών με HRV πάνω από 100 χιλιοστά του δευτερολέπτου. Και στη μελέτη αυτή, η HRV εξακολουθούσε να είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας μετά από την προσαρμογή για τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ακόμη και μετά από μέση παρακολούθηση -της τάξης των 31 μηνών [68].

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ⁶

⁶ Το κεφάλαιο «ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ» βασίζεται, στο βιβλίο «Επίτομη Πνευμονολογία» του καθηγητή κ. Πατάκα όπως αυτό παρατίθεται στον ιστότοπο της «ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟ-ΠΑΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ» (<http://www.ethorax.gr/index.php?section=702> - Τελευταία επίσκεψη 1/9/2016), καθώς και στα συγγράμματα / εγχειρίδια των Ανωγειανάκης Γ. (1991) [30], Boron, W.F., Boulραερ, E.L. (2012) [31], Hille, B. (2001)[32], Junge, D. (1992) [33], Sperelakis, N., (2001) [34], Guyton A.C. & Hall J.E. (2011) 35[], Borley N.R. & Acham V (2005) [36].

Ανατομία και Φυσιολογία των Αεροφόρων Οδών

Ο πνεύμονας επικοινωνεί με την ατμόσφαιρα με το σύστημα των αεροφόρων οδών. Αυτές βρίσκονται μεταξύ της εισόδου της μύτης και των κυψελίδων και θεωρούνται «ανώτερες» εφόσον βρίσκονται πάνω από τον λάρυγγα και «κατώτερες» εφόσον βρίσκονται μεταξύ του λάρυγγα και των κυψελίδων(εικόνα 24).



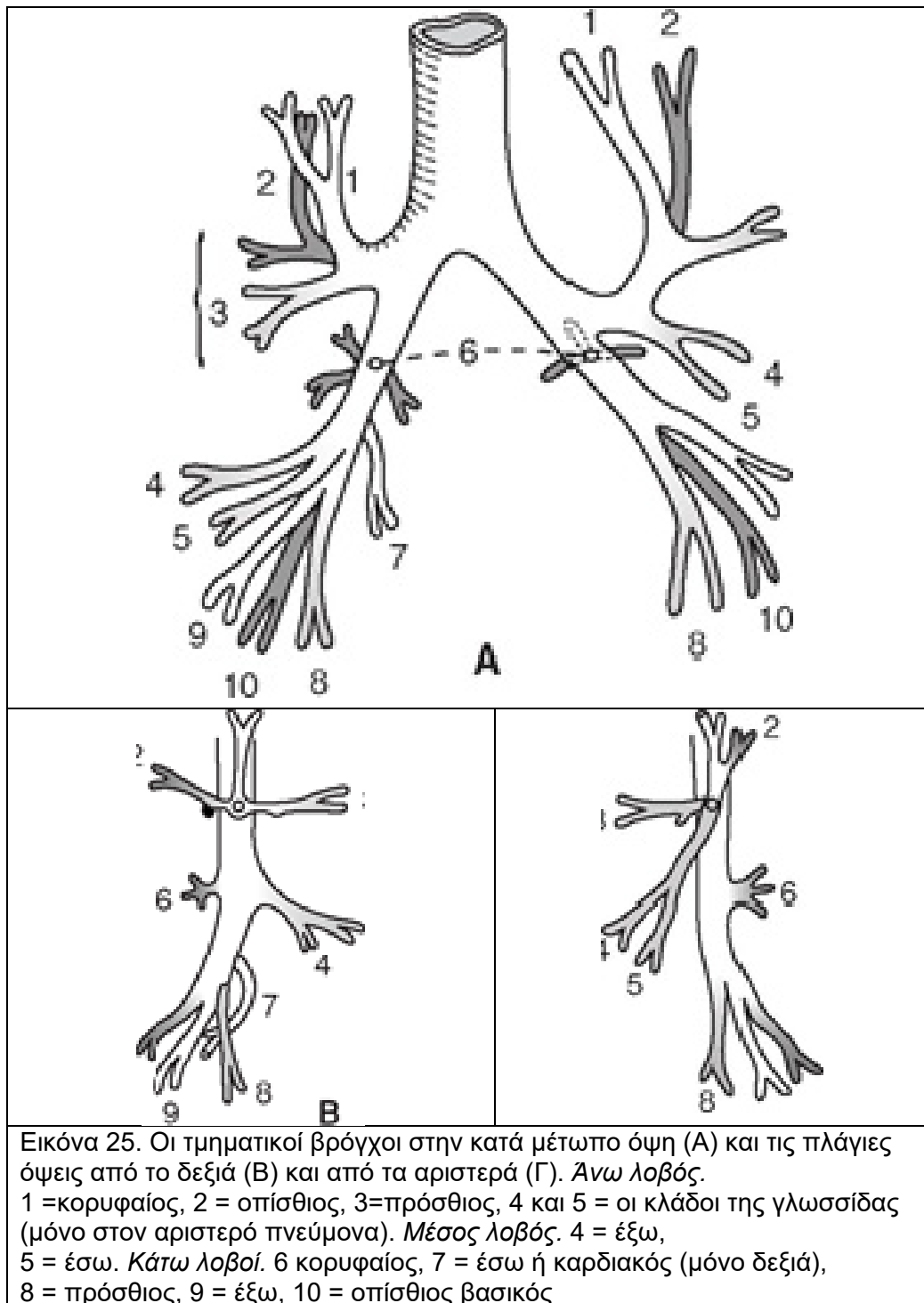
Εικόνα 24: Παράμεση τομή σε μαγνητική τομογραφία της κεφαλής και του τραχήλου με το στόμα κλειστό αναπνέοντας από τη μύτη. Nostril = Ρόθων, Oral palate = Σκληρά Υπερώα, Turbinate = Σπειροειδές οστό, Pharyngeal palate = Μαλακή Υπερώα, Tongue = Γλώσσα, Uvula = Σταφυλή, Epiglottis = Επιγλωττίδα, Larynx = Λάρυγγας, Oesophagus = Οισοφάγος,

Οι Αεροφόροι Οδοί

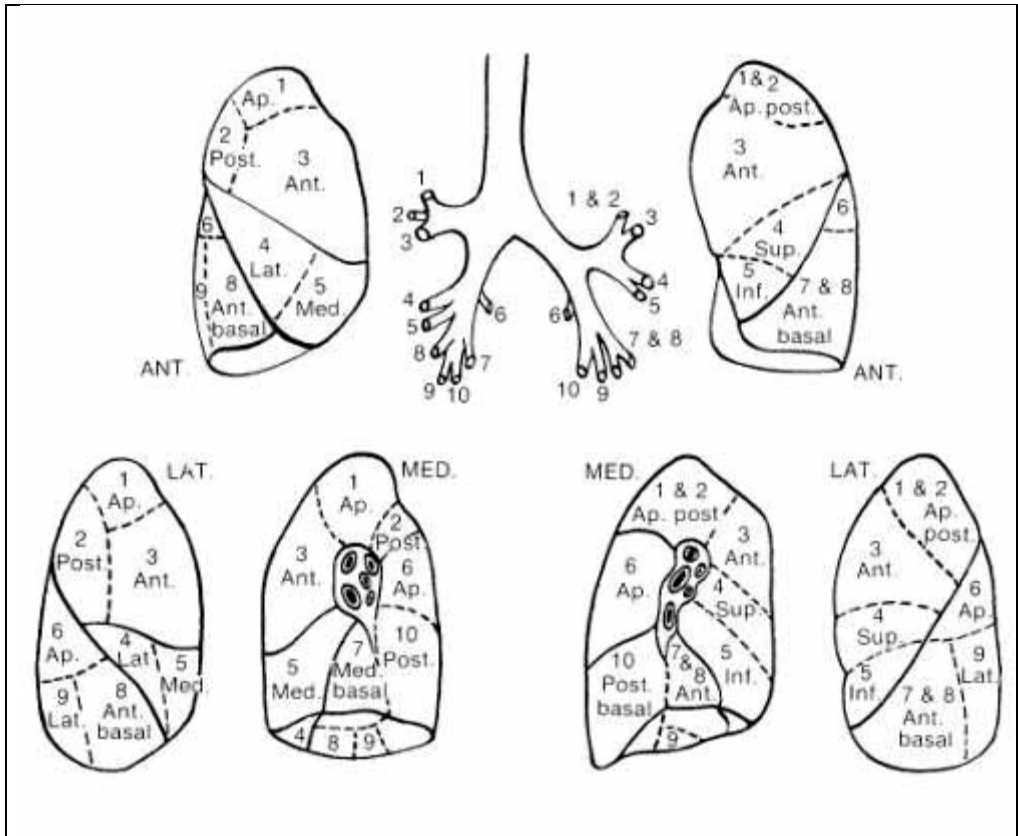
Η μύτη έχει ουσιαστικές λειτουργίες. Οι τρίχες που υπάρχουν στο πρόσθιο τμήμα της μύτης, το κροσσωτό επιθήλιο και η βλέννα αποτελούν τα στοιχεία ενός αμυντικού μηχανισμού που, μαζί με το αντίστοιχο εκτεταμένο λεμφικό δίκτυο, απομακρύνουν τα εισπνεόμενα μικροσωμάτια και μικρόβια. Σημαντική είναι η συμβολή της μύτης στη θέρμανση και ύγρανση του εισπνεόμενου αέρα. Τέλος, οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις και οι αμυγδαλές είναι μέρος του λεμφικού ιστού

Τα νοσήματα των ανώτερων αεροφόρων οδών, που αφορούν στο αντικείμενο της παρούσας διατριβής, περιλαμβάνουν το κοινό κρυολόγημα που μπορεί να επιπλακεί με πνευμονία, την αλλεργική ρινίτιδα που συχνά προηγείται του βρογχικού άσθματος, την χρόνια φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων του προσώπου (που αποτελεί αιτία δημιουργίας βρογχεκτασιών) και, τέλος, την τυχόν απώλεια του αντανακλαστικού του βήχα (που προκαλεί πνευμονίες λόγω εισρόφησης).

Οι κατώτερες αεροφόροι οδοί αποτελούνται από την τραχεία, τους δύο στελεχιαίους, τους λοβαίους και τους 19 τμηματικούς (ή 3ης τάξης) βρόγχους (εικόνα 25) καθώς και το σύνολο των προοδευτικών διακλαδώσεων τους μέχρι και τα *τελικά βρογχιόλια*.



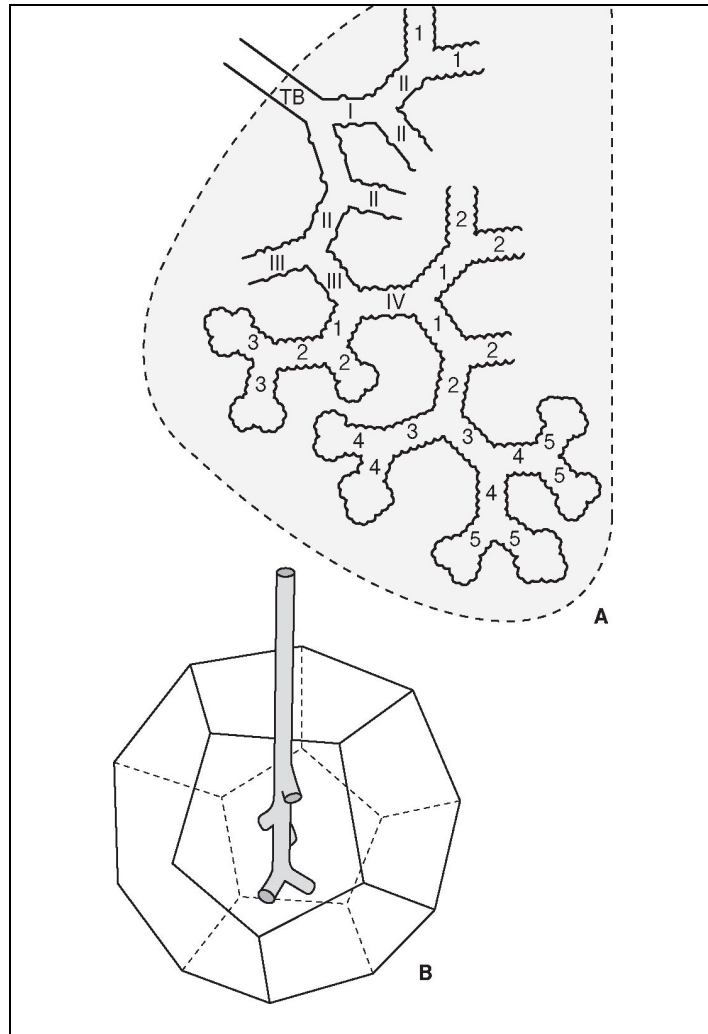
Ο πνεύμονας διαιρείται σε τμήματα (που χαρακτηρίζονται από τα ονόματα των διαφόρων τμηματικών βρόγχων) που επιτρέπουν το σχηματισμό καλύτερης αντίληψης για την παθοφυσιολογία των διαφόρων πνευμονικών νοσημάτων (Εικόνα 26)



Εικόνα 26. Βρογχοπνευμονικά τμήματα των πνευμόνων: Η αρίθμηση αντιστοιχεί σ' αυτήν της εικόνας 1.1. Ap = Apical ή κορυφαίος, Ant = Anterior ή Πρόσθιο, Post = Posterior ή Οπίσθιο, Lat = Lateral ή Πλάγιο, Sup = Superior ή Ανώτερο, Inf = Inferior ή κατώτερο, basal = βασικό

Τα *τελικά βρογχιόλια* έχουν διάμετρο μικρότερη του 1 mm και διαιρούνται στα αναπνευστικά βρογχιόλια I, II και III τάξης ενώ τα *αναπνευστικά βρογχιόλια* δεν καλύπτονται από μη κροσσωτό επιθήλιο ενώ από τα τοιχώματά τους αρχίζουν να εκβλαστάνουν κυψελίδες. Τα *αναπνευστικά βρογχιόλια* καταλήγουν στους *αναπνευστικούς πόρους* και τους *αναπνευστικούς σάκους* τα τοιχώματά των οποίων είναι γεμάτα από κυψελίδες (εικόνα 27)

Η *τελική αναπνευστική μονάδα* ή, αλλιώς, *αναπνευστικό βοτρυδίο* ή *λοβίδιο* (terminal respiratory unit ή acinus ή primary lobule) περιλαμβάνει όλους τους σχηματισμούς που υπάρχουν μετά το τελικό βρογχιόλιο. Επίσης, το *πνευμονικό λόβιο* (lobule ή secondary lobule αποτελεί ένα άθροισμα τελικών αναπνευστικών μονάδων που, στο σύνολό τους, περιβάλλονται από συνδετικό ιστό. Ο αριθμός των τελικών βρογχολίων ποικίλλει σε κάθε πνευμονικό λόβιο (εικόνα 27)



Εικόνα 27

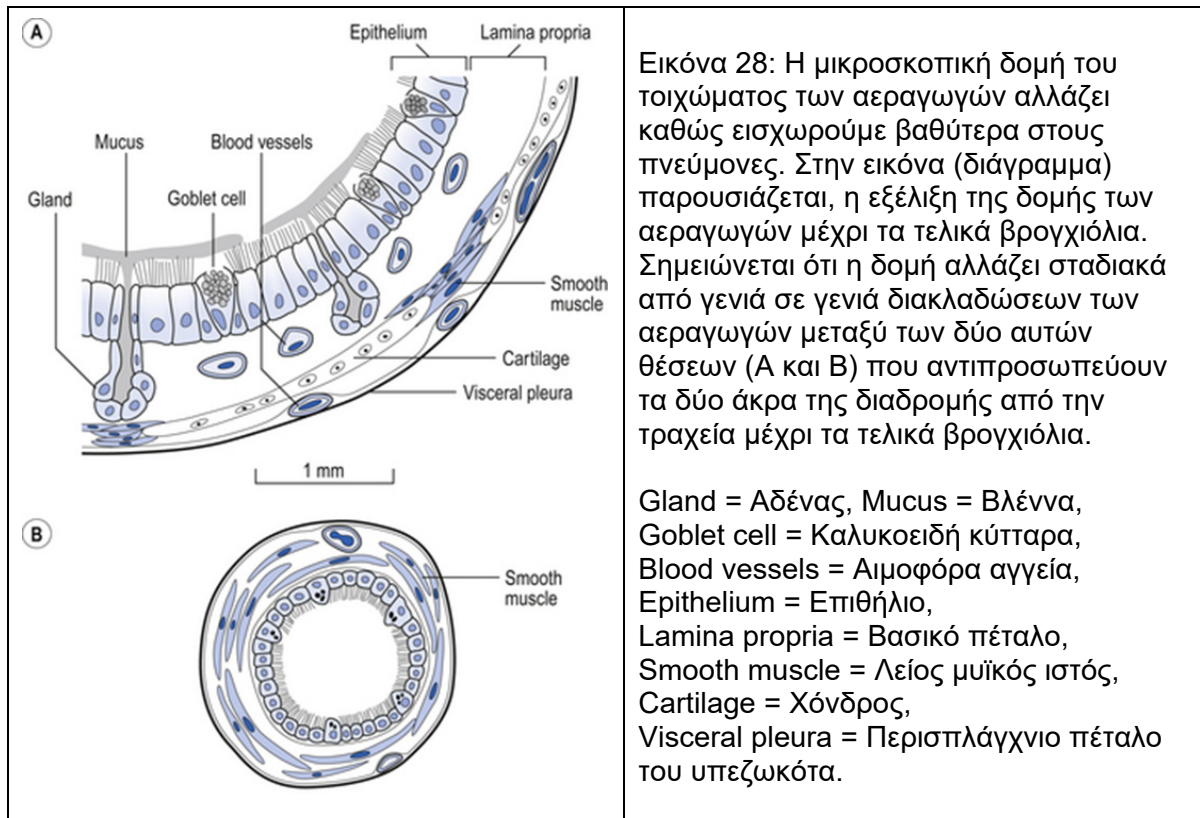
A. Η τελική αναπνευστική μονάδα: TB = τελικό βρογχιόλιο, αναπνευστικά βρογχιόλια I, II, III τάξης, αναπνευστικοί πόροι και σάκοι (1, 2, 3, 4, 5).
 B. Πνευμονικό λόβιο με 5 τελικές αναπνευστικές μονάδες

Η τραχεία έχει διάμετρο 2,5 cm. Η ολική διάμετρος των τελικών βρογχιολίων είναι κατά πολύ μεγαλύτερη καθώς ο κάθε πνεύμονας έχει 35.000 περίπου τελικά βρογχιόλια διαμέτρου από 0,5 έως 1 mm. Αυτό έχει ως συνέπεια οι αντιστάσεις στη ροή του αέρα να είναι πιο μεγάλες στην τραχεία και τους μεγάλους βρόγχους. Στα βρογχιόλια, όπου η ροή του αέρα είναι αργή και γραμμική, οι αντιστάσεις είναι μικρές

Οι αεροφόροι οδοί, μέχρι τα τελικά βρογχιόλια, καλύπτονται από κροσσωτό επιθήλιο. Οι κροσσοί του επιθηλίου σκεπάζονται από ένα στρώμα βλέννας, το οποίο διαρκώς μετατοπίζεται προς την τραχεία με τις κινήσεις των κροσσών του επιθηλίου.

Φυσιολογικά, κάθε μέρα, αποβάλλονται και καταπίνονται 80-100 ml βλέννας η οποία συμπαρασύρει διάφορα σωματίδια. (Εικόνα 28)

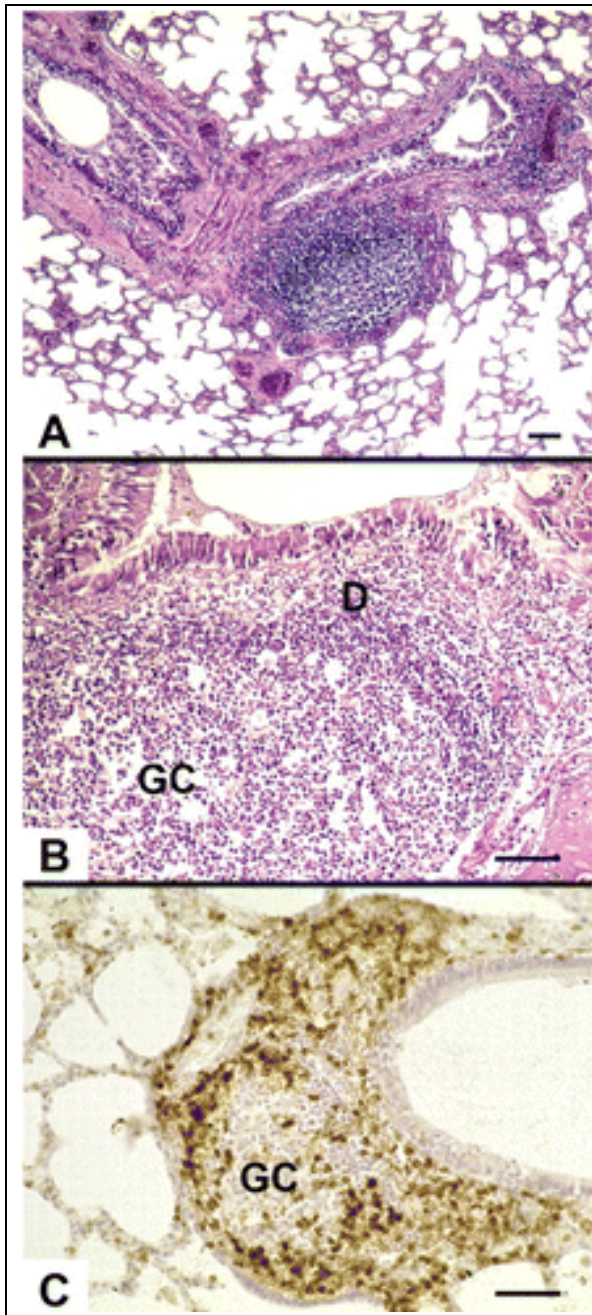
Η βλέννα, πέρα από τα βασικά της συστατικά (βλεννοπρωτεΐνες και ύδωρ), επίσης περιέχει μακροφάγα και ανοσοσφαιρίνες που, από κοινού, προστατεύουν τον πνεύμονα από λοιμώξεις.



Στους μεγάλους βρόγχους, η βλέννα εκκρίνεται από τους βλεννογόνους αδένες, ενώ στους μικρότερους βρόγχους εκκρίνεται από τα καλυκοειδή (goblet) κύτταρα που βρίσκονται μεταξύ των κυττάρων του κροσσωτού επιθηλίου. Σημειώνεται ότι μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων υπάρχουν και τα κύτταρα του Kultschitzky που εκκρίνουν αγγειοκινητικές ουσίες. Τέλος, οι βρόγχοι νευρώνονται από ένα πλούσιο δίκτυο αισθητικών νευρικών ινών Πίνακας 3.

Πίνακας 3: Αισθητική Νεύρωση των Βρόγχων
Τρίδυμο (V)
Ρινική κοιλότητα Υπερώα (Σκληρή-μαλακή) Πρόσθια 2/3 γλώσσας
Προσωπικό (VII)
Πρόσθια 2/3 γλώσσας (Γεύση)
Γλωσσοφαρυγγικό (IX)
Οπίσθιο 1/3 γλώσσας (Γεύση-Αισθητικότητα) Οροφή φάρυγγα – Αμυγδαλές
Πνευμονογαστρικό (X)
Άνω λαρυγγικό (έσω κλάδος) Επιγλωττίδα- Γνήσιες ΦΧ
Παλίνδρομο λαρυγγικό Τραχεία - Γνήσιες ΦΧ

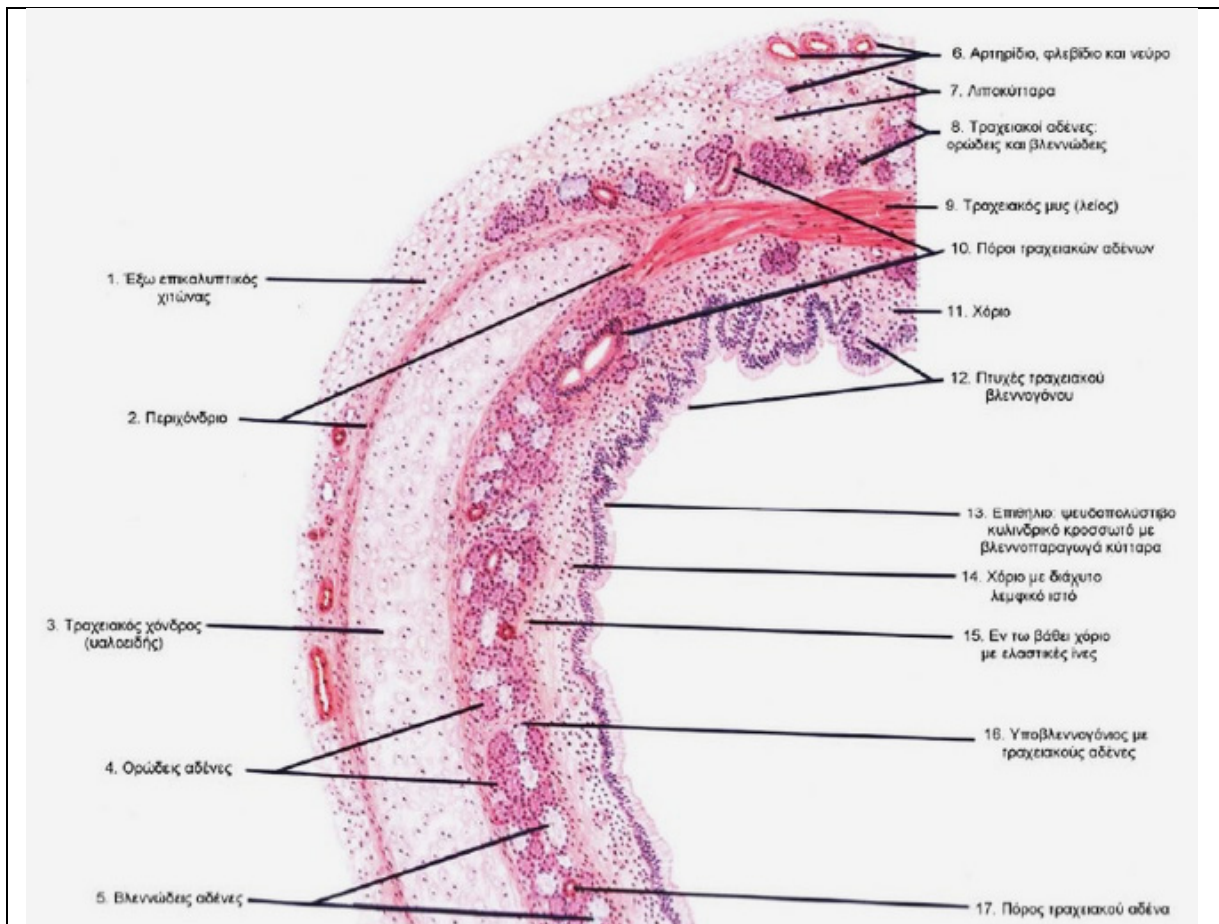
Ο λεμφικός ιστός των βρόγχων (bronchus associated lymphoid tissue) μοιάζει ιστολογικά με τις πλάκες του Peyer του εντέρου και παράγει τις ανοσοσφαιρίνες που εκκρίνονται στον αυλό των βρόγχων, όπως και το όποια λεμφοκύτταρα απαιτούνται για την αναγνώριση αντιγόνων (Εικόνα 29).



Εικόνα 29: Ιστολογικές τομές πνευμόνων μικρών παιδιών που αναδεικνύουν τον λεμφικό ιστό των βρόγχων (bronchus associated lymphoid tissue ή BALT). (A) BALT ενός παιδιού 11 μηνών (χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης) (B) BALT ενός παιδιού 10 μηνών, που εμφανίζει διήθηση του υπερκείμενου επιθηλίου από λεμφοκύτταρα (χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης). D = περιοχή του θόλου. GC = βλαστικό κέντρο. (C) ανοσοϊστολογία μιας δομής BALT ενός βρέφους 8 μηνών. Τα T λεμφοκύτταρα εμφανίζονται με χρώμα καφέ μετά την χρήση αντισώματος αντι-CD2 κατά την χρώση. GC = βλαστικό κέντρο. Κλίμακα: 100 μm.

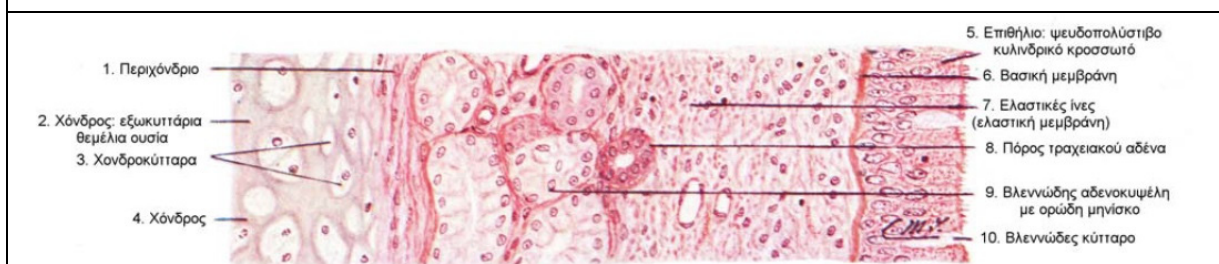
Πηγή: Reinhard Pabst and Thomas Tschernig "Bronchus-Associated Lymphoid Tissue", American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Vol. 43, No. 2 (2010), pp. 137-141 [86].

Το οπίσθιο τοίχωμα της τραχείας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες οι οποίες συμπληρώνουν την περίμετρο των χόνδρινων δακτυλίων (από τους οποίους αποτελείται η τραχεία και οι οποίοι είναι ασυνεχείς στην ραχιαία επιφάνειά τους - Εικόνα 30 α,β,γ). Τα τοιχώματα των βρόγχων (Εικόνα 31) και των βρογχιολίων (Εικόνα 32) επίσης καλύπτονται από λείες μυϊκές ίνες των οποίων ο μυϊκός τόνος (ένταση σύσπασης) καθορίζεται από την δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού νεύρου το οποίο ουσιαστικά ρυθμίζει, με την δραστηριότητά του, τις διαστάσεις των αεροφόρων οδών, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι αντιστάσεις που προβάλλουν στη ροή του αέρα δια μέσου τους καθώς και την έκταση (όγκο) του νεκρού χώρου.

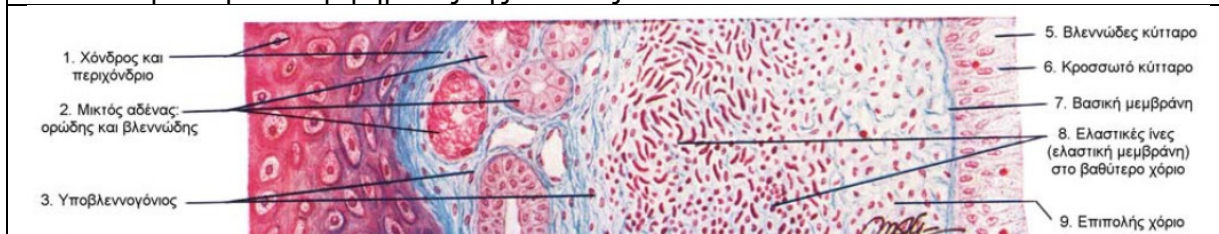


Εικόνα 30α: Εγκάρσια ιστολογική τομή της τραχείας. Το οπίσθιο τοίχωμα της τραχείας (επάνω) αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες οι οποίες συμπληρώνουν την περίμετρο των χόνδρινων δακτυλίων σχήματος «C» από τους οποίους αποτελείται η τραχεία.

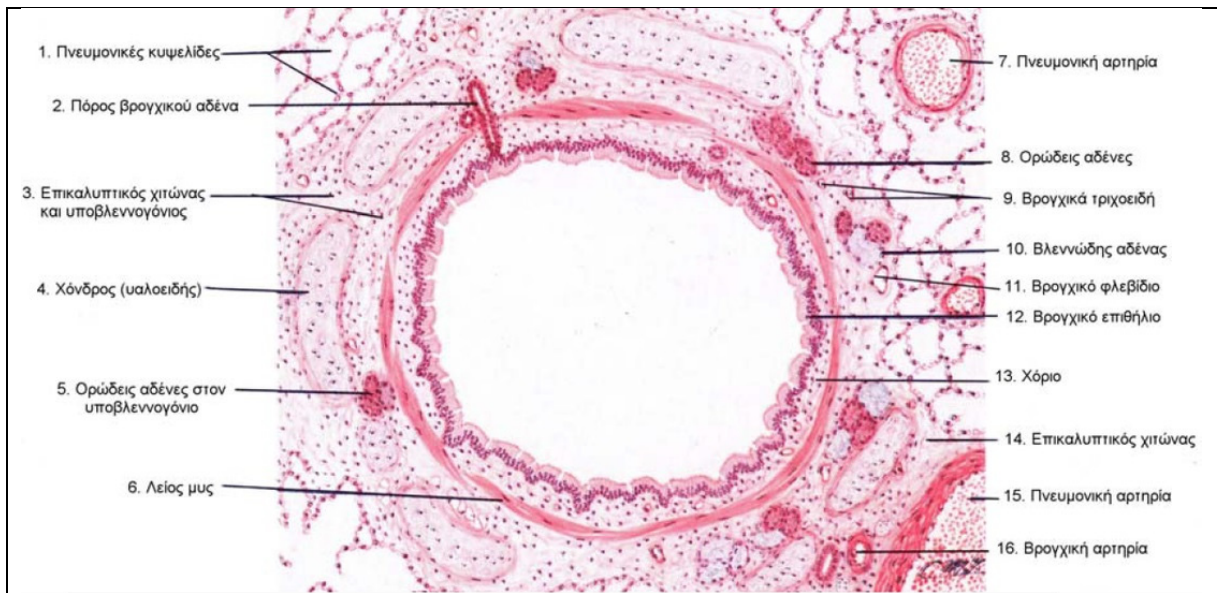
Πηγή: http://histology.med.uoc.gr/arxeia/simeioseis/09_anapneystiko.pdf



Εικόνα 30β: Μεγέθυνση τμήματος της Εικόνας Χ5α

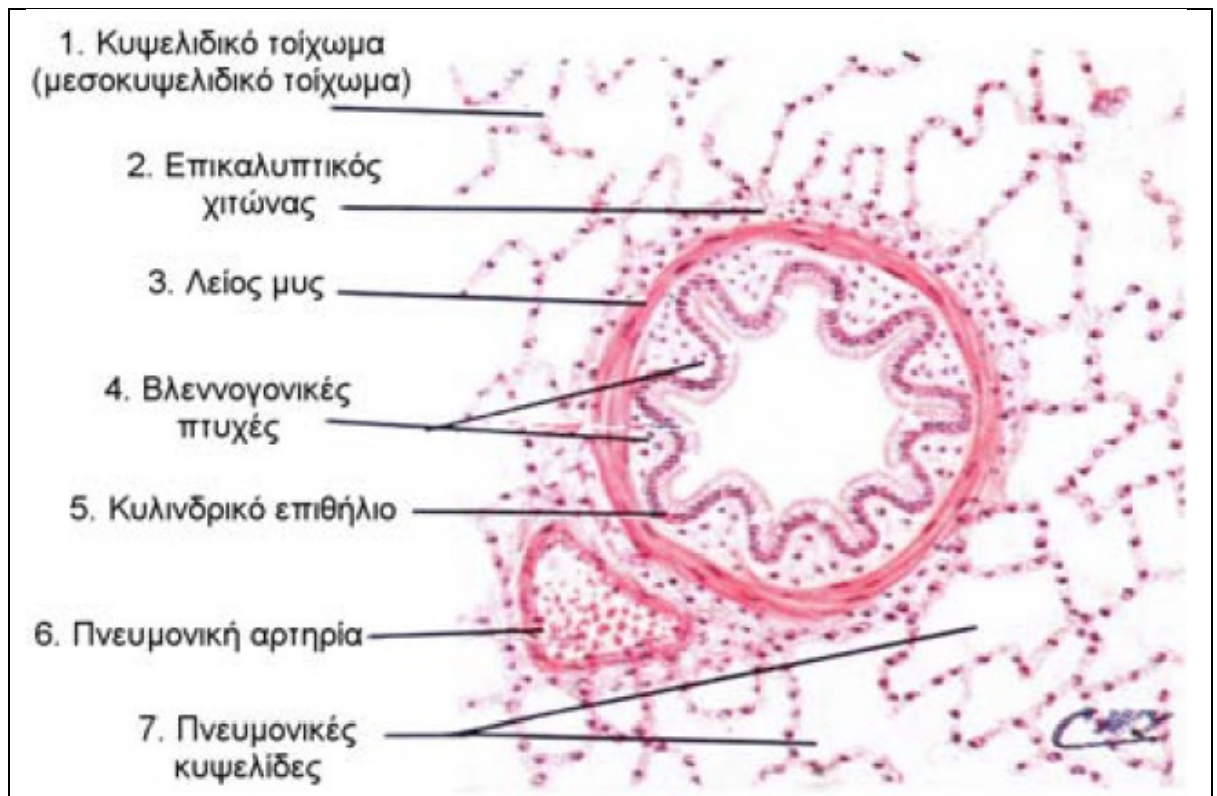


Εικόνα 30γ: Εικόνα Χ5β: Περαιτέρω μεγέθυνση τμήματος της Εικόνας Χ5α



Εικόνα 31: Ενδοπνευμονικός βρόγχος

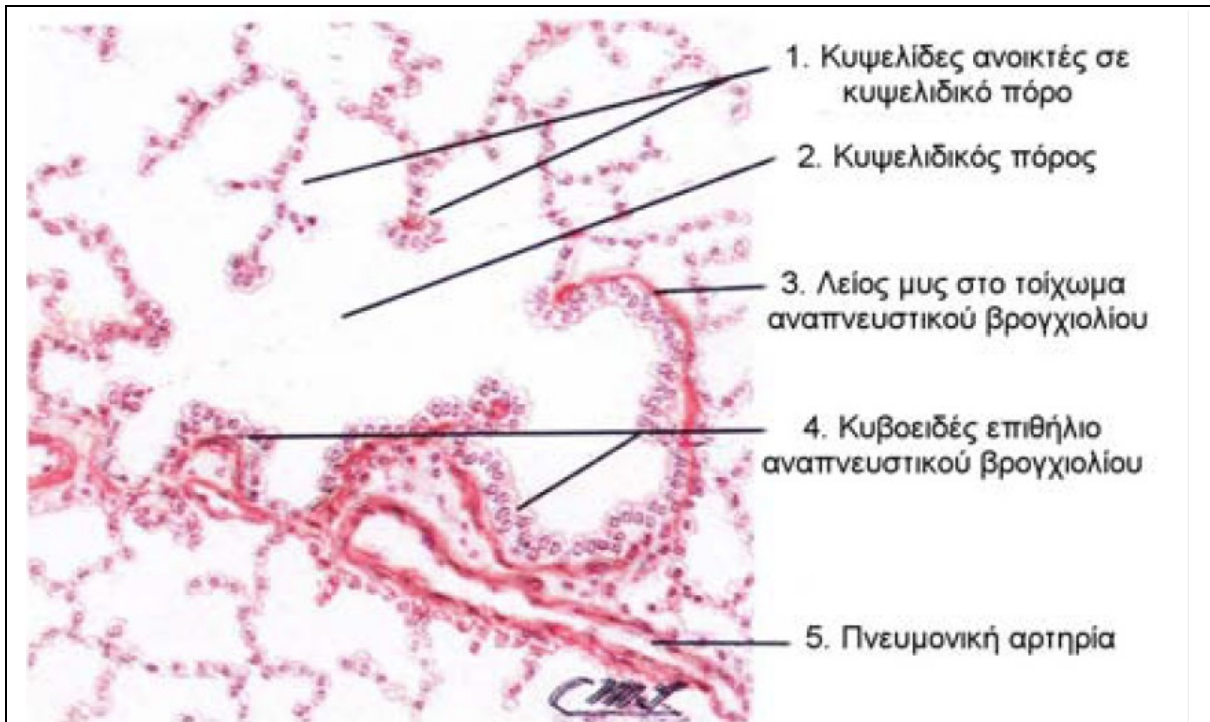
Καθώς η αύξηση του τόνου των λείων μυϊκών ινών συνεπάγεται την αύξηση των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών, τόσο στο βρογχικό άσθμα, όσο και στη χρόνια βρογχίτιδα η συνεχής σύσπασή τους οδηγεί και σε υπερτροφία της μυϊκής στιβάδας των βρόγχων.



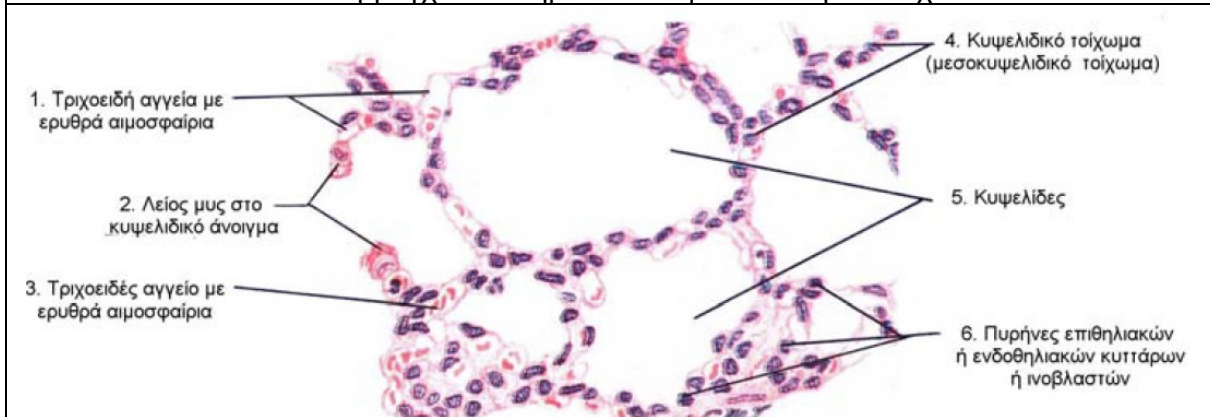
Εικόνα 32: Βρογχίολο

Οι Κυψελίδες

Η ανταλλαγή των αερίων γίνεται στα αναπνευστικά βρογχιόλια και κυρίως στις κυψελίδες (Εικόνα 33 και Εικόνα 34).

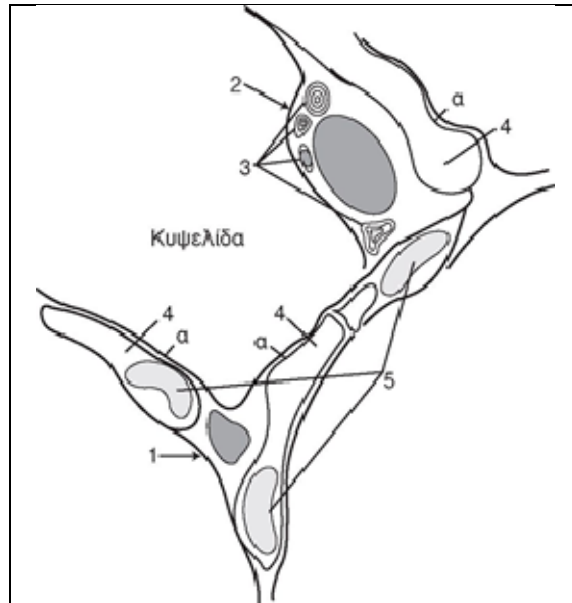


Εικόνα 33: Αναπνευστικό βρογχιόλιο. Σημειώνεται η απουσία μυϊκού χιτώνα



Εικόνα 34: Κυψελιδικό (μεσοκυψελιδικό) τοίχωμα

Τα αέρια διαχέονται μέσα από την τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη, που αποτελείται από τέσσερα βασικά ανατομικά στοιχεία (εικόνα 35):



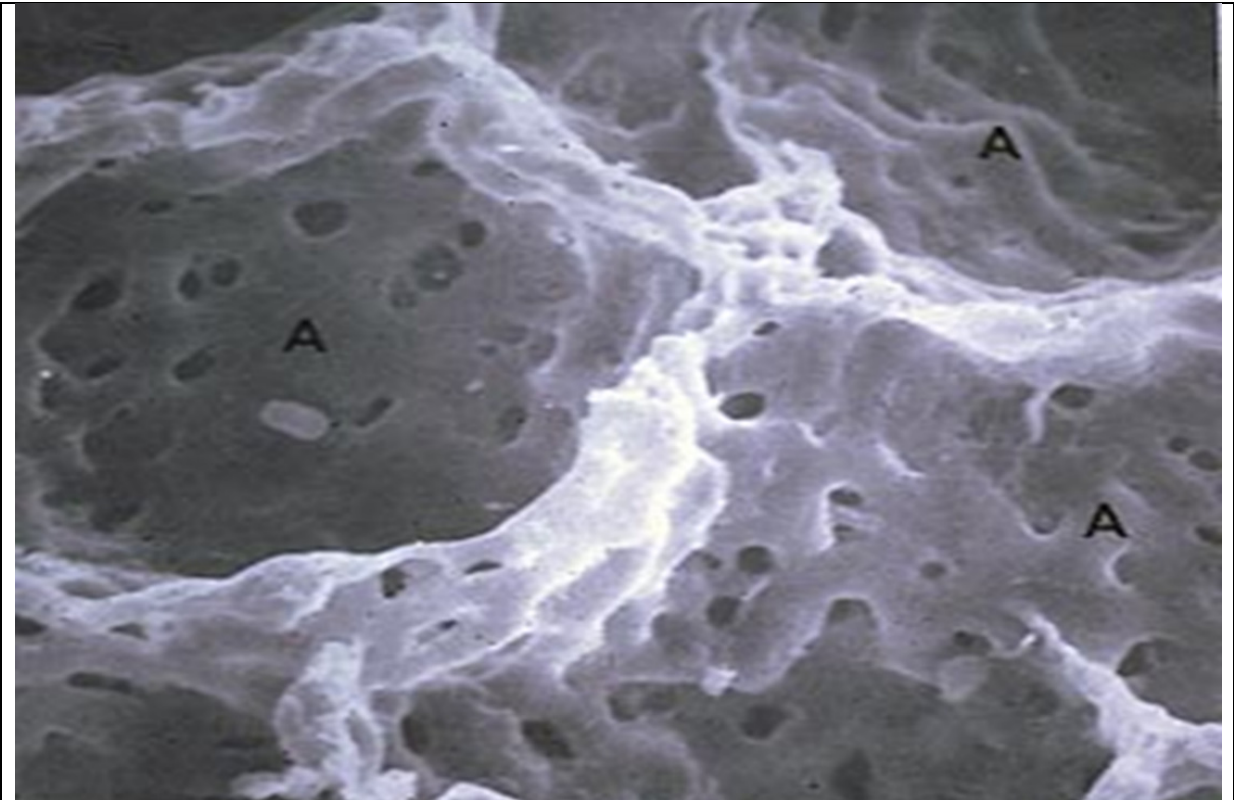
Εικόνα 35. Κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη. 1 = Πνευμονοκύτταρα τύπου I. 2 = Πνευμονοκύτταρα τύπου II, τα οποία περιέχουν «στιβαδωτά σωμάτια» (3). 4 = Τριχοειδή. 5 = ερυθρά αιμοσφαίρια. α = Το «λεπτό τμήμα» (διαμέρισμα) του διάμεσου χώρου όπου γίνεται η ανταλλαγή των αερίων.

1. Το κυψελιδικό επιθήλιο και τη βασική του μεμβράνη που αποτελείται από δύο κυρίως τύπους κυττάρων. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου I που καλύπτουν πάνω από 90% της επιφάνειας των κυψελίδων, παρουσιάζουν υψηλή διαφοροποίηση και δεν πολλαπλασιάζονται. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου I, λόγω της μεγάλης επιφάνειάς τους και, παράλληλα, του ελάχιστου πάχους που τα χαρακτηρίζει, καταστρέφονται εύκολα από διάφορα παθογόνα που μεταφέρονται προς αυτά είτε με το αίμα ή με τον αέρα. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου II που είναι μικρά κύτταρα και, παρότι είναι περισσότερα από τα τύπου I, καλύπτουν μόνο το 7% της επιφάνειας των κυψελίδων. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου II αναπλάθουν το επιθήλιο των κυψελίδων, εφόσον αυτό καταστραφεί και, επίσης, περιέχουν στο κυτταρόπλασμά τους ειδικά σωμάτια (lamellated bodies) που περιέχουν επιφανειοδραστικές ουσίες (surfactant). Τέλος, τα τύπου III πνευμονοκύτταρα (brush cells) είναι όμοια με κύτταρα που βρίσκονται στους βρόγχους

2. Το ενδοθηλίο και η βασική του μεμβράνη. Πρόκειται για πεπλατυσμένα κύτταρα των τριχοειδών που καταλαμβάνουν έκταση αντίστοιχη των πνευμονοκυττάρων τύπου I. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους χαλαρά, ώστε να επιτρέπουν διακίνηση υγρών και κρυσταλλοειδών και συμμετέχουν παθητικά στην ανταλλαγή των αερίων ενώ επίσης συμμετέχουν σε σημαντικές άλλες διεργασίες.
3. Ο διάμεσος χώρος μεταξύ της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου και του ενδοθηλίου είναι σημαντικός για την ανταλλαγή των αερίων. Πράγματι, αποτελείται από ένα “λεπτό τμήμα” που καλύπτει το εξωτερικό τμήμα της επιφάνειας των τριχοειδών, μέσα από το οποίο γίνεται η ανταλλαγή των αερίων και υγρών, και από ένα άλλο παχύτερο από ελαστικές ίνες και ίνες κολλαγόνου.
4. Το κυψελιδικό επιθήλιο καλύπτεται από *επιφανειοδραστική ουσία*, η οποία, όπως είδαμε, εκκρίνεται από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II. Κυψελιδικά μακροφάγα υπάρχουν συχνά στην ελεύθερη επιφάνεια των κυψελίδων.

Από τις κυψελίδες ξεκινάει ένα πυκνό σύστημα ινών κολλαγόνων και ελαστικών ινών το οποίο συνεχίζεται κεντρομόλα περιβάλλοντας τους βρόγχους και αγγεία. Περιφερικά συνέχεται με τον υπεζωκότα και συμβάλλει στη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα.

Τέλος, σημειώνεται ότι οι τελικές αναπνευστικές μονάδες επικοινωνούν μεταξύ τους με τους κυψελιδικούς πόρους του Kohn (Εικόνα 36) και τις διόδους του Lambert. Οι πόροι του Kohn συνδέουν τις κυψελίδες μεταξύ τους, ενώ οι δίοδοι του Lambert συνδέουν τα αναπνευστικά και τελικά βρογχιόλια ή και μεγαλύτερους βρόγχους αντίστοιχα. Οι δίαυλοι αυτοί αποτελούν διόδους παράπλευρου αερισμού.



Εικόνα 36: Μικροφωτογραφία (ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης) πόρων του Κοηη.

Η ανταλλαγή των αερίων στον πνεύμονα

Λόγω της βαρύτητας, τα ανώτερα τμήματα του θώρακα διατείνονται περισσότερο από τα κατώτερα ώστε οι κυψελίδες των κορυφών να είναι μεγαλύτερες απ' αυτές των βάσεων του πνεύμονα. Αυτό σημαίνει ότι κατά την εισπνοή οι κυψελίδες των βάσεων έχουν περισσότερα περιθώρια έκπτυξης με αποτέλεσμα το μεγαλύτερο τμήμα του εισπνεόμενου αέρα να κατευθύνεται στα κατώτερα πνευμονικά πεδία. Ωστόσο, η βαρύτητα δεν έχει ιδιαίτερες επιπτώσεις στην ανταλλαγή των αερίων, καθώς η αυξημένη κατανομή του αερισμού στις βάσεις εξισορροπείται από την αυξημένη αιμάτωση των κατώτερων πνευμονικών περιοχών

Εκτός από την βαρύτητα, στην ανομοιογενή κατανομή του αερισμού σε διάφορα τμήματα του πνεύμονα, συμβάλλουν οι διαφορές στην ευενδοτότητας και των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών. Όπως είναι φυσικό, μία μεταβολή της διαπνευμονικής πίεσης επιφέρει μικρότερη ροή αέρα, στις περιοχές του πνεύμονα που παρουσιάζουν αυξημένες αντιστάσεις. Έτσι, οι περιοχές αυτές απαιτούν μεγαλύτερο χρόνο για την πλήρωσή τους από ό,τι οι περιοχές που παρουσιάζουν φυσιολογικές αντιστάσεις. Παρά το γεγονός ότι οι τοπικές αυτές διαφορές στις αντιστάσεις και την ενδοτικότητα δεν παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην κατανομή του αερισμού των φυσιολογικών ατόμων, είναι ιδιαίτερα σημαντικές στις πνευμονοπάθειες ιδιαίτερα όταν οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις δεν κατανέμονται ομοιόμορφα.

Όσον αφορά στην πνευμονική κυκλοφορία, αυτή χαρακτηρίζεται από μικρές αγγειακές αντιστάσεις με αποτέλεσμα η κυκλοφορία του αίματος να επιτυγχάνεται με μικρότερες πιέσεις από αυτές που επικρατούν στην συστηματική κυκλοφορία. Έτσι, η διαφορά μεταξύ της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (PAP) και της πίεσης στον αριστερό κόλπο είναι μόλις 15 mm Hg, δηλαδή το 1/6 της δραστικής πίεσης που συντηρεί τη ροή του αίματος στη συστηματική κυκλοφορία.

Όπως και στον αερισμό, η βαρύτητα συμβάλλει στην πνευμονική κυκλοφορία, και μάλιστα σημαντικά, ιδιαίτερα στην κατάσταση ηρεμίας ή όταν το άτομο στέκεται όρθιο. Στη όρθια θέση η κορυφή του πνεύμονα βρίσκεται 15 cm πάνω και η βάση του πνεύμονα 15 cm κάτω από την πνευμονική αρτηρία. Υπό την προϋπόθεση ότι η μέση πνευμονική πίεση είναι 15 mm Hg, θα υπάρχει πάντα διαφορά πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία, καθώς η πίεση στην κορυφή θα είναι 0 και στη βάση 30 mm Hg. Επομένως οι περιοχές των κορυφών θα αιματώνονται ελάχιστα, ενώ στη βάση η ροή του αίματος θα είναι μεγάλη. Εφόσον η μέση πίεση είναι 15 mm Hg, η συστολική πνευμονική πίεση θα είναι 30 mm Hg, πράγμα που σημαίνει ότι οι κορυφές ουσιαστικά αιματώνονται μόνον κατά τη διάρκεια της συστολής. Όταν όμως αυξηθεί η πνευμονική πίεση, αυξάνεται και η αιμάτωση των κορυφών του πνεύμονα.

Εκτός από τη βαρύτητα η ροή του αίματος στους πνεύμονες επηρεάζεται από την κυψελιδική πίεση και την πίεση που επικρατεί στις πνευμονικές φλέβες. Για να υπάρχει ροή αίματος στους πνεύμονες, η πίεση άρδευσης των πνευμόνων ή «πνευμονική πίεση», πρέπει να υπερβαίνει όλες τις πιέσεις που συναντά το αίμα κατά τη ροή του, δηλαδή την κυψελιδική πίεση (P_{alv}), την τριχοειδική (P_c) και τη φλεβική πίεση (P_v). Επομένως, εφόσον η πνευμονική πίεση παραμένει σταθερή, η ροή του αίματος περιορίζεται, ή ακόμη και διακόπτεται, όταν αυξηθεί η P_{alv} . Εφόσον η P_v παραμένει μικρότερη από την P_{alv} , δεν έχει επίδραση στη ροή του αίματος. Όταν όμως η P_v υπερβεί την P_{alv} , τότε η ροή οδηγείται από την διαφορά των πιέσεων ανάμεσα στις πνευμονικές αρτηρίες και φλέβες.

Στις κορυφές του πνεύμονα, η κυψελιδική πίεση είναι μεγαλύτερη από την πνευμονική και η ροή είναι μηδενική (ζώνη I, εικόνα 2.1). Σε πιο κατώτερα επίπεδα, η πνευμονική πίεση είναι μεγαλύτερη από την πίεση στις κυψελίδες, αλλά η τελευταία είναι μεγαλύτερη από την πίεση στις πνευμονικές φλέβες. Στη ζώνη αυτή (ζώνη II) η ροή εξαρτάται από τη διαφορά $PAP-P_{alv}$, που όμως επηρεάζεται από τη βαρύτητα, ώστε να είναι μικρότερη στο άνω τμήμα της ζώνης. Τέλος, στη ζώνη III, στη βάση του πνεύμονα, η πίεση στις φλέβες είναι μεγαλύτερη από την κυψελιδική και έτσι η ροή στη ζώνη αυτή είναι ανεξάρτητη από τη βαρύτητα, καθώς ρυθμίζεται από τη διαφορά πιέσεων μεταξύ της πνευμονικής αρτηρίας και των πνευμονικών φλεβών.

Η υποξία είναι ο δεύτερος (αν και όχι τόσο σημαντικός, υπό φυσιολογικές συνθήκες, όσο η βαρύτητα) παράγοντας που επηρεάζει την κατανομή του αίματος στους πνεύμονες λόγω του ότι προκαλεί αγγειοσύσπασση των πνευμονικών αρτηριολίων και απομακρύνει το αίμα από περιοχές που δεν αερίζονται επαρκώς. Έτσι, η κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης δεν είναι ποτέ ομοιόμορφη στον πνεύμονα. Οι ανώτερες πνευμονικές περιοχές υπεραερίζονται σε σχέση με την αιμάτωση ενώ, αντίθετα, οι περιοχές κοντά στις βάσεις των πνευμόνων υποαερίζονται – πάντα σε σχέση με την αιμάτωση τους.

Η ενδοπνευμονική φλεβοαρτηριακή παράκαμψη (Shunt)

Κατά τη διέλευση του αίματος από τους πνεύμονες ένα τμήμα του δεν παίρνει μέρος στην ανταλλαγή των αερίων. Αυτό ονομάζεται «φυσιολογικό shunt» ή «φυσιολογική παράκαμψη» και αποτελείται από δύο συνιστώσες:

1. Το *ανατομικό shunt*, ή το αίμα που πηγαίνει από τη δεξιά στην αριστερή κυκλοφορία με τις βρογχικές, υπεζωκοτικές και θυβεσιανές φλέβες χωρίς να οξυγονωθεί στους πνεύμονες
2. Το *τριχοειδικό shunt*, που αποτελείται από το αίμα τριχοειδών που αρδεύουν εκείνες τις κυψελίδες που δεν αερίζονται.

Η εισπνοή 100% O₂ δεν προκαλεί σημαντική βελτίωση της μερικής πίεσης (PaO₂) στους ασθενείς που έχουν αυξημένο φυσιολογικό shunt.

Επίσης, όταν ένα τμήμα του πνεύμονα υποαερίζεται, αλλά η αιμάτωση του διατηρείται φυσιολογική, σε αυτές τις πνευμονικές περιοχές που ως αποτέλεσμα παρουσιάζουν ελαττωμένη σχέση V/Q, δημιουργείται μία κατάσταση που αποκαλείται «φλεβική ανάμιξη» (Venous admixture). Στην περίπτωση αυτή, η υποξυγοναιμία που παρατηρείται είναι ευαίσθητη στην οξυγονοθεραπεία, σε αντίθεση με την υποξυγοναιμία που οφείλεται στο αληθινό shunt.

Ανταλλαγή των αερίων

Κατά τη διάρκεια μεταβολικής ηρεμίας (σταθερή κατάσταση) του μεταβολισμού, η σχέση ανάμεσα στο CO₂ που παράγεται (V_{CO₂}) και του οξυγόνου που καταναλώνεται (V_{O₂}) εξαρτάται από την ένταση του μεταβολισμού και ονομάζεται αναπνευστικό πηλίκο (respiratory quotient ή RQ) και ισούται με V_{CO₂}/V_{O₂}. Υπό τις συνθήκες αυτές η τιμή του RQ εξαρτάται από τη σύσταση της τροφής. Έτσι, σε αποκλειστική διατροφή με λίπος RQ = 0,7, επί διατροφής με υδατάνθρακες RQ = 1 και επί μικτής διαίτης RQ = 0,8

Κυψελιδικός αερισμός

Ο αέρας που εισπνέεται στους πνεύμονες δεν μετέχει κατά το σύνολό του στην ανταλλαγή των αερίων. Π.χ., ο αέρας που γεμίζει τις αεροφόρους οδούς μέχρι και τα τελικά βρογχιόλια – και που επομένως δεν αερίζει τις κυψελίδες - ονομάζεται *ανατομικός νεκρός χώρος*. Αλλά και ο αέρας που φθάνει στις κυψελίδες δεν συμμετέχει εξίσου στην ανταλλαγή των αερίων, δεδομένου ότι σε μερικές κυψελίδες παρατηρείται υπεραερισμός, σχετικά με την αιμάτωσή τους, ενώ άλλες υποαερίζονται. Ουσιαστικά, ο εκπνεόμενος αέρας αποτελείται από δύο συνιστώσες:

1. Από αυτόν που προέρχεται από λειτουργικά «ιδεώδεις» κυψελίδες, δηλαδή από κυψελίδες που περιέχουν αέρα με μερική πίεση O₂ ίση με την μερική πίεση O₂ του αίματος, και
2. Από πνευμονικές περιοχές που δεν συμμετέχουν στην ανταλλαγή των αερίων.

Αυτές οι δύο συνιστώσες του εκπνεόμενου αέρα που συνθέτουν τον αερισμό ονομάζονται «*κυψελιδικός αερισμός*» και «*αερισμός του νεκρού χώρου*» (ή «*φυσιολογικός νεκρός χώρος*») αντίστοιχα. Ο *φυσιολογικός νεκρός χώρος* αποτελεί το 1/4 του συνολικού αερισμού, αλλά η αναλογία αυτή μεταβάλλεται με την αύξηση ή μείωση της αναπνευστικής συχνότητας, με την άσκηση και σε διάφορες άλλες καταστάσεις. Σε αντίθεση με τον κυψελιδικό αερισμό, ο αερισμός του νεκρού χώρου δεν μετέχει στην ανταλλαγή των αερίων στους πνεύμονες.

Αποτελέσματα των μεταβολών του κυψελιδικού αερισμού

Εφόσον η σχέση αερισμού-αιμάτωσης (V/Q) είναι φυσιολογική, οι μεταβολές του κυψελιδικού αερισμού έχουν άμεσες επιπτώσεις στις μερικές πιέσεις του O_2 και του CO_2 .

Υπό σταθερές μεταβολικές συνθήκες (σταθερή παραγωγή CO_2), η PO_2 των κυψελίδων εξαρτάται από το ποσό του εισπνεόμενου αέρα με τον οποίο αναμιγνύεται το CO_2 στις κυψελίδες. Η κυψελιδική P_{CO_2} εξαρτάται αποκλειστικά από τον κυψελιδικό αερισμό ενώ η διαφορά ανάμεσα στο αρτηριακό και το κυψελιδικό CO_2 (PA_{CO_2}) είναι ελάχιστη. Έτσι, όταν ο κυψελιδικός αερισμός αυξάνεται, η PA_{CO_2} και η Pa_{CO_2} ελαττώνονται, ενώ όταν ο κυψελιδικός αερισμός ελαττώνεται, η P_{CO_2} αυξάνεται. Ισχύει επομένως ότι η PA_{CO_2} όπως και η Pa_{CO_2} είναι αντιστρόφως ανάλογες του κυψελιδικού αερισμού.

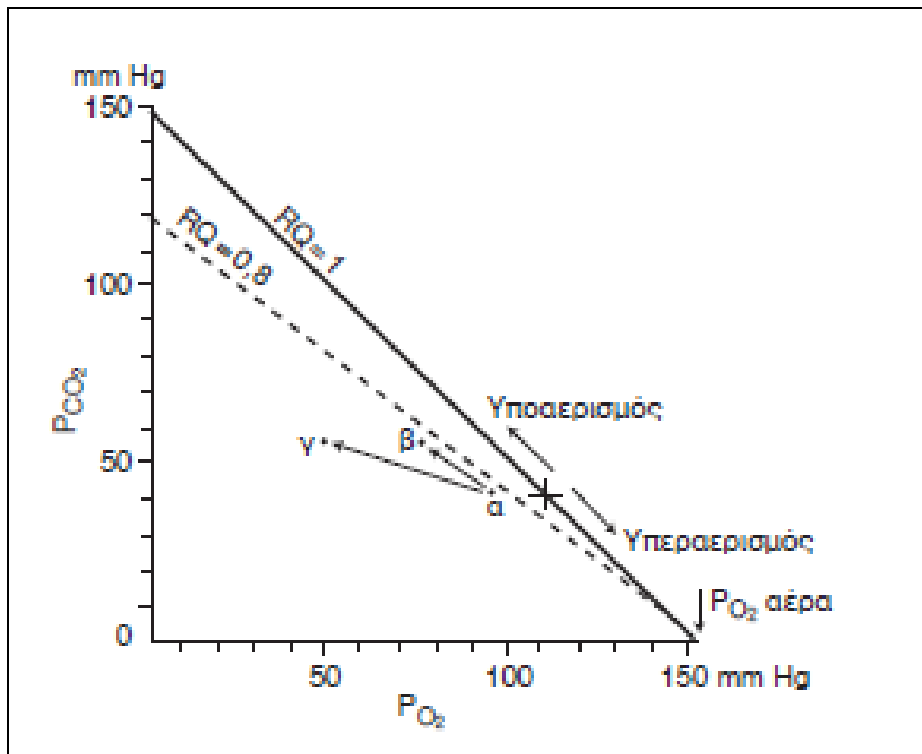
Εκτός από τις PA_{CO_2} και Pa_{CO_2} , και η PA_{O_2} μεταβάλλεται ανάλογα με τον ρυθμό και την ένταση του κυψελιδικού αερισμού. Όταν ο κυψελιδικός αερισμός αυξηθεί υπέρμετρα, η PA_{O_2} πλησιάζει τα επίπεδα της μερικής πίεσης του O_2 στον εισπνεόμενο αέρα ενώ όταν ελαττώνεται ο κυψελιδικός αερισμός η PA_{O_2} ελαττώνεται σημαντικά. Παρόλα αυτά, η μέτρηση της αρτηριακής PO_2 δεν είναι τόσο αξιόπιστος δείκτης των μεταβολών του κυψελιδικού αερισμού, όπως είναι η PCO_2 λόγω του ότι η Pa_{O_2} επηρεάζεται από τις τοπικές μεταβολές της σχέσης V/Q . Γενικά πάντως, όταν η σχέση V/Q αυξηθεί, δηλαδή ο αερισμός σε σχέση με την αιμάτωση αυξηθεί, τότε η PA_{CO_2} ελαττώνεται, ενώ η PA_{O_2} αυξάνεται. Αντίθετα όταν η σχέση V/Q ελαττώνεται, τότε η PA_{CO_2} αυξάνεται, ενώ η PA_{O_2} ελαττώνεται.

Αλληλοεξάρτηση των μεταβολών της PO_2 και PCO_2

Η αλληλοεξάρτηση μεταξύ PA_{O_2} και PA_{CO_2} περιγράφεται στην εικόνα 37. Ο κορεσμένος με υδρατμούς αέρας (μετά την εισπνοή) έχει PO_2 150 mm Hg. Στο παράδειγμα της εικόνας 37 το O_2 ανταλλάσσεται με CO στις κυψελίδες παράγοντας όλους τους συνδυασμούς μεταξύ PO_2 και PCO_2 που περιγράφονται από την ευθεία που συνδέει τα σημεία PO_2 150 mm Hg και PCO_2 150 mm Hg.

Η ευθεία αυτή εκφράζει το αναπνευστικό πηλίκο, που στη συγκεκριμένη περίπτωση ισούται με 1. Ο φυσιολογικός αερισμός, που σημειώνεται με σταυρό στην εικόνα, αντιστοιχεί σε $P_{aCO_2} = 40$ και $P_{aO_2} = 110$ mm Hg. Η τυχόν αύξηση του κυψελιδικού αερισμού εκφράζεται με τιμές P_{aO_2} και P_{aCO_2} κάτω από το σημείο αυτό ενώ η ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού μετατοπίζει τις αντίστοιχες τιμές προς τα πάνω.

Στην το RQ ποτέ δεν ισούται με μονάδα. Έτσι η διακεκομμένη γραμμή της εικόνας 37 παριστάνει όλες τις δυνατές σχέσεις P_{aO_2} και P_{aCO_2} , όταν το $RQ = 0,8$. Το σημείο α παριστάνει τις τιμές P_{O_2} και P_{CO_2} αρτηριακού μείγματος αίματος (βρίσκεται αριστερά της γραμμής RQ και σε απόσταση ίση προς την κυψελιδοαρτηριακή διαφορά O_2). Αν ο κυψελιδικός αερισμός ελαττωθεί, τότε οι μεταβολές της P_{O_2} και της P_{CO_2} είναι τέτοιες, ώστε το σημείο β που τις εκφράζει να βρίσκεται επί της γραμμής α-β που είναι παράλληλος της γραμμής $RQ = 0,8$. Αντίθετα το σημείο γ υποδηλώνει ένα συνδυασμό της P_{O_2} και της P_{CO_2} τέτοιο που δεν μπορεί να ερμηνευθεί παρά μόνο με τον υποαερισμό. Το σημείο γ βρίσκεται επί της α-γ που δεν είναι παράλληλος της $RQ = 0,8$. Η αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά στην περίπτωση αυτή πρέπει ν' αναζητηθεί στην αύξηση του shunt ή σε διαταραχές V/Q και όχι απλώς σε κυψελιδικό υποαερισμό.



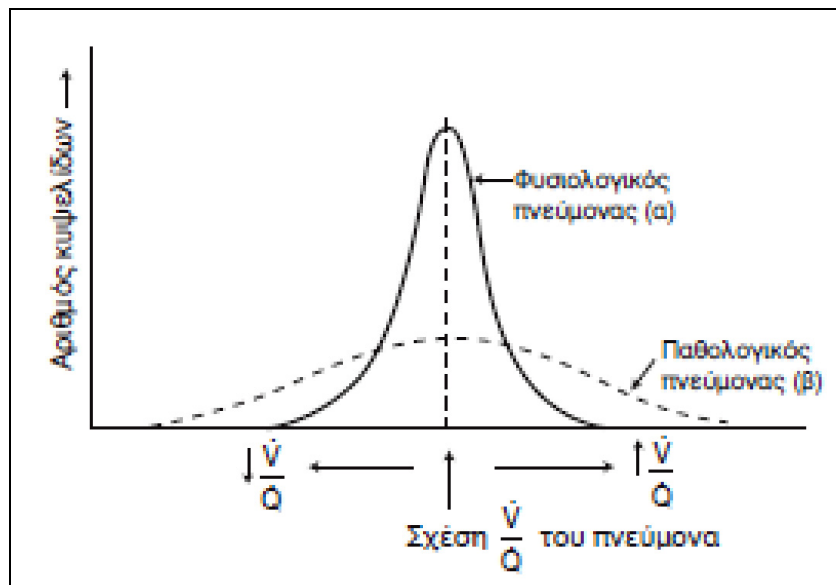
Εικόνα 37. Συσχέτιση των μεταβολών του O_2 και του CO_2 . Η συνεχής και η διακεκομμένη γραμμή παριστάνουν τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών της P_{CO_2} και P_{aO_2} , όταν αντίστοιχα το $RQ = 1$ και $0,8$. A = δείγμα φυσιολογικού αίματος, β = υποαερισμός. Το σημείο γ υποδηλώνει ότι η P_{O_2} είναι μικρότερη από την τιμή που θα λάμβανε, σε απλή ελάττωση του αερισμού

Από την εκτίμηση της σχέσης $P_{O_2} - P_{CO_2}$ μπορούμε να διακρίνουμε αν οι διαταραχές οφείλονται σε τυχόν κυψελιδικό υποαερισμό ή υπερισέρχονται και άλλοι παράγοντες. Τέλος, στην εικόνα 37 φαίνεται και η επίδραση του RQ (μεταβολισμού) πάνω στις τιμές των P_{O_2} και P_{CO_2} , π.χ. για τον ίδιο κυψελιδικό αερισμό ($P_{CO_2} = 40$ mm Hg) η P_{O_2} είναι 110 mm Hg, όταν το $RQ = 1$, και 100 mm Hg, όταν το $RQ = 0,8$.

Επίδραση των Τοπικών Μεταβολών της Σχέσης V/Q στην Ανταλλαγή των Αερίων

Στον φυσιολογικό πνεύμονα οι περισσότερες κυψελίδες έχουν φυσιολογική τη σχέση V/Q . Σε διάχυτες πνευμονοπάθειες (π.χ. σε αποφρακτικές πνευμονοπάθειες) υπάρχουν κυψελίδες με φυσιολογική, αυξημένη και ελαττωμένη σχέση V/Q (εικόνα. 38). Έτσι ακόμη και όταν ως σύνολο η σχέση V/Q του πνεύμονα είναι φυσιολογική (δηλαδή υπάρχει μία αναλογία μεταξύ του αριθμού των πνευμονικών

περιοχών που έχουν αυξημένη σχέση V/Q με εκείνες που έχουν ελαττωμένη σχέση V/Q), οι σημαντικές τοπικές διαταραχές στις σχέσεις αερισμού-αιμάτωσης σε πνευμονοπάθειες επιφέρουν σημαντικές διαταραχές στην P_{O_2} και P_{CO_2} . Στην εικόνα 2.5 παρουσιάζονται περιοχές πνεύμονα με φυσιολογική (Α), ελαττωμένη (Β) και αυξημένη (Γ) σχέση V/Q . Παραπλευρώς σχηματικά παρουσιάζονται και οι καμπύλες διαχωρισμού O_2 και CO_2 και η περιεκτικότητα του αίματος σε O_2 και CO_2 .

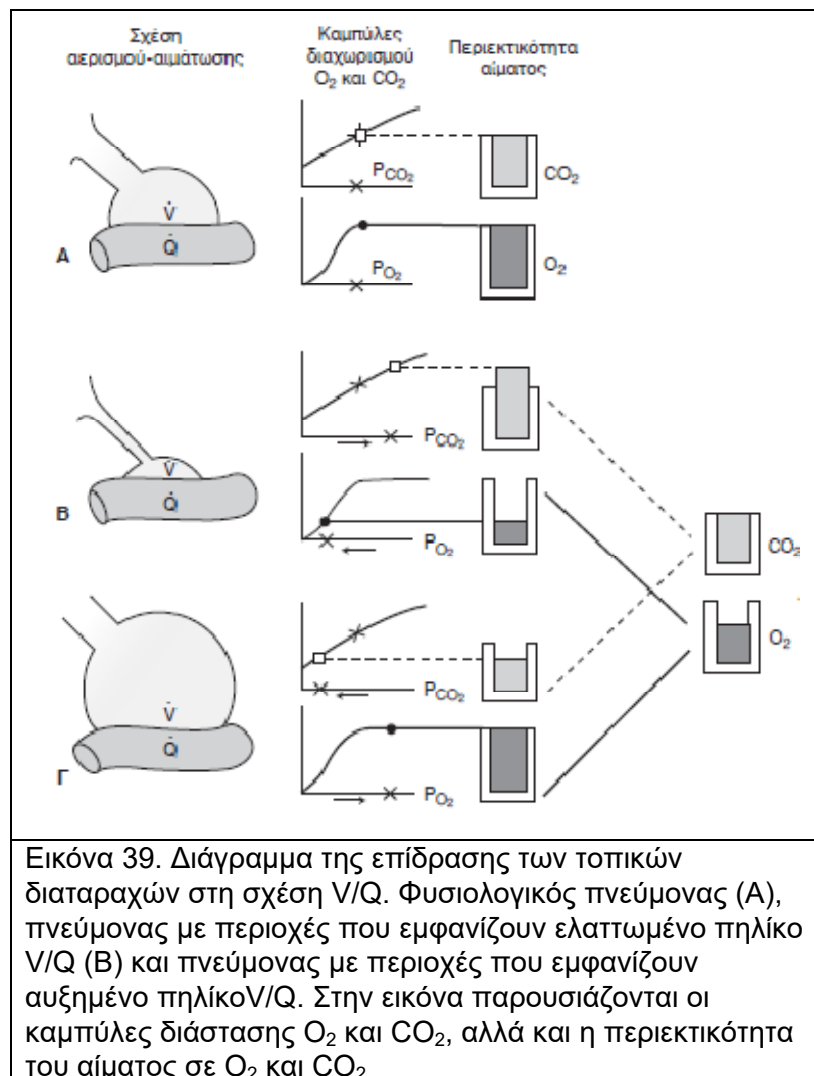


Εικόνα 38. Σχέσεις V/Q . Δύο πνεύμονες α και β εμφανίζουν κατά τη λειτουργία τους πανομοιότυπη σχέση V/Q ο ένας ως προς τον άλλο καθώς ο αριθμός των κυψελίδων στον παθολογικό πνεύμονα οι οποίες παρουσιάζουν αυξημένο V/Q είναι ίδιος με τον αριθμό των κυψελίδων οι οποίες παρουσιάζουν ελαττωμένο V/Q .

Παρόλα αυτά, ο παθολογικός πνεύμονας (β) λόγω της μεγάλης διασποράς των παθολογικών τιμών V/Q προκαλεί υποξυγοναιμία, ενώ η P_{CO_2} του ασθενούς με τον παθολογικό πνεύμονα παραμένει φυσιολογική

Υπό κανονικές συνθήκες, στον πνεύμονα η σχέση V/Q είναι φυσιολογική, η $P_{CO_2} = 40$, η $P_{O_2} = 95$ mm Hg και η περιεκτικότητα του αίματος σε O_2 και CO_2 είναι φυσιολογικές. Στον παθολογικό πνεύμονα, όμως, υπάρχει μεγάλος αριθμός περιοχών με ελαττωμένη και αυξημένη σχέση V/Q . Στις περιοχές με ελαττωμένη σχέση V/Q η P_{O_2} ελαττώνεται και η P_{CO_2} αυξάνεται με αντίστοιχες μεταβολές στην περιεκτικότητα του αίματος. Στις περιοχές με αυξημένη σχέση V/Q η P_{CO_2}

ελαττώνεται και η P_{O_2} αυξάνεται λόγω όμως του διαφορετικού σχήματος της καμπύλης διαχωρισμού του CO_2 και O_2 , η περιεκτικότητα του αίματος σε CO_2 ελαττώνεται, ενώ η περιεκτικότητα του αίματος σε O_2 δεν αυξάνεται. Αν επομένως το αίμα που προέρχεται από περιοχές με ελαττωμένη (B) και αυξημένη (Γ) σχέση αερισμού-αιμάτωσης αναμιχθεί (Δ), τότε το μίγμα θα έχει υποχρεωτικά ελαττωμένη περιεκτικότητα O_2 , ενώ το CO_2 θα είναι φυσιολογικό. Το τελευταίο συμβαίνει στις περιπτώσεις που η ελάττωση του CO_2 των περιοχών με αυξημένη σχέση V/Q αντirroπεί την αυξημένη περιεκτικότητα του CO_2 του αίματος των περιοχών με ελαττωμένη V/Q (εικόνα 39).



Έτσι, οι τοπικές διαταραχές της σχέσης V/Q έχουν τα παρακάτω αποτελέσματα:

1. Περιοχές με ελαττωμένη σχέση V/Q προκαλούν αύξηση της περιεκτικότητας του αίματος σε CO₂ και ελάττωση της περιεκτικότητας του αίματος σε O₂.
2. Ο αερισμός περιοχών με αυξημένη σχέση V/Q αντιρροπεί το αποτέλεσμα προκαλώντας ελάττωση της περιεκτικότητας του CO₂. Λόγω του σχήματος της καμπύλης διαχωρισμού του O₂ σημαντική αύξηση της περιεκτικότητας του O₂ δεν είναι δυνατόν να προκληθεί· έτσι θα έχουμε οπωσδήποτε υποξυγοναιμία.
3. Αν επομένως η P_{O₂} είναι μικρότερη απ' αυτή που καθορίζεται από το διάγραμμα συσχετισμού P_{O₂}-P_{CO₂} (εικόνα 37), υπάρχουν πιθανώς περιοχές με ελαττωμένη σχέση V/Q.
4. Το ίδιο όμως μπορεί να συμβεί, αν υπάρχει και shunt. Η διάκριση μπορεί να γίνει από το γεγονός ότι η υποξυγοναιμία από shunt δεν υποχωρεί με τη χορήγηση O₂. Αντίθετα, η υποξυγοναιμία που προκαλείται από την ύπαρξη πνευμονικών περιοχών με ελαττωμένη σχέση V/Q υποχωρεί ακόμη και με μικρή αύξηση της πυκνότητας του εισπνεόμενου O₂. Αυτό συμβαίνει, επειδή οι κυψελίδες με ελαττωμένη σχέση V/Q, σ' αντίθεση με τις κυψελίδες που δημιουργούν ενδοπνευμονικό shunt, αερίζονται. Έτσι και μικρή αύξηση της πυκνότητας του O₂ σ' αυτές προκαλεί σημαντική αύξηση της περιεκτικότητας του O₂ στο αίμα που έρχεται σ' επαφή μ' αυτές.

Η Διάχυση των Αερίων στον Πνεύμονα

Η διάχυση των αερίων δια της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης είναι παθητική. Σύμφωνα με το νόμο του Fick, η ταχύτητα μεταφοράς ενός αερίου μέσα από ένα στρώμα ιστού είναι ανάλογη προς την έκταση της επιφάνειας του στρώματος και τη διαφορά των μερικών πιέσεων του αερίου ανάμεσα στις δύο πλευρές της επιφάνειας ενώ είναι αντιστρόφως ανάλογη προς το πάχος του ιστικού στρώματος. Η ταχύτητα μεταφοράς είναι επίσης ανάλογη προς ένα συντελεστή που εξαρτάται από τη φύση των αερίων και των ιστών και ο οποίος είναι ανάλογος προς τη διαλυτότητα του αερίου και αντιστρόφως ανάλογος προς την τετραγωνική ρίζα του μοριακού βάρους του αερίου.

Επομένως, ο όγκος του αερίου μετατοπίζεται δια μέσου της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης ανά μονάδα του χρόνου (V) είναι ανάλογος προς τον συντελεστή διαλυτότητας (d), την έκταση της μεμβράνης (A), τη διαφορά πίεσεως που υπάρχει για το συγκεκριμένο αέριο μεταξύ των κυψελίδων και των τριχοειδών (P1 - P2) και αντιστρόφως ανάλογος προς το πάχος της μεμβράνης (T):

$$V = (A / T) \times d (P1 - P2)$$

Επειδή το πάχος και η έκταση της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης δεν μπορούν να μετρηθούν, η εξίσωση μπορεί να διατυπωθεί ως

$$V = DL \times (P1 - P2)$$

όπου DL είναι η ικανότητα διαχύσεως (diffusion capacity) του πνεύμονα. Από την αντικατάσταση που έγινε είναι φανερό ότι αυτή εξαρτάται από την έκταση, το πάχος και τις φυσικές ιδιότητες της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης καθώς και από τις φυσικές ιδιότητες του αερίου. Επομένως η ικανότητα διαχύσεως του πνεύμονα θα είναι

$$DL = V / (P1 - P2)$$

όπου V είναι τα ml του αερίου τα οποία προσλαμβάνει κάθε λεπτό ο πνεύμονας και P1 - P2 η διαφορά μερικής πίεσης του αερίου ανάμεσα στις κυψελίδες και τα τριχοειδή. Σημειώνεται ότι το CO₂ διαπερνά την τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη 20 φορές ταχύτερα απ' ό,τι το O₂, γιατί είναι 20 φορές πιο διαλυτό στα υδάτινα διαλύματα ενώ, παράλληλα, το μοριακό βάρος των δύο αερίων διαφέρει πολύ λίγο

Παράγοντες που Επηρεάζουν την Ικανότητα Διάχυσης των Αερίων

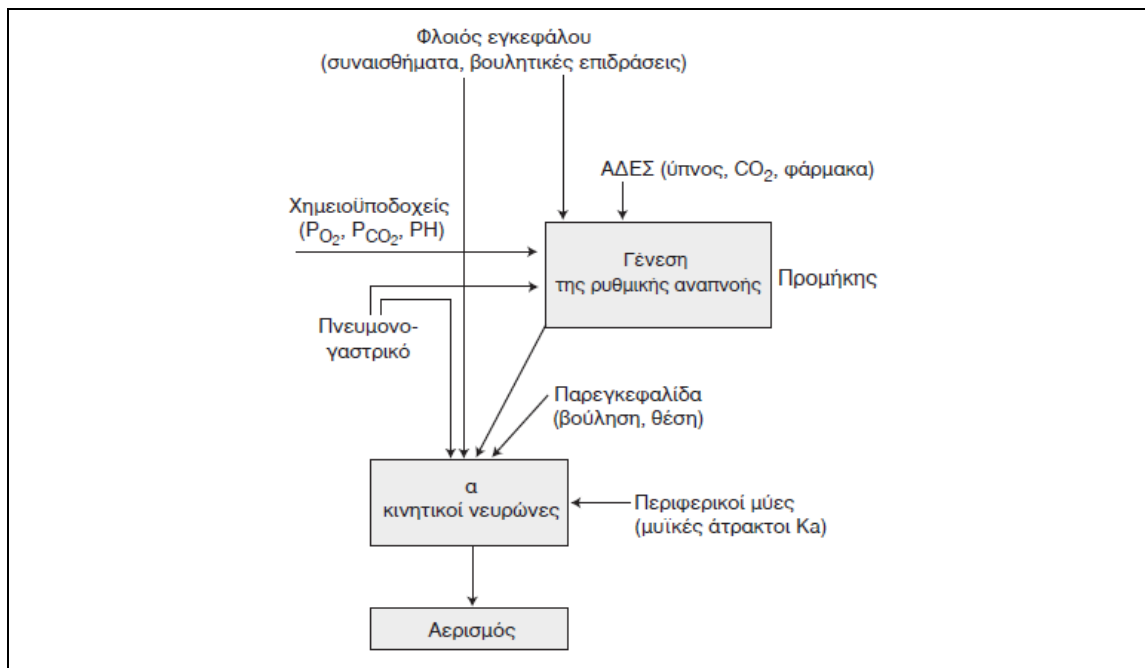
Από την παραπάνω ανάλυση γίνεται φανερό ότι η DL εξαρτάται κυρίως από την έκταση και λιγότερο από το πάχος της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης. Έτσι στη διάμεση πνευμονική ίνωση, όπως και στο εμφύσημα, η DL ελαττώνεται κυρίως επειδή ελαττώνεται η έκταση της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης

Όταν το φλεβικό αίμα εισέλθει στα τριχοειδή, η μερική πίεση του O₂ είναι περίπου τα 4/10 της κυψελιδικής. Σε κατάσταση ηρεμίας η κυψελιδοτριχοειδική διαφορά O₂ μηδενίζεται, μόλις το αίμα διανύσει το πρώτο 1/3 του τριχοειδούς. Όταν υπάρχει πάχυνση της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, η κυψελιδοτριχοειδική διαφορά O₂ μηδενίζεται στο τέλος του τριχοειδούς. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, εφόσον επιταχυνθεί η ροή του αίματος λόγω άσκησης, θα διατηρηθεί η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά O₂ ενώ η P_{aO₂} ελαττώνεται λόγω διαταραχής της διάχυσης. Η ελάττωση της P_{aO₂} επομένως που παρατηρείται στις διάμεσες πνευμονικές ινώσεις κατά την άσκηση οφείλεται στη διαταραχή της διάχυσης, και γίνεται εμφανής λόγω της αύξησης της ταχύτητας της ροής του αίματος δια των κυψελιδικών τριχοειδών.

Τέλος, όταν αναπνέουμε αέρα που έχει μικρή περιεκτικότητα σε O₂, τότε η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά O₂ είναι μικρή στην αρχή των τριχοειδών, γεγονός που συντελεί στη βραδεία αύξηση της P_{O₂} στο τριχοειδικό αίμα. Αυτός είναι και ο λόγος που η διάχυση του O₂ στους πνεύμονες είναι δυσκολότερη σε μεγάλα υψόμετρα.

Η ρύθμιση της αναπνοής

Ο αερισμός του πνεύμονα επιτυγχάνεται με τη λειτουργία των κύριων (διάφραγμα και μεσοπλεύριοι) και επικουρικών αναπνευστικών μυών. Η λειτουργία τους (μη συνειδητή) ρυθμίζεται με ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο νευρικό μηχανισμό που εξασφαλίζει την παροχή επαρκούς οξυγόνου και την απομάκρυνση της περίσσειας CO₂. Ως αποτέλεσμα, οι μερικές πιέσεις του O₂ και CO₂ στο αρτηριακό αίμα, τόσο στην ηρεμία όσο και κατά την άσκηση, διατηρούνται μέσα σε στενά πλαίσια (δηλαδή, P_{aCO₂} στα 35-45 mm Hg και P_{aO₂} στα 80-100 mm Hg).

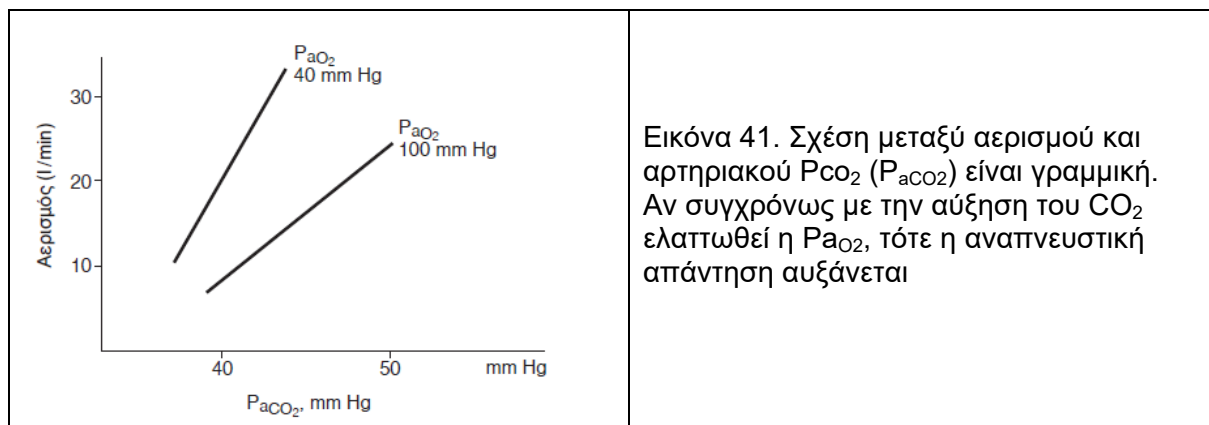


Εικόνα 40. Η ρύθμιση της αναπνοής. Ο βασικός ρυθμός της αναπνοής παράγεται στον προμήκη και τη γέφυρα. Ο ρυθμός αυτός τροποποιείται από προσαγωγά ερεθίσματα που προέρχονται από τον φλοιό, από τους χημειοϋποδοχείς και δια μέσου του πνευμονογαστρικού, πριν διεγείρει τους α-κινητικούς νευρώνες που ενεργοποιούν, με τη σειρά τους, τους αναπνευστικούς μυς. Η δραστηριότητα των α-κινητικών νευρώνων τροποποιείται από νευρικές ώσεις που προέρχονται από τον φλοιό, από την παρεγκεφαλίδα και από τους περιφερικούς μύες (γ-κινητικοί νευρώνες και ανερχόμενος δικτυωτός σχηματισμός)

Τα κύρια στοιχεία που μετέχουν στη ρύθμιση της αναπνοής (πολλά από τα οποία, μέχρι στιγμής, περιγράφονται μόνο αδρά, παρουσιάζονται στην εικόνα 40. Από την εικόνα αυτή διαφαίνεται ότι το αναπνευστικό κέντρο εδράζεται στον προμήκη και παράγει ρυθμικές κινητικές νευρικές ώσεις, οι οποίες καταλήγουν στους αναπνευστικούς μυς μέσω του φρενικού και των μεσοπλευρίων νεύρων. Η δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου τροποποιείται στον νωτιαίο μυελό λόγω εισόδων από τις μυϊκές ατράκτους των αναπνευστικών μυών.

Ο Ρόλος των Χημειούποδοχέων

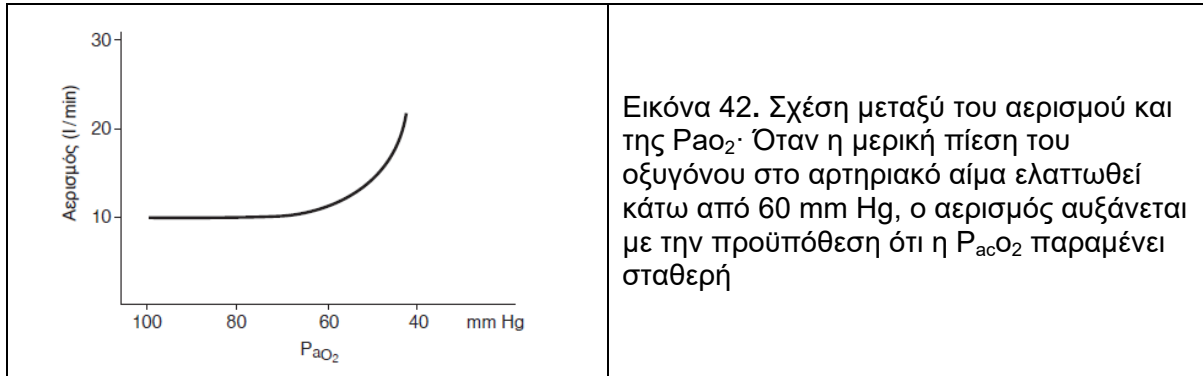
Η υποξυγοναιμία αυξάνει τον αερισμό μόνον όταν η P_{aO_2} ελαττωθεί κάτω από 60 mm Hg εφόσον, εν τω μεταξύ, η P_{aCO_2} παραμένει σταθερή (εικόνα 41). Η πτώση της P_{aO_2} κάτω από 60 mm Hg διεγείρει τους περιφερικούς χημειούποδοχείς, δηλαδή τα καρωτιδικά και τα αορτικά σωματίδια.



Εικόνα 41. Σχέση μεταξύ αερισμού και αρτηριακού P_{CO_2} (P_{aCO_2}) είναι γραμμική. Αν συγχρόνως με την αύξηση του CO_2 ελαττωθεί η P_{aO_2} , τότε η αναπνευστική απάντηση αυξάνεται

Εκτός από την υποξυγοναιμία οι περιφερικοί χημειούποδοχείς διεγείρονται από την αύξηση του CO_2 , τη μείωση του pH, καθώς και από την αδρεναλίνη και την ντοπαμίνη. Οι νευρικές ώσεις μεταφέρονται από το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο στον προμήκη. Σημειώνεται ότι η χρόνια υποξία, λόγω διαμονής σε μεγάλο υψόμετρο (πληθυσμοί των Άνδεων, του Έβερεστ κλπ), λόγω συγγενών καρδιοπαθειών ή λόγω χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, προκαλεί υπερτροφία των καρωτιδικών σωματίων, τα οποία είναι μικροί σχηματισμοί (διάμετρος 1 - 1,5 mm) που βρίσκονται στον διχασμό των καρωτίδων και διακρίνονται για την πλούσια αγγείωση και νεύρωσή τους.

Οι κεντρικοί χημειοϋποδοχείς βρίσκονται στον προμήκη και κάτω από το έδαφος της 4ης κοιλίας. Διεγείρονται από την αύξηση του CO₂ (μέσω της μείωσης του pH του Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού - ΕΝΥ) και προκαλούν αύξηση του αερισμού. Στα φυσιολογικά άτομα η ελάττωση της P_{aO₂} δρα συνεργικά με την αύξηση της P_{aCO₂} επιτείνοντας την αύξηση του αερισμού (εικόνα 42).



Οι χημειοϋποδοχείς επιφέρουν ταχείες τροποποιήσεις των φυγόκεντρων νευρικών ώσεων και κατ' επέκταση και του κυψελιδικού αερισμού, ώστε οι μερικές πιέσεις των αερίων να διατηρούνται σε στενά πλαίσια.

Νευρικοί Μηχανισμοί Ελέγχου της Αναπνοής

Ανώτερα Κέντρα

Ο ύπνος και το κώμα, ελαττώνουν την αναπνευστική απάντηση ενώ, αντίθετα, η ψυχική διέγερση διεγείρει την αναπνοή. Μέρος της αύξησης του αερισμού κατά την άσκηση οφείλεται στη διέγερση του φλοιού, συμπέρασμα που βασίζεται στο ότι η αύξηση του αερισμού συχνά προηγείται της άσκησης.

Εγκεφαλικό Στέλεχος

Βλάβες του εγκεφαλικού στελέχους συχνά προκαλούν υπεραερισμό, υποαερισμό η άλλες διαταραχές του ρυθμού της αναπνοής. Παράλληλα η αναπνοή διακόπτεται κατά τον βήχα, την κατάποση και την ομιλία, δηλαδή κατά τις διεργασίες που ρυθμίζονται από κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους.

Το Παρασυμπαθητικό Σύστημα

Το πνευμονογαστρικό μεταφέρει προς το κέντρο ερεθίσματα που επηρεάζουν την αναπνοή. Αυτά είναι:

Ερεθίσματα από βραδέως προσαρμοζόμενους πνευμονικούς υποδοχείς τάσεως (slowly adapting pulmonary stretch receptors) που βρίσκονται μεταξύ των λείων μυϊκών ινών των έξω- και ενδο-θωρακικών αεροφόρων οδών. Έτσι, στον άνθρωπο, η διάταση του πνεύμονα προκαλεί παράταση της διάρκειας της εκπνευστικής φάσης.

Ερεθίσματα από ταχέως προσαρμοζόμενους πνευμονικούς υποδοχείς τάσεως (rapidly adapting pulmonary stretch receptors), που βρίσκονται στο επιθήλιο του βρογχικού δένδρου, οι οποίοι διεγείρονται από μηχανικά και χημικά ερεθίσματα. Η διέγερση των ταχέως προσαρμοζόμενων πνευμονικών υποδοχέων τάσεως που

βρίσκονται στους μεγάλους βρόγχους προκαλεί βήχα, βρογχόσπασμο και παραγωγή βλέννας ενώ η διέγερση όσων βρίσκονται στους μικρούς βρόγχους και στα βροχιόλια προκαλεί υπέρπνοια.

Ερεθίσματα από J υποδοχείς (J receptors ή pulmonary c fiber endings), οι οποίοι βρίσκονται στο πνευμονικό παρέγχυμα κοντά στα πνευμονικά τριχοειδή. Οι J υποδοχείς διεγείρονται από διάταση των πνευμονικών τριχοειδών και από ουσίες (π.χ., capsaicin) και προκαλούν ταχείες επιπόλαιες αναπνοές. Ο υπεραερισμός (ο οποίος συνοδεύεται όχι μόνο από ελάττωση της P_{aO_2} αλλά και της P_{aCO_2}) και χαρακτηρίζει πολλά πνευμονικά νοσήματα (όπως π.χ. το βρογχικό άσθμα, η πνευμονία, το πνευμονικό οίδημα, η πνευμονική ίνωση και η πνευμονική εμβολή, οφείλεται στη διέγερση των J υποδοχέων. Πράγματι, οι υποδοχείς αυτοί διεγείρονται από διάφορους «διαβιβαστές» φλεγμονώδους προέλευσης ενώ στον υπεραερισμό που προκαλούν δεν συμμετέχουν οι κεντρικοί χημειοϋποδοχείς καθώς η ελάττωση της P_{aCO_2} αναστέλλει τη δράση τους.

Νωτιαίος Μυελός

Στους τένοντες των θωρακικών μυών υπάρχουν βραδέως προσαρμοζόμενοι μηχανοϋποδοχείς που απαντούν στις μεταβολές της τάσης που προκαλούν οι παραμορφώσεις του θώρακα κατά τη διάρκεια της αναπνοής. Οι υποδοχείς αυτοί χρησιμεύουν στην προστασία των μυών από υπερβολική καταπόνηση

Η επίδραση της άσκησης στην αναπνοή

Η ρύθμιση του αερισμού κατά τη διάρκεια της άσκησης καταρχήν αποτελεί απάντηση στην αύξηση του CO_2 λόγω της μυϊκής δραστηριότητας. Σημαντική συνεισφορά έχουν οι περιφερικοί χημειοϋποδοχείς ιδιαίτερα όσον αφορά στην ταχεία αύξηση του αερισμού στην αρχή της άσκησης. Η τυχόν αφαίρεση των καρωτιδικών σωματίων (συνήθως για ένα μικρό χρονικό διάστημα τις δεκαετίες του

'50 και '60 για την αντιμετώπιση του άσθματος⁷) επιβραδύνει την αύξηση του αερισμού. Αισθητικά ερεθίσματα από τους περιφερικούς μύς επίσης επηρεάζουν τον αερισμό κατά την άσκηση.

Υπεραερισμός είναι η δυσανάλογα μεγάλη αύξηση του αερισμού (V_e) σε σχέση με την κατανάλωση O_2 (vO_2). Η vO_2 είναι μέτρο του μεγέθους (δηλαδή της έντασης επί τον χρόνο) της άσκησης. Οι διάμεσες πνευμονικές ινώσεις (όπως η εξωγενής ή η κρυπτογενής κυψελιδίτιδα, η σαρκοείδωση κ.ά.) χαρακτηρίζονται από υπεραερισμό ο οποίος συνοδεύεται από ελάττωση της P_{aO_2} κατά τη διάρκεια της άσκησης. Ωστόσο, η P_{aO_2} μπορεί να είναι φυσιολογική στους ασθενείς αυτούς κατά την ηρεμία. Αντίθετα, οι ασθενείς με αποφρακτικές πνευμονοπάθειες δεν εμφανίζουν σημαντικό υπεραερισμό κατά την άσκηση, ενώ οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα παρουσιάζουν επίταση της βρογχικής απόφραξης μετά το πέρας της άσκησης. Γενικώς στους πνευμονοπαθείς η άσκηση διακόπτεται, επειδή ο αερισμός κατά τη διάρκεια της άσκησης φθάνει τον Μέγιστο Εθελούσιο Αερισμό (MVV) ενώ στα φυσιολογικά άτομα ο μέγιστος αερισμός κατά την άσκηση δεν ξεπερνά τα 40-50% του MVV. Τέλος, οι ασθενείς με καρδιοπάθειες παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση της καρδιακής συχνότητας ακόμη και κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μικρού έργου το οποίο δεν απαιτεί παρά την ελάχιστη αύξηση του V_{O_2} . Σημειώνεται ότι το πηλίκο « V_{O_2} / καρδιακή συχνότητα» ονομάζεται “σφυγμός οξυγόνου” και το μέγεθός του είναι ελαττωμένο στις καρδιοπάθειες.

⁷ Παρά το γεγονός ότι η μονομερής εκτομή των καρωτιδικών σωματίων ως «θεραπεία» για το βρογχικό άσθμα αναφέρθηκε, από Nakayama και Seo, ήδη από το 1942 (Nakayama K, Seo S. Surgery of the carotid body. Proc Tokyo Surgical Meeting 1942;414), σημαντικό ενδιαφέρον για τη επέμβαση άρχισε να εμφανίζεται μόλις κατά τη δεκαετία του '50 (Leggate JM. Treatment of asthma by excision of the carotid body. Postgrad Med 1950; 26:71-7.). Αργότερα, οι Nakayama (Nakayama K. Surgical Removal of the carotid body for bronchial asthma. Dis Chest 1961; 40:595-604) και Overholt (Overholt RH. Glomectomy For bronchial asthma. Dis Chest 1961; 40:605-10) επίσης δημοσίευσαν επί των αποτελεσμάτων της μονόπλευρης εκτομής. Τα αποτελέσματα της όλης εγχειρητικής διαδικασίας ωστόσο, αποδείχθηκαν εξαιρετικά μεταβλητά και το γεγονός αυτό οδήγησε σε ένα ευρύ φάσμα διιστάμενων απόψεων, με αποτέλεσμα η διαδικασία της εκτομής των καρωτιδικών σωματίων να απορριφθεί.

Η οξεοβασική ισορροπία

Η μεταφορά του CO₂ αποτελεί τη βάση για την κατανόηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Φυσιολογικά ο μεταβολισμός του σώματός μας παράγει κάθε λεπτό 200 cc CO₂ ή (το ισοδύναμό τους) 12.960 mEq H⁺:



Σε αντίθεση με όλα τα άλλα οξέα που αποβάλλονται από τα νεφρά, το ανθρακικό οξύ αποβάλλεται από τους πνεύμονες ως CO₂. Σε κατάσταση ισορροπίας, ο αριθμός των μορίων H₂CO₃ που διασπάται για την παραγωγή H⁺ και HCO₃⁻ είναι ίσος με τον αριθμό των μορίων H₂CO₃ που επανασυντίθενται.

Η αύξηση του pH (ελάττωση των H⁺) αναφέρεται ως αλκάλωση, ενώ η μείωση του ως οξέωση. Όταν η αρχική διαταραχή αφορά τα HCO₃⁻, τότε η αλκάλωση ή η οξέωση χαρακτηρίζεται ως *μεταβολική*, ενώ όταν αφορά την PCO₂, ως *αναπνευστική*. Υπάρχουν λοιπόν οι εξής τέσσερις συνδυασμοί:

Μεταβολική αλκάλωση: αύξηση του pH που οφείλεται σε αύξηση των HCO₃⁻. Προκαλείται από απώλεια οξέων ή από πρόσληψη HCO₃⁻. Κλινικά παρατηρείται μετά από εμέτους ή θεραπεία με διουρητικά και συχνά συνοδεύει την απώλεια K⁺. Παρατηρείται επίσης σε πρωτοπαθή αλδοστερονισμό ή σε λήψη HCO₃⁻ (π.χ. σόδα).

Μεταβολική οξέωση: ελάττωση του pH που οφείλεται σε ελάττωση των HCO₃⁻. Αίτια που προκαλούν μεταβολική οξέωση είναι:

1. Αυξημένη πρόσληψη οξέων (NH₄O, methanol, ethylene glycol).
2. Αυξημένη παραγωγή οξέων (γαλακτική οξέωση, διαβητική οξέωση).
3. Ελάττωση της αποβολής οξέων από τα νεφρά (ουραιμία, νεφροσωληνιακή οξέωση)
4. Σημαντική αποβολή διττανθρακικών (διάρροια, αναστολές της καρβονικής ανυδράσης).

Όταν δεν υπάρχει πνευμονοπάθεια, επέρχεται ταχεία αναπνευστική αντιρρόπηση της μεταβολικής οξέωσης

Αναπνευστική αλκάλωση: αύξηση του pH που οφείλεται σε ελάττωση της PCO₂.

Αίτια που προκαλούν αναπνευστική αλκάλωση είναι:

1. Διέγερση του ΚΝΣ (λοιμώξεις, άγχος, φάρμακα).
2. Διέγερση περιφερικών χημειούποδοχέων (υποξυγοναιμία, μεταβολική οξέωση).
3. Ιδιοπαθή αίτια (περιοριστικές πνευμονοπάθειες).

Σε γενικές γραμμές, η αναπνευστική αλκάλωση παρατηρείται, όταν ο κυψελιδικός αερισμός αυξάνεται σε επίπεδα ανώτερα από αυτά που απαιτούνται για την αποβολή του CO₂ που παράγει ο οργανισμός

Οξεία αναπνευστική αλκάλωση: Για κάθε ελάττωση της PCO₂ κατά 10 mm Hg τα HCO⁻ ελαττώνονται κατά 2 mEq/L Σημειώνεται ότι στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση δεν παρατηρείται ελάττωση των HCO⁻, πράγμα που συμβαίνει στη χρόνια

Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση: Ελάττωση της PCO₂ κατά 10 mm Hg συνοδεύεται από ελάττωση των HCO⁻ κατά 5 mEq/L. (4.13)

Αναπνευστική οξέωση: ελάττωση του pH που οφείλεται σε αύξηση της PCO₂. Οι παθήσεις που προκαλούν αναπνευστική οξέωση διακρίνονται σε παθήσεις με ελαττωμένο κατά λεπτό αερισμό (π.χ. βλάβη η καταστολή του αναπνευστικού κέντρου, νευρομυϊκές ασθένειες) και σε παθήσεις με φυσιολογικό η αυξημένο κατά λεπτό αερισμό (π.χ. αυξημένες αντιστάσεις αεροφόρων οδών η αυξημένη ενδοτικότητα)

1. Οξεία αναπνευστική οξέωση: Για κάθε αύξηση της PCO₂ κατά 10 mm Hg τα HCO⁻ αυξάνονται κατά 1 mEq/L.
2. Χρόνια αναπνευστική οξέωση: Για κάθε αύξηση της PCO₂ κατά 10 mm Hg τα HCO⁻ αυξάνονται κατά 4 mEq/L

Κάθε κατάσταση χαρακτηρίζεται:

1. ως οξεία η χρόνια, αν συνέβη αντίστοιχα μέσα σε 48 ώρες η όχι και
2. ως αντιρροπούμενη η μη αντιρροπούμενη ανάλογα με το αν και κατά πόσο μια αντίθετη μεταβολή, αντιρροπιστική, επαναφέρει την τιμή του pH κοντά στα φυσιολογικά όρια

Ειδικότερα η αναπνευστική οξέωση αντιρροπείται με τη νεφρική κατακράτηση HCO_3^- , η μεταβολική οξέωση με τον υπεραερισμό και την ελάττωση της PCO_2 , η αναπνευστική αλκάλωση με τη νεφρική αποβολή HCO_3^- και η βαριά μεταβολική αλκάλωση με τον υποαερισμό και την αύξηση της PCO_2

Οι μερικές πιέσεις του O₂ και του CO₂

Η μερική πίεση ενός αερίου

Μερική πίεση (partial pressure ή τάση / tension) κάθε αερίου (K_χ) στον ατμοσφαιρικό αέρα είναι το ποσοστό της βαρομετρικής πίεσης υπολογίζεται με τον πολλαπλασιασμό της βαρομετρικής πίεσης (P_B), που στο επίπεδο της θάλασσας είναι 760 mm Hg, επί του κλάσματος της κατ' όγκον συμμετοχής (π.χ., της % πυκνότητας) του αερίου στον ατμοσφαιρικό αέρα. Η μερική πίεση ενός αερίου ελαττώνεται, όσο ανεβαίνουμε σε ανώτερα στρώματα της ατμόσφαιρας.

Η επί της % αναλογία των αερίων στον ξηρό (χωρίς υδρατμούς) ατμοσφαιρικό αέρα είναι σταθερή και θεωρείται ότι δεν μεταβάλλεται με το υψόμετρο, τουλάχιστον για τα πρώτα 1000 – 3000 μέτρα του υψομέτρου. Έτσι η επί της % αναλογία των αερίων στον ξηρό ατμοσφαιρικό αέρα είναι N₂ = 78,09%, O₂ = 20,95%, και CO₂ = 0,031%.

Η κυψελιδική μερική πίεση οξυγόνου (P_{AO₂}).

Η μερική πίεση του O₂ στο αρτηριακό αίμα (P_{ao₂}) εξαρτάται από την P_{AO₂}. Στον αέρα που πληροί τις κυψελίδες, η μερική πίεση κάθε αερίου είναι ανεξάρτητη από τα άλλα αέρια, ενώ η ολική πίεση του μίγματος είναι, σύμφωνα με τον νόμο του Dalton, ίση με το άθροισμα των μερικών πιέσεων κάθε αερίου. Η πίεση στις κυψελίδες (P_a) ισούται με την ατμοσφαιρική (P_b = P_a) και επομένως ισχύει η σχέση P_A = P_{N₂} + P_{H₂O} + P_{O₂} + P_{CO₂}.

Καθώς η αναλογία του N₂ και των υδρατμών είναι ουσιαστικά σταθερή, η μερική πίεση του CO₂ είναι ο παράγων που κυρίως καθορίζει την τιμή της P_{AO₂} και στην P_{ACO₂}. Έτσι, κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου η P_{CO₂} μεταβάλλεται, καθώς το εισπνεόμενο CO₂ είναι ελάχιστο (0,031%), ενώ το εκπνεόμενο CO₂ αυξάνεται λόγω της διάχυσής του από το φλεβικό αίμα στις κυψελίδες. Στο τέλος της εκπνοής η P_{ACO₂} είναι ίση με την P_{ACO₂}.

Αν θεωρήσουμε ότι: $PACO_2 = PaCO_2$ και $R=0,8$, όπως συμβαίνει κατά τον μεταβολισμό ηρεμίας (σταθερή κατάσταση μεταβολισμού), τότε έχουμε $PAO_2 = PIO_2 - PaCO_2 / 0,8$

Η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά της μερικής πίεσης του οξυγόνου

Στην επιφάνεια της θάλασσας, όταν η $P_b = 760$ mm Hg, τότε η μερική πίεση του οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα είναι $P_{iO_2} = 150$ mm Hg και αν η $P_{aCO_2} = 40$ mm Hg, τότε η PAO_2 υπολογίζεται σε 100 mm Hg. Έτσι, στα νεαρά φυσιολογικά άτομα με $PaO_2=95$ mm Hg, κυψελιδοαρτηριακή διαφορά O_2 θα είναι ίση με $100 - 95 = 5$ mm Hg

Η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οφείλεται:

- Στην ύπαρξη φλεβικού αίματος που αναμιγνύεται με το αρτηριακό, χωρίς να οξυγονωθεί στους πνεύμονες (shunt). Αυτός είναι και ο λόγος που διαφέρει το PAO_2 από το $PaCO_2$
- Στην ύπαρξη κυψελίδων των οποίων ο αερισμός (V) είναι δυσανάλογα ελαττωμένος ως προς την αιμάτωση (Q) τους (χαμηλή σχέση V/Q)

Τέλος, η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά εξαρτάται από την ηλικία σύμφωνα με τη σχέση $P(A-a)_{O_2} = 2,5 + 0,21 \times \text{Ηλικία}$ (σε έτη).

Αίτια υποξυγοναιμίας

Υποξυγοναιμία λόγω κεντρικού υποαερισμού

Υποαερισμός ορίζεται ως η ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού (VA), ή η ελάττωση του “καθαρού” αέρα που εισχωρεί στις κυψελίδες ανά λεπτό. Ο κεντρικός υποαερισμός χαρακτηρίζεται από την

Αύξηση της P_{CO_2} , καθώς η P_{CO_2} είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τον Va

Τη φυσιολογική κυψελιδοαρτηριακή διαφορά O_2 και

Την εύκολη αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας με μικρή αύξηση της εισπνεόμενης πυκνότητας O_2

Υποξυγοναιμία λόγω φλεβοαρτηριακής παράκαμψης (shunt)

Ως Shunt ορίζεται το ποσό της καρδιακής παροχής που φθάνει στη μεγάλη κυκλοφορία, χωρίς να διέλθει από τις πνευμονικές περιοχές όπου γίνεται η ανταλλαγή αερίων, δηλαδή από περιοχές του πνεύμονα όπου η σχέση αερισμού (V) προς την αιμάτωση (Q) τείνει προς το μηδέν (περιοχές που αιματώνονται, αλλά δεν αερίζονται). Το shunt χαρακτηρίζεται από υποξυγοναιμία ιδιαίτερα ανθεκτική στη θεραπεία με O_2 (100% O_2 αυξάνει ελάχιστα την P_{aO_2}). Αυτό οφείλεται στο σχήμα της καμπύλης διάστασης της HbO_2 . Πράγματι το αίμα που εξέρχεται από τα τριχοειδή εκείνων των κυψελίδων που αερίζονται καλά μπορεί να έχει $P_{O_2} = P_{AO_2}$. Αν η Hb είναι φυσιολογική, η περιεκτικότητα του αίματος σε O_2 δεν ξεπερνά τα 200 ml/L, ανεξάρτητα από το αν η P_{AO_2} είναι μεγαλύτερη ακόμη και από 110 mm Hg. Ως αποτέλεσμα, όταν το καλά οξυγονωμένο αίμα (που προέρχεται από περιοχές με φυσιολογική V/Q), αναμιγνύεται με φλεβικό αίμα από περιοχές με shunt, το μίγμα έχει οπωσδήποτε χαμηλή περιεκτικότητα σε O_2 (δηλαδή χαμηλή P_{aO_2}) και αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά O_2 . Η υποξυγοναιμία που μπορεί να βελτιωθεί μόνο όταν αυξηθεί η καρδιακή παροχή

Υποξυγοναιμία λόγω ελάττωσης της σχέσης V/Q

Η διαταραχή της σχέσεως V/Q αποτελεί τη συχνότερη αιτία υποξυγοναιμίας. Ειδικότερα, μια περιοχή του πνεύμονα υποαερίζεται σε σχέση με την αιμάτωση, όταν οι αντιστάσεις των βρόγχων είναι αυξημένες ή όταν η πνευμονική ενδοτικότητα είναι αυξημένη ή ελαττωμένη. Το αίμα που αρδεύει τις περιοχές αυτές, καθώς εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία, έχει ελαττωμένη PO_2 και προκαλεί ελάττωση του P_{aO_2} . Υποξυγοναιμία από ελαττωμένη V/Q έχουμε στις αποφρακτικές πνευμονοπάθειες και στις ινώσεις του πνεύμονα

Η υποξυγοναιμία από ελάττωση της σχέσεως V/Q χαρακτηρίζεται από:

1. Αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά O_2 .
2. Την ευκολία με την οποία αντιμετωπίζεται, όταν αυξάνεται η πυκνότητα του εισπνεόμενου O_2 . Στις περιοχές με χαμηλή V/Q , επειδή υπάρχει ακόμα αερισμός, μια αύξηση του εισπνεόμενου O_2 προκαλεί σημαντική αύξηση της P_{AO_2} . Όταν δηλαδή οι ασθενείς αναπνέουν 100% O_2 , η P_{aO_2} ανεβαίνει συνήθως πάνω από 550 mm Hg

Υποξυγοναιμία λόγω διαταραχών της διάχυσης

Η υποξυγοναιμία λόγω διαταραχών της διαχύσεως συμβαίνει όταν δεν εξισώνεται η PO_2 των πνευμονικών τριχοειδών με την PO_2 των κυψελίδων. Η εξίσωση αυτή, φυσιολογικά, γίνεται πριν ολοκληρωθεί το 1/3 της διαδρομής του αίματος δια των πνευμονικών τριχοειδών. Η υποξυγοναιμία λόγω διαταραχών της διαχύσεως χαρακτηρίζεται από:

1. Αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά O_2
2. Επίτασή της κατά την κόπωση (λόγω του ότι επιταχύνεται η διέλευση του αίματος από τα πνευμονικά τριχοειδή)
3. Σχετική ευαισθησία στη θεραπεία με O_2

Η υποξυγοναιμία των πνευμονικών ινώσεων (σαρκοείδωση, αμιάντωση κ.ά.), που παθολογοανατομικά χαρακτηρίζονται από “πάχυνση” της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης μάλλον δεν οφείλεται σε διαταραχή της διαχύσεως, όσο σε διαταραχή της σχέσεως V/Q , επειδή παρά την πάχυνση της μεμβράνης, ο χρόνος διελεύσεως του αίματος στα πνευμονικά τριχοειδή είναι αρκετός για την καλή οξυγόνωση του ακόμα και κάτω από αυτές τις συνθήκες

Περιληπτικά, οι βασικοί μηχανισμοί υποξυγοναιμίας σε χαμηλά υψόμετρα είναι:

1. Η χαμηλή σχέση V/Q ,
2. Το shunt και
3. Ο κεντρικός υποαερισμός

Η χαμηλή σχέση V/Q και το shunt χαρακτηρίζονται από αυξημένη $P(A-a)O_2$, με τη διαφορά ότι η υποξυγοναιμία του shunt είναι ανθεκτική στη θεραπεία με O_2 , σε αντίθεση με την οξυγονοευαίσθητη υποξυγοναιμία των ασθενών με χαμηλή V/Q . Στον κυψελιδικό υποαερισμό η $P(A-a)O_2$ είναι φυσιολογική

Η αρτηριακή P_{CO_2}

Ο κυψελιδικός αερισμός (V_a) εκφράζει την ικανότητα αποβολής CO_2 . Καθώς ο πνεύμονας είναι ένα όργανο που καθαρίζει τον οργανισμό από το CO_2 , η κάθαρση του οργανισμού από το CO_2 . (κυψελιδικός αερισμός) συνήθως αναλύεται με την κλασική εξίσωση της κάθαρσης (clearance equation), όπως γίνεται και στην περίπτωση των νεφρών, δηλαδή:

$$C_s = U \times V / P$$

όπου C_s είναι η κάθαρση της ουσίας S , u = η συγκέντρωση της ουσίας σε κάθε μονάδα απεκκρινόμενου όγκου, Z = ο απεκκρινόμενος όγκος και P = η ποσοτική αναλογία της ουσίας στο πλάσμα. Προκειμένου για την κάθαρση του οργανισμού από το CO_2 η C_s αντικαθίσταται στον παραπάνω τύπο από τον κυψελιδικό αερισμό V_a , η U αντικαθίσταται από την επί τοις % αναλογία του CO_2 στον εκπνεόμενο αέρα (FE_{CO_2}), το V αναπαριστά τον όγκο του εκπνεόμενου αέρα ανά λεπτό (VE) και η P αντικαθίσταται από την P_{aCO_2} , ενώ το γινόμενο $FE_{CO_2} \times VE = V_{CO_2}$ εκφράζει την ποσότητα του εκπνεόμενου CO_2 σε ένα λεπτό.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι:

$$V_A = (V_{CO_2}/P_{CO_2}) \times K$$

Επομένως, κάθε ελάττωση του V_A (κυψελιδικός υποαερισμός) παρουσιάζεται ως αύξηση της PCO_2 (υπερκαπνία), ενώ κάθε αύξηση του V_A (κυψελιδικός υπεραερισμός) παρουσιάζεται ως ελάττωση της PCO_2 (υποκαπνία).

Από την παραπάνω ανάλυση προκύπτει ότι έχουμε αύξηση της P_{aCO_2}

1. Όταν αυξάνεται η παραγωγή CO_2 (V_{CO_2}). Πράγματι, καθώς αυξάνεται η V_{CO_2} (π.χ. κατά την άσκηση), αυξάνεται ανάλογα και ο αερισμός, έτσι ώστε η PCO_2 να παραμένει σταθερή. Σε ασθενείς με σηψαιμία ή σε ασθενείς με ΧΑΠ η αύξηση της V_{CO_2} μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση της PCO_2

2. Όταν ελαττώνεται ο κυψελιδικός αερισμός. Αυτό συμβαίνει:

- Όταν ελαττώνονται οι φυγόκεντρες νευρικές ώσεις προς την αναπνευστική αντλία (καταστολή με φάρμακα, βλάβη του νευρικού μηχανισμού ελέγχου της αναπνοής).
- Όταν επέλθει κάματος των αναπνευστικών μυών. Στις περιπτώσεις αυτές η αναπνοή είναι συχνή και επιπόλαιη· ειδικότερα ελαττώνεται ο V_T και η σχέση V_D/V_T αυξάνεται.
- Σε παθήσεις του θωρακικού τοιχώματος, των αναπνευστικών μυών και σε πνευμονοπάθειες. Αύξηση της P_{aCO₂} έχουμε συνήθως, όταν επέλθει κάματος των αναπνευστικών μυών η ελαττωθεί η αναπνευστική ώση
- Είναι δυνατή (θεωρητικά τουλάχιστον) η αύξηση της P_{aCO₂} σε πνευμονοπάθειες που παρουσιάζουν ιδιαίτερα εκσεσημασμένη διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης

**ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ
ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Στατιστική Μεθοδολογία

Ο Συντελεστής Μεταβλητότητας

Ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV), χρησιμοποιείται σε πολλούς τομείς της επιστημονικής έρευνας για τη μέτρηση της μεταβλητότητας του πληθυσμού σε σχέση με το μέσο όρο κάποιας μεταβλητής και την τυπική της απόκλιση. Πράγματι, ο συντελεστής διακύμανσης (CV), είναι ο λόγος της τυπικής απόκλισης προς το μέσο όρο, και εισήχθη για πρώτη φορά από τον Karl Pearson⁸ το 1896. Επειδή ο συντελεστής μεταβλητότητας είναι ένα αδιάστατο σχετικό μέτρο της διασποράς έχει βρει πολλές εφαρμογές σε μία σειρά κλάδων. Έτσι, οι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει τον CV σε πολύ διαφορετικές μεταξύ τους εφαρμογές, όπως είναι η μέτρηση του κινδύνου απώλειας της αξίας μιας μετοχής στο χρηματιστήριο [80], για την αξιολόγηση της αντοχής κεραμικών [49], για την αξιολογήσει της ομοιογένειας οστικών δειγμάτων [56], σε οικολογικές μελέτες της άγριας πανίδας [28], σε φαρμακολογικές μελέτες δόσης-απόκρισης [25]) και σε αποτιμήσεις της αβεβαιότητας «δέντρων ανάλυσης σφαλμάτων» [70] και, γενικότερα, στις επιχειρήσεις, στην κλιματολογία, στη μηχανική και σε πολλούς άλλους τομείς [81]. Ωστόσο, αν και ο συντελεστής διακύμανσης παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και περιλαμβάνεται σε όλα σχεδόν τα εισαγωγικά συγγράμματα Στατιστικής (κυρίως ως παράδειγμα μεθόδου περιγραφικής στατιστικής) οι επαγωγικές μέθοδοι σχετικά με τον CV σπάνια αντιμετωπίζεται σε αυτά τα βιβλία.

Το ενδιαφέρον για τον συντελεστή μεταβλητότητα πηγάζει από το γεγονός ότι, ως παράμετρος, επιτρέπει την περιγραφή του τρόπου απόκλισης μεταξύ των μελών του υπό μελέτη πληθυσμού (όσον αφορά κάποια περιγραφική του διάσταση) επηρεάζει τα αποτελέσματα της ομάδας. Πρέπει να έχουμε κατά νου ότι το φυσικό μέτρο ετερογένειας για τις συνεχείς μεταβλητές είναι η διακύμανση. Καθώς η ετερογένεια της κατανομής ενός περιγραφικού χαρακτηριστικού μίας ομάδας μπορεί να

⁸ Ο Karl Pearson FRS (1857 - 1936) ήταν ένας μεγάλος Άγγλος μαθηματικός και βιοστατιστολόγος. Σε αυτόν θεωρείται ότι οφείλεται η ίδρυση του κλάδου της μαθηματικής στατιστικής. Συνέβαλε σημαντικά στους τομείς της βιομετρίας και της μετεωρολογίας καθώς και στις θεωρίες του κοινωνικού Δαρβινισμού και της ευγονικής. Το 1911 ίδρυσε το πρώτο πανεπιστημιακό Τμήμα Στατιστικής του κόσμου στο University College του Λονδίνου.

προσδιοριστεί από τη διακύμανση περί την μέση τιμή του μ του χαρακτηριστικού αυτού, συνεπάγεται ότι η διακύμανση αυξάνεται σύμφωνα με τον συντελεστή $E(x-\mu)^2$. Ένα χαρακτηριστικό της διακύμανσης (ή ισοδύναμα της τυπικής απόκλισης) είναι ότι είναι ευαίσθητη στην κλίμακα στην οποία μετρούνται οι διάφορες μεταβλητές. Έτσι, εάν όλες οι τιμές πολλαπλασιαστούν με μία σταθερά «c», τότε η διακύμανση επίσης θα αυξηθεί κατά ένα συντελεστή « γ ».

Όταν γίνονται συγκρίσεις με βάση κάποια μονάδα, η κλίμακα αυτή μπορεί να οδηγήσει- εφόσον οι διαφορές κλίμακας μεταξύ των μονάδων δεν έχουν ουσιαστικό νόημα - σε ψευδείς διαφορές όσον αφορά στην ετερογένεια μεταξύ των μονάδων. Μία λύση σε αυτό το πρόβλημα είναι η χρήση του συντελεστή διακύμανσης, ο οποίος, όπως αναφέρθηκε, ορίζεται ως η τυπική απόκλιση διαιρούμενη με την μέση τιμή. Δεδομένου ότι ο συντελεστής κλίμακας γ συμμετέχει τόσο στον αριθμητή όσο και στον παρονομαστή, ο συντελεστής διακύμανσης δεν επηρεάζεται από την κλίμακα μέτρησης που χρησιμοποιείται.

Είναι ακριβώς αυτή η μη μεταβλητότητα κλίμακας που αποτελεί τον λόγο για την προτίμηση προς τον συντελεστή μεταβλητότητας σε σχέση με την τυπική απόκλιση ως μέτρο της ετερογένειας μιάς ομάδας (βλέπε π.χ., [83] ή [122]). Οι τελευταίοι υποστηρίζουν τη χρήση του συντελεστή διακύμανσης, «λόγω των ιδιοτήτων της μη μεταβλητότητας της κλίμακάς του, σε σύγκριση με την τυπική απόκλιση ή τη διακύμανση»).

Υπάρχουν τρία βασικά επιχειρήματα υπέρ της χρήσης ενός μέτρου διασποράς που είναι μη μεταβλητό ως προς την κλίμακα, όπως είναι ο συντελεστής μεταβλητότητας:

Καταρχήν, το προσδιοριζόμενο (μετρούμενο) εύρος της διασποράς δεν πρέπει να αλλάζει λόγω κάποιας αλλαγής στις μονάδες μέτρησης. Για παράδειγμα, την περίπτωση συγκρίσεων που αφορούν τις διάφορες παραμέτρους του ΗΕΓ (μεταξύ των υποομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού), η σκοπιμότητα της χρήσης μιας μη μεταβλητής κλίμακας είναι σαφής. Έτσι, π.χ., η διασπορά των διαστημάτων RR, δεν θα πρέπει να εξαρτάται από το αν έχουν μετρηθεί σε ηλικιωμένα ή σε νεαρά άτομα, σε άνδρες ή σε γυναίκες [5].

Δεύτερον, η χρήση μη μεταβλητών (λόγω κλίμακας μέτρησης) παραμέτρων είναι επιθυμητή όταν κάποιος θέλει να συγκρίνει την διαφορά μεταξύ ποσοτήτων, όπως μερική πίεση του οξυγόνου στην κυκλοφορία του αίματος και το pH, που μετρούνται σε διαφορετικές κλίμακες.

Τέλος, οι μη μεταβλητές (λόγω κλίμακας μέτρησης) παράμετροι είναι προτιμότερες, ειδικά όσον αφορά στο διάστημα RR (που αποτελεί το αντικείμενο αυτής της μελέτης). Έτσι, το διάστημα RR, είναι διαισθητικά ελκυστικό ως παράμετρος που μπορεί να διερευνηθεί με τη χρήση του συντελεστή μεταβλητότητας καθώς είναι δυνατό να προστίθεται μια θετική σταθερά σε κάθε μέτρηση (όπως π.χ. στα παραδείγματα που παρουσιάζονται στη δημοσίευση [5]). Για παράδειγμα, η τυπική απόκλιση σε διάστημα RR των 17,32 όταν το διάστημα μέσης RR είναι 635 δείχνει χαμηλότερο βαθμό διασποράς (ή αρρυθμόμορφη συμπεριφορά), σε αντίθεση με την περίπτωση όπου η διασπορά του διαστήματος RR είναι 75,20 ενώ το μέσο διάστημα RR είναι 703. Ωστόσο, όταν το RR διάστημα αυξηθεί (δηλαδή, όταν ο καρδιακός ρυθμός μειώνεται), αλλά η τυπική απόκλιση παραμένει σταθερή μπορεί κανείς να θεωρήσει ότι ο βαθμός της αρρυθμίας - όπως και η ΗΚΓραφική συμπεριφορά έχει μειωθεί.

Παρ' όλους τους παραπάνω λόγους, η χρήση του συντελεστή μεταβλητότητας, δημιουργεί μια σειρά από ερμηνευτικά και μεθοδολογικά προβλήματα. Τα ερμηνευτικά προβλήματα προκύπτουν επειδή τόσο η μέση τιμή όσο και η τυπική απόκλιση των διαφόρων χαρακτηριστικών του ΗΕΓ μπορεί να επηρεάζεται από ανεξάρτητα και πολλαπλής αιτιολογίας λόγους. Συνδυάζοντας τις δύο αυτές ποσότητες (ή μέτρα, δηλαδή την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση) σε ένα μέτρο μπορεί να συσκοτίσει την δυνατότητά μας να κατανοήσουμε τις φυσιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται. Επιπλέον, τα μοντέλα που χρησιμοποιούν το συντελεστή μεταβλητότητας στην όποια περιγραφή επιχειρούν υποφέρουν, στις περισσότερες περιπτώσεις, από μεταβλητές που έχουν παραλειφθεί λόγω προκατάληψης, εκτός και αν ο ερευνητής μπορεί με ασφάλεια να υποθέσει ότι οι κύριες επιπτώσεις της παράληψης αυτής δεν είναι σημαντικές καθώς η μέση τιμή αλλά και η τυπική απόκλιση δεν είναι μηδέν. Ωστόσο, ειδικά στην περίπτωση του ΗΚΓραφήματος είναι όντως έτσι – καθώς μόνο μια νεκρή καρδιά έχει μέσο όρο του διαστήματος RR όπως και τυπική απόκλιση του διαστήματος RR ίσο/η με μηδέν!

Πάνω απ' όλα όμως, οι ερευνητές θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι α) στη διαδραστική φύση των μεταβλητών που έχουν φύση κλάσματος (λόγου) δύο άλλων μεταβλητών - και τον συνακόλουθο κίνδυνο κακού περιγραφικού μοντέλου της υπο διερεύνηση διαδικασίας, και β) στην πιθανότητα ότι οι παράμετροι που συμμετέχουν στην μεταβλητή αναλογία θα έχουν τόσο άμεσες, όσο και, ενδεχομένως, πολλές και διαφορετικές, συνέπειες στο αποτέλεσμα της ανάλυσης.

Η Πολλαπλή Παλινδρόμηση

Στην διατύπωση στατιστικών μοντέλων, η ανάλυση της παλινδρόμησης είναι μια στατιστική διαδικασία για την εκτίμηση των σχέσεων που υπάρχουν μεταξύ των μεταβλητών που υπεισέρχονται σε μία διαδικασία. Περιλαμβάνει πολλές τεχνικές για τη μοντελοποίηση και την ανάλυση πολλών μεταβλητών, ιδιαίτερα όταν ενδιαφερόμαστε για τη σχέση μεταξύ μίας εξαρτημένης μεταβλητής και διάφορων (κατά τεκμήριο περισσότερων της μιας) ανεξάρτητων μεταβλητών (δηλαδή παραγόντων που θα μας επιτρέψουν την πρόβλεψη της μελλοντικής συμπεριφοράς της εξαρτημένης μεταβλητής από την «ιστορία» των μεταβολών τόσο της εξαρτημένης όσο και των ανεξάρτητων μεταβλητών»). Πιο συγκεκριμένα, η ανάλυση της παλινδρόμησης μας επιτρέπει να κατανοήσουμε τον τρόπο που εξαρτημένη μεταβλητή θα αλλάξει εφόσον μία οποιαδήποτε από τις ανεξάρτητες μεταβλητές μεταβληθεί, υπό την προϋπόθεση ότι οι άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές θα παραμείνουν σταθερές.

Στόχος μας όταν χρησιμοποιούμε την πολλαπλή παλινδρόμηση είναι να καταλήξουμε στην διατύπωση μίας μαθηματικής συνάρτησης που θα περιγράψει τη σχέση των ανεξάρτητων μεταβλητών με την εξαρτημένη. Η συνάρτηση αυτή ονομάζεται συνάρτηση παλινδρόμησης. Η ανάλυση της παλινδρόμησης επίσης επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής γύρω από την καμπύλη παλινδρόμησης με την περιγραφή της ως μιας κατανομής πιθανότητας.

Η ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιείται μεν στην πρόβλεψη αλλά έχει ιδιαίτερη αξία ως «χάρτης» για την αξιολόγηση των σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών που υπεισέρχονται στο συγκεκριμένο πρόβλημα που μας απασχολεί (στην περίπτωση μας την εξάρτηση του συντελεστή μεταβλητότητας του RR διαστήματος του ΗΚΓ γραφήματος) έτσι ώστε για να καταλάβουμε ποια από τις ανεξάρτητες μεταβλητές

(στην περίπτωση μας τις ...) που σχετίζονται με την εξαρτημένη μεταβλητή έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόβλεψη που επιχειρούμε αλλά και για τη διερεύνηση της φυσιολογικής σημασίας αυτών των σχέσεων.

Σε περιορισμένες περιπτώσεις, η ανάλυση παλινδρόμησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συναχθεί η τυχόν αιτιώδης σχέση που μπορεί να υπάρχει μεταξύ των ανεξάρτητων και των εξαρτημένων μεταβλητών. Ωστόσο, αυτό μπορεί να μας οδηγήσει σε λανθασμένες εκτιμήσεις ιδιαίτερα όταν τόσο η εξαρτημένη όσο και η ανεξάρτητη μεταβλητή που μελετώνται εξαρτώνται με τη σειρά τους από κάποια άλλη «κρυμμένη» ή άγνωστη σε μας μεταβλητή (οδηγώντας μας έτσι στην λανθασμένη ανάδειξη «ψευδών συσχετίσεων» (spurious correlations) ως ορθών ενώ στην ουσία δεν υφίσταται καμία αιτιώδης συνάφεια.

Για τη διεξαγωγή της ανάλυσης της παλινδρόμησης έχουν αναπτυχθεί πολλές γνωστές μέθοδοι όπως η γραμμική παλινδρόμηση και η απλή παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων οι οποίες είναι παραμετρικές μέθοδοι. Ο χαρακτηρισμός μιας μεθόδου ως παραμετρικής σημαίνει ότι η συνάρτηση που χρησιμοποιείται στη συγκεκριμένη περίπτωση ορίζεται από ένα πεπερασμένο αριθμό άγνωστων παραμέτρων ο οποίος εκτιμάται από τα δεδομένα. Αντίθετα ο όρος «μη παραμετρική παλινδρόμηση» αναφέρεται σε τεχνικές που χαρακτηρίζουν τη συνάρτηση της παλινδρόμησης ως μέλους ενός καθορισμένου συνόλου συναρτήσεων, οι οποίες μπορεί να έχουν άπειρες διαστάσεις.

Η απόδοση των μεθόδων ανάλυσης παλινδρόμησης στην πράξη εξαρτάται από το πως παράγονται τα δεδομένα και πώς αυτά σχετίζονται με την μέθοδο παλινδρόμησης που χρησιμοποιείται. Δεδομένου ότι η αληθινή μορφή της διαδικασίας παράγει τα δεδομένα δεν μας είναι, σχεδόν ποτέ, γνωστή (εξ' άλλου στην περίπτωση μας αυτή αναζητούμε), η ανάλυση της παλινδρόμησης εξαρτάται σε άλλοτε άλλο βαθμό από τη διαμόρφωση υποθέσεων σχετικά με αυτή τη διαδικασία που παράγει τα δεδομένα (ή στην περίπτωση μας με τους σχετικούς φυσιολογικούς μηχανισμούς). Οι παραδοχές αυτές είναι ελέγξιμες εφόσον έχουμε στη διάθεσή μας επαρκή ποσότητα δεδομένων. Σημειώνεται ότι τα μοντέλα παλινδρόμησης που χρησιμοποιούνται για προβλέψεις είναι χρήσιμα, ακόμα και όταν οι υποθέσεις που κάνουμε όταν τα οικοδομούμε έχουν καμιά φορά παραβιαστεί σε κάποιο βαθμό έστω

και αν αυτές οι παραβιάσεις ελαττώνουν την αξιοπιστία τους. Αυτός είναι ο λόγος που ισχυριστήκαμε παραπάνω ότι «Η ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιείται μεν στην πρόβλεψη αλλά έχει ιδιαίτερη αξία ως 'χάρτης' για την αξιολόγηση των σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών που υπεισέρχονται στο συγκεκριμένο πρόβλημα που μας απασχολεί». Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή πρέπει πάντοτε να έχουμε υπόψη ότι, ειδικά όταν πρόκειται για ασθενείς συσχετίσεις μεταξύ των παραγόντων που υπεισέρχονται στο μοντέλο μας, τα τυχόν συμπεράσματά μας όσον αφορά σε σχέσεις ή ερωτήσεις αιτιότητας, τόσο τα δεδομένα (δηλαδή οι παρατηρήσεις μας), όσο και οι μέθοδοι παλινδρόμησης μπορεί να μας δώσουν παραπλανητικά αποτελέσματα. [71] [39] (βλέπε επίσης το σχόλιό μας, παραπάνω, περί «ψευδών συσχετίσεων»)

Ο Συντελεστής Συσχέτισης (Απλή Παλινδρόμηση)

Το πόσο καλά η εξίσωση παλινδρόμησης αντιπροσωπεύει πραγματικά το σύνολο των δεδομένων μπορεί να καθοριστεί με τον υπολογισμό και την ανάλυση του συντελεστή συσχέτισης και του συντελεστή προσδιορισμού.

Ο συντελεστής συσχέτισης, είναι η ποσότητα r (επίσης ονομάζεται συντελεστής γραμμικής συσχέτισης), που μετρά τη δύναμη και την κατεύθυνση μιας γραμμικής σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών. Ο γραμμικός συντελεστής συσχέτισης μερικές φορές αναφέρεται και ως ο συντελεστής του Pearson για τη συσχέτιση του γινόμενου των ροπών (product moment) προς τιμήν του έργου του μεγάλου στατιστικολόγου Karl Pearson.

Ο μαθηματικός τύπος για τον υπολογισμό r είναι:

$$r = \frac{n \sum xy - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{n(\sum x^2) - (\sum x)^2} \sqrt{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}}$$

όπου n είναι ο αριθμός των ζευγών των στοιχείων.

Η τιμή του r είναι τέτοια ώστε $-1 < r < 1$. Και τα πρόσημα «+» και «-» χρησιμοποιούνται για να υποδείξουν τη θετική γραμμική συσχέτιση και την αρνητική γραμμική συσχέτιση, αντίστοιχα.

Ως θετική συσχέτιση ορίζεται η περίπτωση όπου το x και το y έχουν μια ισχυρή θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ τους και το r λαμβάνει τιμές κοντά στο $+1$. Η τιμή $r = 1$ υποδηλώνει την τέλεια θετική συσχέτιση ενώ οι θετικές τιμές υποδεικνύουν την ύπαρξη κάποιας (ισχυρής ή χαλαρής- ανάλογα του μεγέθους του r) σχέσης μεταξύ των μεταβλητών x και y όπως και ότι καθώς οι τιμές για το x αυξάνουν, οι τιμές για το y επίσης αυξάνουν.

Ως αρνητική συσχέτιση ορίζεται η περίπτωση όπου το x και το y έχουν μια ισχυρή αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ τους και το r λαμβάνει τιμές κοντά στο -1 . Η τιμή $r = -1$ υποδηλώνει την τέλεια αρνητική συσχέτιση ενώ οι αρνητικές τιμές υποδεικνύουν την ύπαρξη κάποιας (ισχυρής ή χαλαρής- ανάλογα του μεγέθους του r) σχέσης μεταξύ των μεταβλητών x και y όπως και ότι καθώς οι τιμές για το x αυξάνουν, οι τιμές για το y μειώνονται.

Έλλειψη συσχέτισης: Αν δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση ή υπάρχει μία αδύναμη γραμμική συσχέτιση, τότε το r είναι κοντά στο 0 . Η τιμή κοντά στο μηδέν υποδηλώνει πως υπάρχει μια τυχαία, (συνήθως) μη γραμμική σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών

Σημειώστε ότι το « r » είναι μια αδιάστατη ποσότητα, δηλαδή, δεν εξαρτάται από τις μονάδες που χρησιμοποιούνται.

Μια τέλεια συσχέτιση (άσχετα αν το $r = \pm 1$), συμβαίνει μόνο όταν τα σημεία όλων των δεδομένων των κείνται ακριβώς σε ευθεία γραμμή. Αν $r = 1$, η κλίση της γραμμής αυτής είναι θετική. Αν $r = -1$, η κλίση της γραμμής αυτής είναι αρνητική.

Μια συσχέτιση που είναι μεγαλύτερη από $0,8$ περιγράφεται γενικά ως πολύ ισχυρή, ενώ μία συσχέτιση μικρότερη από $0,5$ περιγράφεται γενικά ως αδύναμη. Ωστόσο, αυτές οι τιμές μπορούν να ποικίλουν με βάση το "είδος" δεδομένων που εξετάζονται. Π.χ., μία μελέτη που χρησιμοποιεί δεδομένα για ένα φυσικό φαινόμενο (π.χ., για την ανίχνευση του μποσόνιου του Higgs) απαιτεί κατά πολύ ισχυρότερες συσχετίσεις από ότι μια μελέτη που χρησιμοποιεί βιολογικά δεδομένα οποία, με τη σειρά της απαιτεί ισχυρότερες συσχετίσεις από μία μελέτη που χρησιμοποιεί δεδομένα από τις κοινωνικές επιστήμες.

Γενικά, τα «κρίσιμα σημεία» (δηλαδή το ελάχιστο, εκάστοτε (ανάλογα με τον αριθμό των παρατηρήσεων), μέγεθος του r το οποίο θεωρείται ως «στατιστικώς σημαντικό» δίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4)

Πίνακας 4: Συντελεστής Συσχέτισης του PEARSON r (Κρίσιμες τιμές)											
Στάθμη σημαντικότητας για μονόπλευρο έλεγχο											
	.05	.025	.01	.005	.0005		.05	.025	.01	.005	.0005
Στάθμη σημαντικότητας για δίπλευρο έλεγχο											
$df=N-2$.10	.05	.02	.01	.001	$df=N-2$.10	.05	.02	.01	.001
1	0.988	0.997	0.9995	0.9999	0.99999	21	0.352	0.413	0.482	0.526	0.640
2	0.900	0.950	0.980	0.990	0.999	22	0.344	0.404	0.472	0.515	0.629
3	0.805	0.878	0.934	0.959	0.991	23	0.337	0.396	0.462	0.505	0.618
4	0.729	0.811	0.882	0.971	0.974	24	0.330	0.388	0.453	0.496	0.607
5	0.669	0.755	0.833	0.875	0.951	25	0.323	0.381	0.445	0.487	0.597
6	0.621	0.707	0.789	0.834	0.928	26	0.317	0.374	0.437	0.479	0.588
7	0.582	0.666	0.750	0.798	0.898	27	0.311	0.367	0.430	0.471	0.579
8	0.549	0.632	0.715	0.765	0.872	28	0.306	0.361	0.423	0.463	0.570
9	0.521	0.602	0.685	0.735	0.847	29	0.301	0.355	0.416	0.456	0.562
10	0.497	0.576	0.658	0.708	0.823	30	0.296	0.349	0.409	0.449	0.554
11	0.476	0.553	0.634	0.684	0.801	40	0.257	0.304	0.358	0.393	0.490
12	0.457	0.532	0.612	0.661	0.780	60	0.211	0.250	0.295	0.325	0.408
13	0.441	0.514	0.592	0.641	0.760	120	0.150	0.178	0.210	0.232	0.294
14	0.426	0.497	0.574	0.623	0.742	∞	0.073	0.087	0.103	0.114	0.146
15		0.412		0.482		0.558		0.606		0.725	
16		0.400		0.468		0.542		0.590		0.708	
17		0.389		0.456		0.529		0.575		0.693	
18		0.378		0.444		0.515		0.561		0.679	
19		0.369		0.433		0.503		0.549		0.665	
20		0.360		0.423		0.492		0.537		0.652	

Οδηγίες χρήσης του πίνακα:

1) Επιλέξτε αν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε ένα μονόπλευρο ή δίπλευρο έλεγχο σημαντικότητας:

Χρησιμοποιήστε μονόπλευρο έλεγχο αν έχετε κάποια *a priori* (εκ των προτέρων) υπόθεση ως προς το πρόσημο (- ή +) της συσχέτισης. Χρησιμοποιήστε δίπλευρο έλεγχο αν δεν έχετε κάποια *a priori* (εκ των προτέρων) υπόθεση ως προς το πρόσημο της συσχέτισης.

2) Υπολογίστε το df (βαθμοί ελευθερίας). $df = N$ (μέγεθος δείγματος) - 2.

3) Εντοπίστε το df στον πίνακα.

4) Χρησιμοποιήστε τη σειρά των κρίσιμων τιμών.

5) Διαβάστε όλη αυτή τη σειρά από αριστερά προς τα δεξιά, μέχρι να βρείτε μια τιμή μεγαλύτερη του υπολογισθέντος r .

6) Η τιμή P για την παρατήρησή σας είναι η P -τιμή στην κορυφή της πρώτης στήλης στα αριστερά από την υπολογισθείσα τιμή του r . π.χ. εάν το r για $df = 15$ είναι 0.523, τότε $P < 0,025$ για μονόπλευρο έλεγχο. Αν το r είναι 0.599, τότε $P < 0,01$.

7) Η τιμή του $P < 0,05$ (ή μικρότερη) τιμή υποδεικνύει ότι μπορείτε να απορρίψετε τη μηδενική υπόθεση που λέει ότι οι δύο μεταβλητές δεν συσχετίζονται. Με άλλα λόγια, έχετε αποδείξει ότι οι μεταβλητές που μελετάτε σχετίζονται σημαντικά. Αν τιμή του r που προσδιορίσατε βρίσκεται στα αριστερά της στήλης 0,05, τότε το αποτέλεσμα δεν είναι σημαντικό ($N.S. P > 0.05$) και δεν μπορείτε να απορρίψετε τη μηδενική υπόθεση ότι οι δύο μεταβλητές δεν συσχετίζονται.

Συνδυασμός Μεθοδολογιών για την κατανόηση των εμπλεκόμενων φυσιολογικών διαδικασιών

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας χρησιμοποιήσαμε ένα συνδυασμό μεθόδων παλινδρόμησης (απλής ή πολλαπλής, κατά περίπτωση) και μεθόδων ευρετικής ανάλυσης (heuristic analysis) ακολουθώντας την παρακάτω διαδικασία:

1. Καταρχήν, ελέγξαμε την περίπτωση των ανεξάρτητων μεταβλητών μας για να εξασφαλίσουμε ότι είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Στην τυχόν περίπτωση μεταβλητών που εμφάνιζαν μεγαλύτερη του 80% συνδιακύμανση μεταξύ τους (μετρούμενης μέσω του υπολογισμού του συντελεστή συσχέτισης) εξαιρέθηκε εκείνη για την οποία είχαμε τα λιγότερα δείγματα.
2. Στη συνέχεια, δημιουργήσαμε τον τελικό πίνακα των στοιχείων μας διατηρώντας μόνο εκείνους τους ασθενείς για τους οποίους είχαμε πλήρη στοιχεία και απόλυτη βεβαιότητα για την ακρίβεια των μετρήσεων των παραμέτρων που εξετάσαμε
3. Κατόπιν ελέγξαμε, πολλαπλώς, τη συμμετοχή των ανεξάρτητων μεταβλητών μας στην τυχόν οργάνωση μοντέλου πολλαπλής παλινδρόμησης που να εξηγεί τις τυχόν συσχετίσεις μεταξύ των ανεξάρτητων και των εξαρτημένων παραμέτρων μας
4. Στη συνέχεια δημιουργήσαμε πίνακες συσχέτισης για την κάθε ανεξάρτητη παράμετρο με τις υπόλοιπες ανεξάρτητες παραμέτρους καθώς και με την εξαρτημένη παράμετρο (χρησιμοποιώντας απλή παλινδρόμηση) και ελέγξαμε τη σημαντικότητά τους για $p < 0,05$ και $p < 0,075$ και, επιπλέον, δημιουργήσαμε χρωματικούς χάρτες των σχέσεων που προκύπτουν για την καλύτερη εποπτεία τους
5. Μετά την παραπάνω διαδικασία, οργανώσαμε τα αποτελέσματα για την κάθε παράμετρο που εξετάσαμε κατά αυξανούσα σειρά μεγέθους έτσι ώστε να δημιουργηθούν δύο πίνακες των αποτελεσμάτων για την κάθε παράμετρο – ένας για τις μισές χαμηλότερες τιμές και ένας για τις άλλες μισές υψηλότερες τιμές καθώς και ξεχωριστοί πίνακες για τους άνδρες και τις γυναίκες. Για κάθε έναν από τους πίνακες αυτούς δημιουργήσαμε πίνακες συσχέτισης για την κάθε ανεξάρτητη παράμετρο με τις υπόλοιπες ανεξάρτητες παραμέτρους καθώς και με την εξαρτημένη παράμετρο (χρησιμοποιώντας απλή παλινδρόμηση) και ελέγξαμε τη σημαντικότητά τους για $p < 0,05$ και $p < 0,075$, δημιουργήσαμε χρωματικούς χάρτες των σχέσεων που προκύπτουν για την καλύτερη εποπτεία τους και σχολιάσαμε κάθε ένδειξη συσχέτισης.

6. Τέλος, οργανώσαμε ένα πίνακα των «έντονων» συσχετίσεων για τους πίνακες που οργανώθηκαν ώστε να περιέχουν τις μισές χαμηλότερες τιμές των παραμέτρων που εξετάσαμε καθώς και ένα πίνακα των «έντονων» συσχετίσεων για τους πίνακες που οργανώθηκαν ώστε να περιέχουν τις μισές υψηλότερες τιμές των παραμέτρων που εξετάσαμε.

Κατά την παραπάνω διαδικασία προέκυψαν τα εξής:

Πρώτον. Λόγω τεχνικών δυσκολιών στα νοσοκομεία και τις κλινικές που μας παρείχαν τα στοιχεία της έρευνας⁹, η διασπορά του διαστήματος QT υπολογίστηκε μόνον για 31 ασθενείς.

Δεύτερον. Από πολύ νωρίς, διαπιστώθηκε ότι το HCO_3 συσχετίζεται ιδιαίτερα σημαντικά ($r > 0,9$) με το PaCO_2 . Έτσι, σύμφωνα με το σημείο «1» παραπάνω, αλλά και λόγω τεχνικών δυσκολιών στα νοσοκομεία ή στα ιατρεία προέλευσης, η παράμετρος αυτή εγκαταλείφθηκε.

Τρίτον. Από την ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, προέκυψε ότι η ηλικία εμφάνιζε την ισχυρότερη συσχέτιση με την μεταβλητότητα του διαστήματος RR (βλέπε κεφάλαιο «Ανάλυση αποτελεσμάτων»). Για τον λόγο αυτό – και δεδομένης της φιλοσοφίας «ευρετικής ανάλυσης» που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη – από τις παραπάνω συσχετίσεις που διερευνήθηκαν εξαιρέθηκε η ηλικία ως ανεξάρτητος παράγοντας. Το γεγονός αυτό, μαζί με την διαδικασία που ακολουθήθηκε (βλέπε σημείο «5» παραπάνω) επέτρεψε την ανάδειξη συσχετίσεων, αλλά και κλινικά χρήσιμων συμπερασμάτων, από τα δεδομένα μας.

⁹ Διαθεσιμότητα 12-καναλικών καταγραφικών ΗΚΓ – Βλέπε και κεφάλαιο για «Υλικό και μέθοδοι»

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν συνολικά 68 συνεχόμενοι ασθενείς (30 γυναίκες και 38 άνδρες, μέσης ηλικίας 67,37 ετών (τυπική απόκλιση 10,24 έτη), οι οποίοι είχαν δώσει όλοι τη συγκατάθεσή τους. Οι ασθενείς μας προήλθαν από την ... Η συμπερίληψή τους έγινε υπό την προϋπόθεση ότι δεν παρουσίαζαν υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια, βαλβιδοπάθειες, υπερκοιλιακές και κοιλιακές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό, διαταραχές της αγωγιμότητας ή, τέλος, σακχαρώδη διαβήτη. Με βάση προηγούμενες μελέτες [120] δεν συμπεριλήφθηκαν επίσης ασθενείς που έπαιρναν φάρμακα που παρατείνουν το ΗΚΓραφικό διάστημα QT -όπως τα αντιαρρυθμικά (Κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαΐναμίδη, αμιδαρόνη, σοταλόλη), μερικά αντιβιοτικά (μακρολίδια, χλωροκίνη, κινίνη), τα ψυχιατρικά (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, φαινοθειαζίνες, αλοπεριδόλη) ή οι χολινεργικοί ανταγωνιστές (σισαπρίδη). Τέλος, από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς που βρίσκονταν υπό θεραπεία με συμπαθητικομιμητικά φάρμακα και / ή αμινοφυλλίνη εκτός εάν ήταν δυνατόν να διακόψουν την αντίστοιχη θεραπεία για τουλάχιστον 48 ώρες πριν από την εξέτασή τους στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες και ΗΚΓ¹⁰ ενώ στην πλειοψηφία τους υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη μέτρηση των αερίων του αίματος

Από τα στοιχεία που συλλέχτηκαν υπολογίστηκαν, καταρχήν δύο διαφορετικές ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι:

1. Η διασπορά (dispersion) του διαστήματος QT (QTd)¹¹, που συνδέεται με την κοιλιακή επαναπόλωση [85]. Ο συντελεστής μεταβλητότητας του διαστήματος RR (CVRR).

Το QTd ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ του μέγιστου και του ελάχιστου διαστήματος QT στο ΗΚΓ 12 απαγωγών [74]. Το διάστημα QT υπολογίστηκε από την έναρξη του QRS μέχρι το τέλος του επάρματος T. Απαγωγές στις οποίες το έπαρμα T ήταν επίπεδο εξαιρέθηκαν από τον υπολογισμό του QTd [41]. Όταν εμφανίζονταν

¹⁰ Τα ΗΚΓραφήματα που καταγράφηκαν, ανάλογα με το νοσοκομείο ή το ιατρείο προέλευσης, ήταν 12-καναλικά, 3-καναλικά ή μονοκαναλικά.

¹¹ Για τον υπολογισμό της διασποράς του διαστήματος QT χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία μόνον εκείνων των ασθενών για τους οποίους υπήρχαν 12-καναλικές καταγραφές. Γι' αυτό το λόγο έγινε ξεχωριστή ανάλυσή τους

επάρματα U, τότε το διάστημα QT μετρούνταν μέχρι το χαμηλότερο σημείο της καμπύλης μεταξύ των κυμάτων T και U [76]. Για κάθε απαγωγή το ΗΚΓ καταγράφηκε για τρεις διαδοχικούς κύκλους.

Για κάθε κύκλο το διορθωμένο διάστημα QT (QT_c) υπολογίστηκε με βάση τον τύπο του Bazett (δηλαδή $QT_c = QT / \sqrt{RR}$). Τέλος, το QT_d υπολογίστηκε ως η διαφορά μεταξύ του μέγιστου και του ελάχιστου QT_c στο πρότυπο 12-απαγωγών, προκειμένου να αποφευχθούν τα σφάλματα από την μεταξύ των απαγωγών μεταβλητότητα από παλμό σε παλμό [126].

Η μέτρηση της HRV και CVRR απαιτεί την ανίχνευση του κάθε ατομικού καρδιακού παλμού. Καταρχήν, η αξιολόγηση της ρυθμιστικής δράσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος μέσω των επιπτώσεων του στην καρδιακή συχνότητα πρέπει να βασίζεται στην ανίχνευση των επαρμάτων P. Στην πράξη, αυτό δεν γίνεται ποτέ δεδομένου ότι απαιτεί ενδοκαρδιακές (κολπικές) καταγραφές και, ως αποτέλεσμα, οι μετρήσεις της HRV βασίζονται συνήθως στην ακολουθία διαστημάτων RR. Η πρακτική αυτή, στην ουσία, αγνοεί την πιθανή παρουσία διακυμάνσεων του διαστήματος PR λόγω μεταβολών στην αγωγιμότητα του κολποκοιλιακού κόμβου [15].

Οι διακυμάνσεις στον καρδιακό ρυθμό μπορεί να αξιολογηθούν με διάφορες μεθόδους. Ωστόσο, οι μέθοδοι που αφορούν στο πεδίο του χρόνου (αντί, π.χ., στο πεδίο των συχνοτήτων) είναι απλούστερες στην εκτέλεσή τους. Έτσι, οι παράμετροι που μετρήσαμε ήταν είτε ο καρδιακός ρυθμός σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή ή τα διαστήματα RR μεταξύ διαδοχικών φυσιολογικής μορφολογίας και φλεβοκομβικής προέλευσης επαρμάτων QRS. Έτσι, σε κάθε συνεχή ΗΚΓραφική καταγραφή, ανιχνεύθηκε το κάθε έπαρμα QRS και προσδιορίστηκαν τα αποκαλούμενα «μεταξύ δύο φυσιολογικών QRS διαστήματα RR» (δηλαδή, όλα τα χρονικά διαστήματα μεταξύ γειτονικών φυσιολογικών συμπλεγμάτων QRS που προκύπτουν από φλεβοκομβικές εκπολώσεις) ή, αλλιώς, ο στιγμιαίος καρδιακός ρυθμός¹². Οι απλές μεταβλητές του πεδίου του χρόνου που υπολογίστηκαν περιλαμβάνουν το μέσο «μεταξύ δύο φυσιολογικών QRS διάστημα RR» και ο μέσος καρδιακός ρυθμός.

¹² Στιγμιαίος καρδιακός ρυθμός = το αντίστροφο του διαστήματος RR, δηλαδή $1/RR$

Ακολουθώντας τις οδηγίες της Task Force of The European Society of Cardiology και της The North American Society of Pacing and Electrophysiology [114], όλες οι ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές διεξήχθησαν με τους ασθενείς σε ύπτια θέση και υπό τακτική και ήρεμη αναπνοή ενώ οι ασθενείς ήταν ξεκούραστοι πριν την έναρξη της μέτρησης.

Η κάθε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή διαρκούσε 3 λεπτά, και ο κάθε ασθενής ολοκλήρωσε περίπου 45 αναπνευστικούς κύκλους (εισπνοή – εκπνοή). Το ΗΚΓ καταγράφονταν συνεχώς, καλύπτοντας όλους τους κύκλους εισπνοής - εκπνοής κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος και, ως εκ τούτου, δεν ήταν σταθερό σε σχέση με τη φάση του αναπνευστικού κύκλου, γεγονός που εξασφάλισε την ομαλοποίηση της επίδρασης (το φλεβόκομβο) της δραστηριότητας του πνευμονογαστρικού νεύρου στις ΗΚΓγραφικές απαγωγές (η οποία λαμβάνει χώρα κυρίως κατά τη φάση της εκπνοής και η οποία, συνήθως απουσιάζει ή είναι εξασθενημένη κατά την εισπνοή).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται το σύνολο των αποτελεσμάτων πριν από την επεξεργασία τους:

Πίνακας 5: Σύνολο των καταγραφών που αποτελούν τη βάση της επεξεργασίας δεδομένων και των συμπερασμάτων της παρούσας διατριβής									
Sex	Age	FVC	FEV1	HCO3	pH	PaO2	PaCO2	QTd	CVRR
F	38	45,79	64,98	25	7,36	80	39	56,94	5,08
F	40	93,17	65,47	25	7,42	81	39	60,4	6,95
F	45	91,58	74	27	7,42	90	42	64,17	4,28
M	47	65	59		7,49	60	28		2,405
M	55	54	48						2,73
M	55	93,2	59,6						3,92
M	56	36	25		7,41	75	34		6,701
F	57	92,25	69,86	26	7,44	95	38	42,68	2,61
F	59	93,54	86,53	24	7,42	76	38	48,9	4,16
F	60	77,09	73,09	30	7,39	70	50	30,94	2,93
F	60	58,74	60,86	23	7,43	62	35	32,07	1,24
F	60	53	59						4
F	61	88,59	86,03	25	7,4	87	38	59,78	6,54
F	61	70	61		7,55	42	28		1,29
F	62	88,33	95,39	26	7,43	73	40	62,55	2,17
M	62	53,82	54,09	22	7,44	58	32	60,24	1,65
F	62	39	36						0,4
F	62	40	39		7,42	47	60		7,005
M	63	70	65		7,53	50	31		2,304
M	64	51,28	37,95	30	7,41	74	47	50,71	2,43
F	65	50,66	46,23	29	7,42	59	42	39,6	3,15
F	65	38,73	31,6	25	7,36	74	45	39,12	2,34
M	65	67,76	62,14	24,5	7,43	71	37,4	58,4	1,25
M	65	85	71	21	7,479	81,6	31	36,93	2,44
M	66	53	20	26	7,43	55	40	59,9	1,537
M	66	55	41		7,49	60	28		2,107
F	67	71,3	73,36	26	7,44	89	39	46,79	2,11
F	68	50,66	46,23	18	7,4	72	30	36,43	4,21
M	68	39	32		7,44	139	49		6,5
F	68	60	59						10,69
M	69	67,94	62,63	25	7,44	51	38	38,22	1,24
F	70	98,12	88	25	7,44	82	38	55,22	2,84
F	70	59,07	67	26	7,41	67	42	35,8	1,73
M	70	92	82		7,38	112	35		1,35
F	70	76	72						1

M	70	36	33		7,34	44	72		2,795
F	71	67,5	69,19	27	7,44	63	40,8	40	3,95
F	71	60,47	71,26	21	7,4	54	35	44,23	1,91
M	71	49	57		7,47	55	36		7,63
M	72	41	32						1,12
F	73	79,26	64,7	26	7,43	73	40	38,81	3,2
F	73	60	43		7,38	56	46		2,157
F	74	83,74	77,24	22	7,45	109	32	70,77	3,97
M	74	31	33		7,43	56	31		4,2
F	74	79	56		7,39	75	37		1,2889
M	75	65	55						1,5
M	75	81	79		7,43	60	37		2,793
M	75	33	39		7,5	65	31		5,141
M	75	35	41		7,42	84	53		1,335
M	76	45,91	52,91	24	7,44	78	36	58,89	1,36
F	78	55,81	46,71	26	7,44	75	39	41,8	3,28
M	79	86	53	23	7,45	79,1	35	43,73	2,17
M	79	60	41		7,36	61	44		2,872
M	81	60	58		7,39	69	36		2,15
M	81	91	57		7,46	80,6	33		2,3
M	82	45	39		7,48	52	46		5,1
M	82	65	41		7,434	71,6	41,4		2,69
M	84	97	59		7,98	57	33		1,735
M	89	87	75	27	7,35	61	44	39,62	1,643
M				30	7,41	83	46	51,25	3,13
M				29	7,46	67	41	36,3	3,8
F		56	60						2,52
M		0	0		7,41	83	46		3,13
M		0	0		7,46	67	41		3,8
M		44	31		7,47	95	39		4,16
M		36	41		7,43	54	53		1,82
M		61	57		7,45	66	36		2,42
F					7,45	62	41		2,43

ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 6 α & β) παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις του HCO₃⁻ και οι αντίστοιχες PaCO₂ στο αίμα.

Πίνακας 6.α: Συγκεντρώσεις HCO ₃ ⁻ και PaCO ₂ στο αίμα			
HCO ₃	PaCO ₂	QTd	CVRR
27	42	64,17	4,28
25	39	60,4	6,95
25	38	55,22	2,84
24	38	48,9	4,16
29	42	39,6	3,15
25	45	39,12	2,34
26	40	62,55	2,17
25	38	59,78	6,54
26	38	42,68	2,61
27	40,8	40	3,95
30	50	30,94	2,93
25	39	56,94	5,08
23	35	32,07	1,24
22	32	70,77	3,97
26	40	38,81	3,2
18	30	36,43	4,21
26	42	35,8	1,73
21	35	44,23	1,91
26	39	46,79	2,11
26	39	41,8	3,28
24	36	58,89	1,36
22	32	60,24	1,65
30	47	50,71	2,43
25	38	38,22	1,24
24,5	37,4	58,4	1,25
30	46	51,25	3,13
29	41	36,3	3,8
23	35	43,73	2,17
27	44	39,62	1,643
26	40	59,9	1,537
21	31	36,93	2,44

Πίνακας 6.β: Συσχετίσεις μεταξύ HCO ₃ ⁻ , PaCO ₂ στο αίμα και QTd, CVRR				
	HCO ₃	PaCO ₂	QTd	CVRR
HCO ₃	1	0,902371	-0,09103	0,0403452
PaCO ₂		1	-0,18627	0,01411182
QTd			1	0,26933994
CVRR				1

Παρατήρηση:

Ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ HCO₃ και PaCO₂ είναι $r = 0,902371$ ($p < 0,0001$)! Η ιδιαίτερα σημαντική και ισχυρή αυτή συσχέτιση επιτρέπει το συμπέρασμα ότι οι δύο αυτές παράμετροι μπορούν να θεωρηθούν ως ισοδύναμες εκφράσεις του ίδιου φαινομένου και να αγνοηθεί η μία εκ των δύο κατά την οικοδόμηση του τελικού μας μοντέλου ανάλυσης. Εξάλλου, υπό «σταθερές συνθήκες» και από την άποψη των φυσιολογικών διεργασιών, η HCO₃ και η PaCO₂, πράγματι μπορούν να θεωρηθούν ως «όψεις του ίδιου νομίσματος».

Σημειώνεται επίσης η ουσιαστική έλλειψη συσχέτισης μεταξύ όλων των υπολοίπων παραμέτρων του πίνακα συσχετίσεων μεταξύ HCO₃⁻, PaCO₂ στο αίμα και QTd, CVRR. Πράγματι, ακόμη και στην περίπτωση των QTd και CVRR, $r = 0,26933994$ ($p < 0,078893$). Η τυχόν ιδιαίτερα χαμηλής έντασης συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων – η οποία όμως στερείται απολύτως στατιστικής σημαντικότητας (δηλαδή η πιθανότητά της να είναι σημαντική είναι μικρότερη του 1/10) επιτρέπει το συμπέρασμα ότι οι δύο αυτές παράμετροι μπορεί να θεωρηθούν ότι επηρεάζονται με διαφορετικούς τρόπους μεταξύ τους από τις υπόλοιπες παραμέτρους (δηλαδή τις FVC, FEV₁, HCO₃, pH, PaO₂ και PaCO₂) που εξετάσαμε.

Πίνακας 7.α: Τελικός (επεξεργασμένος) πίνακας των στοιχείων που χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ αερίων του αίματος και CVRR

Sex	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
F	67,03	80,41	7,48	105	33	3,6
F	90	81,85	7,44	82	40	1,75
F	91,58	74	7,42	90	42	4,28
F	93,17	65,47	7,42	81	39	6,95
F	98,12	88	7,44	82	38	2,84
F	93,54	86,53	7,42	76	38	4,16
F	50,66	46,23	7,42	59	42	3,15
F	38,73	31,6	7,36	74	45	2,34
F	88,33	95,39	7,43	73	40	2,17
F	88,59	86,03	7,4	87	38	6,54
F	92,25	69,86	7,44	95	38	2,61
F	67,5	69,19	7,44	63	40,8	3,95
F	77,09	73,09	7,39	70	50	2,93
F	45,79	64,98	7,36	80	39	5,08
F	58,74	60,86	7,43	62	35	1,24
F	83,74	77,24	7,45	109	32	3,97
F	79,26	64,7	7,43	73	40	3,2
F	50,66	46,23	7,4	72	30	4,21
F	59,07	67	7,41	67	42	1,73
F	60,47	71,26	7,4	54	35	1,91
F	71,3	73,36	7,44	89	39	2,11
F	55,81	46,71	7,44	75	39	3,28
F	60	43	7,38	56	46	2,157
F	70	61	7,55	42	28	1,29
F	79	56	7,39	75	37	1,2889
F	40	39	7,42	47	60	7,005
M	67,79	64,89	7,42	69	40	1,83
M	45,91	52,91	7,44	78	36	1,36
M	53,82	54,09	7,44	58	32	1,65
M	51,28	37,95	7,41	74	47	2,43
M	67,94	62,63	7,44	51	38	1,24
M	67,76	62,14	7,43	71	37,4	1,25
M	60	58	7,39	69	36	2,15
M	85	71	7,479	81,6	31	2,44
M	44	31	7,47	95	39	4,16
M	92	82	7,38	112	35	1,35
M	36	41	7,43	54	53	1,82
M	61	57	7,45	66	36	2,42

M	86	53	7,45	79,1	35	2,17
M	91	57	7,46	80,6	33	2,3
M	39	32	7,44	139	49	6,5
M	65	41	7,434	71,6	41,4	2,69
M	36	33	7,34	44	72	2,795
M	31	33	7,43	56	31	4,2
M	65	59	7,49	60	28	2,405
M	81	79	7,43	60	37	2,793
M	33	39	7,5	65	31	5,141
M	36	25	7,41	75	34	6,701
M	87	75	7,35	61	44	1,643
M	35	41	7,42	84	53	1,335
M	55	41	7,49	60	28	2,107
M	70	65	7,53	50	31	2,304
M	60	41	7,36	61	44	2,872
M	49	57	7,47	55	36	7,63
M	53	20	7,43	55	40	1,537
M	97	59	7,98	57	33	1,735
M	94	85,21	7,48	68	32	2,43

Πίνακας 7.β: Μέσος όρος, τυπική απόκλιση και συντελεστής μεταβλητότητας των στοιχείων του πίνακα 7

Mean	65,71807	58,40018	7,439877	71,89298	38,92281	3,002261
SD	19,81417	18,05141	0,083533	17,83007	7,881058	1,667515
CV	30,15026	30,90985	1,122776	24,80085	20,24792	55,54198

Πίνακας 7.γ: Συσχετίσεις μεταξύ Φύλου, FVC, FEV1, pH, PaCO₂ στο αίμα και CVRR

	SEX	FVC	FEV1	pH	PaO ₂	PaCO ₂	PaO ₂
SEX	1	-0,25425	-0,39488	0,185826	-0,13709	-0,06226	-0,16371
FVC		1	0,799595	0,231126	0,230512	-0,31194	-0,19594
FEV1			1	0,048738	0,214817	-0,28285	-0,13023
pH				1	-0,11271	-0,36648	-0,09248
PaO ₂					1	-0,07152	0,227994
PaCO ₂						1	0,09738
CVRR							1

Παρατηρήσεις:

1. Το φύλο συσχετίζεται, όπως είναι αναμενόμενο, με την FVC και την FEV1.
2. Η FVC συσχετίζεται με όλες τις μελετώμενες παραμέτρους πλην της CVRR
3. Η FEV1 και το pH συσχετίζονται με την PaCO₂
4. Η PaO₂ είναι η μόνη παράμετρος που συσχετίζεται με την PaO₂

Στατιστική Διερεύνηση εξάρτησης της εξαρτημένης μεταβλητής (CVRR) από την Ηλικία και το φύλο

Πίνακας 8.α: Στατιστικά χαρακτηριστικά Ηλικιών

N	Εγκυρα (Valid)	54
	Μη έγκυρα (Missing)	3
Μέσος (Mean)		67,59
Τυπική απόκλιση (Std. Deviation)		10,73
Ελάχιστο (Minimum)		38
Μέγιστο (Maximum)		89

Πίνακας 8.β: Πολλαπλή παλινδρόμηση (Multiple regression). Επιλογή μεταβλητών (Variable selection) – κλιμακωτή μέθοδος (stepwise method): Περίληψη μοντέλου (Model Summary) ^b

Μοντέλο (Model)	R	R Τετράγωνο (R Square)	Προσαρμοσμένο R Τετράγωνο (Adjusted R Square)	Durbin-Watson
1	,315 ^a	,099	,082	2,042

a. Predictors: (Constant), Age
b. Εξαρτώμενη Μεταβλητή (Dependent Variable): CVRR

Πίνακας 8.γ: Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) ^b

Μοντέλο (Model)	Άθροισμα τετραγώνων (Sum of Squares)	df	Μέσο τετράγωνο (Mean Square)	F	Sig.
1 Παλινδρόμηση (Regression)	15,132	1	15,132	5,723	,020 ^a
Υπόλοιπο (Residual)	137,498	52	2,644		
Σύνολο (Total)	152,630	53			

a. Predictors: (Constant), Age
b. Εξαρτώμενη Μεταβλητή (Dependent Variable): CVRR

Πίνακας 8.δ: Συντελεστές (Coefficients) ^a

Μοντέλο (Model)	Μη Τυποποιημένες Μεταβλητές (Unstandardized Coefficients)		Τυποποιημένες Μεταβλητές (Standardized Coefficients)	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 Σταθερά (Constant)	6,380	1,425		4,478	,000
Ηλικία (Age)	-0,050	0,021	-0,315	-2,392	,020

a. Εξαρτώμενη Μεταβλητή (Dependent Variable): CVRR

Πίνακας 8.ε: Εξαιρούμενες Μεταβλητές (Excluded Variables) ^b				
Μοντέλο (Model)		Beta In	t	Sig.
1	FVC	-,226 ^a	-1,746	,087
	FEV1	-,182 ^a	-1,377	,175
	pH	-,052 ^a	-,386	,701
	PaO2	,184 ^a	1,411	,164
	PaCO2	,124 ^a	,943	,350
a. Predictors in the Model: (Constant), Age b. Εξαρτώμενη Μεταβλητή (Dependent Variable): CVRR				

Πίνακας 8.στ: Περιγραφική Στατιστική δειγμάτων (αρρένων / θηλέων) για CVRR				
	Sex	N	Mean	Std. Deviation
CVRR	F	26	3,30	1,66
	M	31	2,75	1,65

Πίνακας 8.ζ: t-test for Equality of Means			
	t	df	Sig. (2-tailed)
CVRR	1,231	55	0,224
NOT SIGNIFICANT			

Στατιστική Ανάλυση Πολλαπλής Παλινδρόμησης (Multivariate Analysis)

Πίνακας 9.α: Περιγραφική Στατιστική συνολικών δειγμάτων (αρρένων / θηλέων) για τις επιλεγμένες παραμέτρους (ανεξάρτητες ή εξαρτημένη [CVRR])

	Mean	Std. Deviation	N
CVRR	3,00	1,67	57
FVC	65,72	19,81	57
FEV1	58,40	18,05	57
pH	7,44	,08	57
PaO2	71,89	17,83	57
PaCO2	38,92	7,88	57

Πίνακας 9.β: Spearman's «rho» Correlations - Bivariate

		CVRR	FVC	FEV1	pH	PaO2
FVC	Correlation Coefficient	-,137				
	Sig. (2-tailed)	,309				
	N	57				
FEV1	Correlation Coefficient	-,069	,803**			
	Sig. (2-tailed)	,611	,000			
	N	57	57			
pH	Correlation Coefficient	-,019	,168	,065		
	Sig. (2-tailed)	,887	,211	,630		
	N	57	57	57		
PaO2	Correlation Coefficient	,229	,313*	,296*	-,006	
	Sig. (2-tailed)	,087	,018	,025	,964	
	N	57	57	57	57	
PaCO2	Correlation Coefficient	,070	-,187	-,168	-,578**	,037
	Sig. (2-tailed)	,603	,164	,213	,000	,787
	N	57	57	57	57	57

Παρατήρηση:

Η CVRR δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κάθε μια από τις ανεξάρτητες (μπλε στήλη). Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών εμφανίζεται με κίτρινο.

Πίνακας 9.γ: Multivariate analysis; Multiple regression; Exploratory level (διερευνητικό επίπεδο); Method: All independent variable entered in the regression model (not stepwise or other variable selection method has been used); Dependent Variable: CVRR

Model	Unstandardized Coefficients		t	Sig.
	B	Std. Error		
(Constant)	-1,911	22,870	-,084	,934
FVC	-,026	,020	-1,300	,199
FEV1	,006	,021	,278	,782
pH	,521	2,997	,174	,863
PaO2	,027	,013	2,119	,039
PaCO2	,011	,031	,345	,732

A small positive effect ($b = 0.027$, $p = 0.039 < 0.05$) has been observed. The remaining parameters it seems that are not influential to the dependent.

ANOVA^c

SEX	Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
Female	1	Regression	4,746	3	1,582	,541	,659 ^a
		Residual	64,365	22	2,926		
		Total	69,111	25			
Male	1	Regression	23,417	3	7,806	3,571	,027 ^b
		Residual	59,013	27	2,186		
		Total	82,429	30			
a. Predictors: (Constant), PaO2, pH, FVC							
b. Predictors: (Constant), PaO2, FVC, pH							
c. Dependent Variable: CVRR							

Coefficients ^a							
SEX	Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
			B	Std. Error	Beta		
Female	1	(Constant)	61,169	70,905		,863	,398
		FVC	-,002	,023	-,021	-,084	,934
		pH	-7,978	9,582	-,181	-,833	,414
		PaO2	,020	,025	,194	,810	,427
Male	1	(Constant)	-14,639	19,988		-,732	,470
		FVC	-,041	,014	-,508	-2,948	,007
		pH	2,460	2,695	,158	,913	,370
		PaO2	,023	,014	,263	1,600	,121
a. Dependent Variable: CVRR							

Στους άνδρες όταν αυξάνεται κατά 1 μονάδα το FVC (- 0,041) μειώνεται κατά 4% το CVRR (t = -2,948, p = 0,007 < 0,01)

Πίνακας 10α: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο.
Θήλεα άτομα

Sex	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
♀	67,03	80,41	7,48	105	33	3,6
♀	90	81,85	7,44	82	40	1,75
♀	91,58	74	7,42	90	42	4,28
♀	93,17	65,47	7,42	81	39	6,95
♀	98,12	88	7,44	82	38	2,84
♀	93,54	86,53	7,42	76	38	4,16
♀	50,66	46,23	7,42	59	42	3,15
♀	38,73	31,6	7,36	74	45	2,34
♀	88,33	95,39	7,43	73	40	2,17
♀	88,59	86,03	7,4	87	38	6,54
♀	92,25	69,86	7,44	95	38	2,61
♀	67,5	69,19	7,44	63	40,8	3,95
♀	77,09	73,09	7,39	70	50	2,93
♀	45,79	64,98	7,36	80	39	5,08
♀	58,74	60,86	7,43	62	35	1,24
♀	83,74	77,24	7,45	109	32	3,97
♀	79,26	64,7	7,43	73	40	3,2
♀	50,66	46,23	7,4	72	30	4,21
♀	59,07	67	7,41	67	42	1,73
♀	60,47	71,26	7,4	54	35	1,91
♀	71,3	73,36	7,44	89	39	2,11
♀	55,81	46,71	7,44	75	39	3,28
♀	60	43	7,38	56	46	2,157
♀	70	61	7,55	42	28	1,29
♀	79	56	7,39	75	37	1,2889
♀	40	39	7,42	47	60	7,005

Πίνακας 10β: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Θήλεα άτομα. Περιγραφική Στατιστική						
Mean	71,17038	66,115	7,423077	74,53846	39,45385	3,297727
SD	18,06814	16,40378	0,037817	16,1573	6,330512	1,662662
CV	25,38715	24,81098	0,509457	21,67647	16,04536	50,41844

Πίνακας 10γ: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Θήλεα άτομα. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων						
	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,78409	0,29061	0,490865	-0,25811	0,021504
FEV1		1	0,286523	0,485981	-0,31567	-0,00694
pH			1	0,007	-0,45117	-0,18618
PaO2				1	-0,29493	0,18231
PaCO2					1	0,29822
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται με μικρότερη του συνήθους ($p<0,5$) στατιστική σημαντικότητα ($p<0,75$) με το pH του αίματος. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερο είναι το pH, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση της αύξησης της FVC στην ΧΑΠ με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO2) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι η FVC τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO2, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FVC με διαδικασίες αλκάλωσης

4. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται με μικρότερη του συνήθους ($p < 0,5$) στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,75$) με το pH του αίματος. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερο είναι το pH, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση της αύξησης της FVC στην ΧΑΠ με διαδικασίες αλκάλωσης
5. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης
6. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται με μικρότερη του συνήθους ($p < 0,5$) στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,75$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ικανότητας αποβολής του CO₂ ή αντιστάθμισης της τυχόν υπερκαπνίας
7. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την PaCO₂.
8. Η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα συσχετίζεται με μικρότερη του συνήθους ($p < 0,5$) στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,75$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂ τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης της πρόσληψης O₂ με την αποβολή CO₂.
9. Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα συσχετίζεται με μικρότερη του συνήθους ($p < 0,5$) στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,75$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η PaCO₂ τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη αύξησης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

Πίνακας 11α: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο.

Άρρενα άτομα

Sex	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
♂	67,79	64,89	7,42	69	40	1,83
♂	45,91	52,91	7,44	78	36	1,36
♂	53,82	54,09	7,44	58	32	1,65
♂	51,28	37,95	7,41	74	47	2,43
♂	67,94	62,63	7,44	51	38	1,24
♂	67,76	62,14	7,43	71	37,4	1,25
♂	60	58	7,39	69	36	2,15
♂	85	71	7,479	81,6	31	2,44
♂	44	31	7,47	95	39	4,16
♂	92	82	7,38	112	35	1,35
♂	36	41	7,43	54	53	1,82
♂	61	57	7,45	66	36	2,42
♂	86	53	7,45	79,1	35	2,17
♂	91	57	7,46	80,6	33	2,3
♂	39	32	7,44	139	49	6,5
♂	65	41	7,434	71,6	41,4	2,69
♂	36	33	7,34	44	72	2,795
♂	31	33	7,43	56	31	4,2
♂	65	59	7,49	60	28	2,405
♂	81	79	7,43	60	37	2,793
♂	33	39	7,5	65	31	5,141
♂	36	25	7,41	75	34	6,701
♂	87	75	7,35	61	44	1,643
♂	35	41	7,42	84	53	1,335
♂	55	41	7,49	60	28	2,107
♂	70	65	7,53	50	31	2,304
♂	60	41	7,36	61	44	2,872
♂	49	57	7,47	55	36	7,63
♂	53	20	7,43	55	40	1,537
♂	97	59	7,98	57	33	1,735
♂	94	85,21	7,48	68	32	2,43

Πίνακας 11β: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Άρρενα άτομα.
Περιγραφική Στατιστική

Mean	61,14516	51,92968	7,453968	69,67419	38,47742	2,754452
SD	20,3331	17,00521	0,106694	19,09799	9,060637	1,657603
CV	33,25382	32,74662	1,431373	27,41042	23,54793	60,17904

Πίνακας 11γ: Επιλεγμένα δεδομένα. Ανάλυση κατά φύλο. Άρρενα άτομα.
Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,790019	0,320167	0,024759	-0,38507	-0,45068
FEV1		1	0,10781	-0,03325	-0,35258	-0,38287
pH			1	-0,12078	-0,35805	-0,03607
PaO2				1	0,023918	0,23144
PaCO2					1	-0,03176
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με το pH του αίματος. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερο είναι το pH, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση της αύξησης της FVC στην ΧΑΠ με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η $PaCO_2$, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ικανότητας αποβολής του CO_2 ή αντιστάθμισης της τυχόν υπερκαπνίας

4. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού
5. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ικανότητας αποβολής του CO₂ ή αντιστάθμισης της τυχόν υπερκαπνίας
6. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού
7. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την PaCO₂.

Πίνακας 12α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FVC

FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
31	33	7,43	56	31	4,2
33	39	7,5	65	31	5,141
35	41	7,42	84	53	1,335
36	41	7,43	54	53	1,82
36	33	7,34	44	72	2,795
36	25	7,41	75	34	6,701
38,73	31,6	7,36	74	45	2,34
39	32	7,44	139	49	6,5
40	39	7,42	47	60	7,005
44	31	7,47	95	39	4,16
45,79	64,98	7,36	80	39	5,08
45,91	52,91	7,44	78	36	1,36
49	57	7,47	55	36	7,63
50,66	46,23	7,42	59	42	3,15
50,66	46,23	7,4	72	30	4,21
51,28	37,95	7,41	74	47	2,43
53	20	7,43	55	40	1,537
53,82	54,09	7,44	58	32	1,65
55	41	7,49	60	28	2,107
55,81	46,71	7,44	75	39	3,28
58,74	60,86	7,43	62	35	1,24
59,07	67	7,41	67	42	1,73
60	58	7,39	69	36	2,15
60	43	7,38	56	46	2,157
60	41	7,36	61	44	2,872
60,47	71,26	7,4	54	35	1,91
61	57	7,45	66	36	2,42
65	59	7,49	60	28	2,405

Πίνακας 12β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FVC. Περιγραφική Στατιστική						
Mean	48,71214	45,35071	7,4225	67,64286	40,64286	3,26125
SD	10,24723	13,15477	0,0407	18,15206	10,05987	1,878039
CV	21,0363	29,00674	0,548331	26,83515	24,75189	57,58647

Πίνακας 12γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FVC. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων						
	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,599944	0,031175	-0,20333	-0,3784	-0,43498
FEV1		1	0,021732	-0,17267	-0,3219	-0,23589
pH			1	0,110542	-0,52421	0,136542
PaO2				1	-0,03439	0,24715
PaCO2					1	0,033372
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FVC με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

4. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η $PaCO_2$, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ικανότητας αποβολής του CO_2 ή αντιστάθμισης της τυχόν υπερκαπνίας

5. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η $PaCO_2$, αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την $PaCO_2$.

Πίνακας 13α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FVC

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
1	65	41	7,434	71,6	41,4	2,69
2	67,03	80,41	7,48	105	33	3,6
3	67,5	69,19	7,44	63	40,8	3,95
4	67,76	62,14	7,43	71	37,4	1,25
5	67,79	64,89	7,42	69	40	1,83
6	67,94	62,63	7,44	51	38	1,24
7	70	61	7,55	42	28	1,29
8	70	65	7,53	50	31	2,304
9	71,3	73,36	7,44	89	39	2,11
10	77,09	73,09	7,39	70	50	2,93
11	79	56	7,39	75	37	1,2889
12	79,26	64,7	7,43	73	40	3,2
13	81	79	7,43	60	37	2,793
14	83,74	77,24	7,45	109	32	3,97
15	85	71	7,479	81,6	31	2,44
16	86	53	7,45	79,1	35	2,17
17	87	75	7,35	61	44	1,643
18	88,33	95,39	7,43	73	40	2,17
19	88,59	86,03	7,4	87	38	6,54
20	90	81,85	7,44	82	40	1,75
21	91	57	7,46	80,6	33	2,3
22	91,58	74	7,42	90	42	4,28
23	92	82	7,38	112	35	1,35
24	92,25	69,86	7,44	95	38	2,61
25	93,17	65,47	7,42	81	39	6,95
26	93,54	86,53	7,42	76	38	4,16
27	94	85,21	7,48	68	32	2,43
28	97	59	7,98	57	33	1,735
29	98,12	88	7,44	82	38	2,84

Πίνακας 13β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FVC. Περιγραφική Στατιστική

Mean	82,13759	70,99966	7,456655	75,99655	37,26207	2,752203
SD	10,74784	12,25293	0,108465	16,81038	4,562926	1,424189
CV	13,08517	17,25773	1,454611	22,11993	12,2455	51,74723

Πίνακας 13γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FVC. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,439051	0,147295	0,317043	-0,04724	0,24704
FEV1		1	-0,23321	0,335123	0,084359	0,25341
pH			1	-0,30694	-0,43809	-0,17466
PaO2				1	0,004221	0,317295
PaCO2					1	0,165568
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO2) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO2, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FVC με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO2) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO2, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης

4. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η $PaCO_2$, αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την $PaCO_2$.

5. Η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO_2) στο αίμα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η PaO_2 τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη αύξησης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

Πίνακας 14α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FEV1

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
1	53	20	7,43	55	40	1,537
2	36	25	7,41	75	34	6,701
3	44	31	7,47	95	39	4,16
4	38,73	31,6	7,36	74	45	2,34
5	39	32	7,44	139	49	6,5
6	36	33	7,34	44	72	2,795
7	31	33	7,43	56	31	4,2
8	51,28	37,95	7,41	74	47	2,43
9	40	39	7,42	47	60	7,005
10	33	39	7,5	65	31	5,141
11	36	41	7,43	54	53	1,82
12	65	41	7,434	71,6	41,4	2,69
13	35	41	7,42	84	53	1,335
14	55	41	7,49	60	28	2,107
15	60	41	7,36	61	44	2,872
16	60	43	7,38	56	46	2,157
17	50,66	46,23	7,42	59	42	3,15
18	50,66	46,23	7,4	72	30	4,21
19	55,81	46,71	7,44	75	39	3,28
20	45,91	52,91	7,44	78	36	1,36
21	86	53	7,45	79,1	35	2,17
22	53,82	54,09	7,44	58	32	1,65
23	79	56	7,39	75	37	1,2889
24	61	57	7,45	66	36	2,42
25	91	57	7,46	80,6	33	2,3
26	49	57	7,47	55	36	7,63
27	60	58	7,39	69	36	2,15
28	65	59	7,49	60	28	2,405

Πίνακας 14β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FEV1. Περιγραφική Στατιστική

Mean	52,17393	43,31143	7,427286	69,18929	40,47857	3,207282
SD	15,52331	10,74377	0,039819	18,08143	10,12431	1,824886
CV	29,75299	24,80586	0,536116	26,13328	25,01154	56,89821

Πίνακας 14γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FEV1. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,618186	0,110102	0,046334	-0,36876	-0,41032
FEV1		1	0,242631	-0,09778	-0,37361	-0,25442
pH			1	0,159715	-0,57494	0,183382
PaO2				1	-0,08853	0,151301
PaCO2					1	0,046242
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FVC με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

4. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η $PaCO_2$, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ικανότητας αποβολής του CO_2 ή αντιστάθμισης της τυχόν υπερκαπνίας

5. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η $PaCO_2$, αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την $PaCO_2$.

Πίνακας 15α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FEV1

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
1	97	59	7,98	57	33	1,735
2	58,74	60,86	7,43	62	35	1,24
3	70	61	7,55	42	28	1,29
4	67,76	62,14	7,43	71	37,4	1,25
5	67,94	62,63	7,44	51	38	1,24
6	79,26	64,7	7,43	73	40	3,2
7	67,79	64,89	7,42	69	40	1,83
8	45,79	64,98	7,36	80	39	5,08
9	70	65	7,53	50	31	2,304
10	93,17	65,47	7,42	81	39	6,95
11	59,07	67	7,41	67	42	1,73
12	67,5	69,19	7,44	63	40,8	3,95
13	92,25	69,86	7,44	95	38	2,61
14	85	71	7,479	81,6	31	2,44
15	60,47	71,26	7,4	54	35	1,91
16	77,09	73,09	7,39	70	50	2,93
17	71,3	73,36	7,44	89	39	2,11
18	91,58	74	7,42	90	42	4,28
19	87	75	7,35	61	44	1,643
20	83,74	77,24	7,45	109	32	3,97
21	81	79	7,43	60	37	2,793
22	67,03	80,41	7,48	105	33	3,6
23	90	81,85	7,44	82	40	1,75
24	92	82	7,38	112	35	1,35
25	94	85,21	7,48	68	32	2,43
26	88,59	86,03	7,4	87	38	6,54
27	93,54	86,53	7,42	76	38	4,16
28	98,12	88	7,44	82	38	2,84
29	88,33	95,39	7,43	73	40	2,17

Πίνακας 15β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FEV1. Περιγραφική Στατιστική

Mean	78,79517	72,96862	7,452034	74,50345	37,42069	2,80431
SD	13,86628	9,639017	0,110068	17,49838	4,541348	1,505764
CV	17,59788	13,20981	1,477024	23,48667	12,13593	53,69463

Πίνακας 15γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FEV1. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,530375	0,238668	0,322942	-0,00194	0,178116
FEV1		1	-0,30778	0,453041	0,110764	0,210163
pH			1	-0,26664	-0,44118	-0,20236
PaO2				1	0,047755	0,373185
PaCO2					1	0,162138
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO2) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO2, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FVC με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με το pH στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερο είναι το pH, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες οξέωσης

4. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης

5. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την PaCO₂.

6. Η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂ τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη αύξησης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

Πίνακας 16α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό pH

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
1	36	33	7,34	44	72	2,795
2	87	75	7,35	61	44	1,643
3	38,73	31,6	7,36	74	45	2,34
4	45,79	64,98	7,36	80	39	5,08
5	60	41	7,36	61	44	2,872
6	60	43	7,38	56	46	2,157
7	92	82	7,38	112	35	1,35
8	60	58	7,39	69	36	2,15
9	77,09	73,09	7,39	70	50	2,93
10	79	56	7,39	75	37	1,2889
11	50,66	46,23	7,4	72	30	4,21
12	60,47	71,26	7,4	54	35	1,91
13	88,59	86,03	7,4	87	38	6,54
14	36	25	7,41	75	34	6,701
15	51,28	37,95	7,41	74	47	2,43
16	59,07	67	7,41	67	42	1,73
17	35	41	7,42	84	53	1,335
18	40	39	7,42	47	60	7,005
19	50,66	46,23	7,42	59	42	3,15
20	67,79	64,89	7,42	69	40	1,83
21	91,58	74	7,42	90	42	4,28
22	93,17	65,47	7,42	81	39	6,95
23	93,54	86,53	7,42	76	38	4,16
24	31	33	7,43	56	31	4,2
25	36	41	7,43	54	53	1,82
26	53	20	7,43	55	40	1,537
27	58,74	60,86	7,43	62	35	1,24
28	67,76	62,14	7,43	71	37,4	1,25

Πίνακας 16β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό pH. Περιγραφική Στατιστική						
Mean	60,71143	54,47357	7,400714	69,10714	42,3	3,102996
SD	20,27878	18,90553	0,026933	14,48202	9,030073	1,86781
CV	33,40192	34,70588	0,363927	20,95589	21,34769	60,19374

Πίνακας 16γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό pH. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων						
	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,827101	-0,02798	0,53395	-0,3185	0,024137
FEV1		1	-0,0394	0,510101	-0,29768	0,009431
pH			1	0,004544	-0,29452	0,093355
PaO2				1	-0,41097	0,096888
PaCO2					1	-0,03008
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO2) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO2, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FVC με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO2) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO2) στο αίμα, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης

4. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται με μικρότερη του συνήθους ($p < 0,5$) στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,75$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης

5. Το pH του αίματος συσχετίζεται με μικρότερη του συνήθους ($p < 0,5$) στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,75$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH, τόσο μικρότερη είναι η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα, γεγονός που υποδηλώνει την σύνδεση της αύξησης pH στην ΧΑΠ με διαδικασίες αλκάλωσης

6. Η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO_2) στο αίμα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η PaO_2 τόσο μικρότερη είναι η $PaCO_2$, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση της PaO_2 με διαδικασίες αλκάλωσης.

Πίνακας 17α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό pH

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
1	79,26	64,7	7,43	73	40	3,2
2	81	79	7,43	60	37	2,793
3	88,33	95,39	7,43	73	40	2,17
4	65	41	7,434	71,6	41,4	2,69
5	39	32	7,44	139	49	6,5
6	45,91	52,91	7,44	78	36	1,36
7	53,82	54,09	7,44	58	32	1,65
8	55,81	46,71	7,44	75	39	3,28
9	67,5	69,19	7,44	63	40,8	3,95
10	67,94	62,63	7,44	51	38	1,24
11	71,3	73,36	7,44	89	39	2,11
12	90	81,85	7,44	82	40	1,75
13	92,25	69,86	7,44	95	38	2,61
14	98,12	88	7,44	82	38	2,84
15	61	57	7,45	66	36	2,42
16	83,74	77,24	7,45	109	32	3,97
17	86	53	7,45	79,1	35	2,17
18	91	57	7,46	80,6	33	2,3
19	44	31	7,47	95	39	4,16
20	49	57	7,47	55	36	7,63
21	85	71	7,479	81,6	31	2,44
22	67,03	80,41	7,48	105	33	3,6
23	94	85,21	7,48	68	32	2,43
24	55	41	7,49	60	28	2,107
25	65	59	7,49	60	28	2,405
26	33	39	7,5	65	31	5,141
27	70	65	7,53	50	31	2,304
28	70	61	7,55	42	28	1,29
29	97	59	7,98	57	33	1,735

Πίνακας 17β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό pH. Περιγραφική Στατιστική

Mean	70,55207	62,19138	7,47769	74,58276	35,66207	2,905
SD	18,42258	16,63573	0,1012	20,45312	4,813998	1,475518
CV	26,11204	26,74926	1,353364	27,42339	13,49893	50,79237

Πίνακας 17γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό pH. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,742568	0,211567	-0,0418	-0,08965	-0,47228
FEV1		1	-0,08074	-0,05259	-0,06754	-0,30081
pH			1	-0,26664	-0,31508	-0,15093
PaO2				1	0,510009	0,383771
PaCO2					1	0,335073
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) σημαντικά ($p<0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.
3. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται με μικρότερη του συνήθους ($p<0,5$) στατιστική σημαντικότητα ($p<0,75$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1, τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

4. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η $PaCO_2$, αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την $PaCO_2$.
5. Η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO_2) στο αίμα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η PaO_2 τόσο μεγαλύτερη είναι η $PaCO_2$. Θεωρούμε ότι πιθανότατα αυτό να οφείλεται σε αντισταθμιστική αντίδραση του οργανισμού στην αλκάλωση, πιθανότατα με την προσφυγή σε μεταβολικούς (σε αντίθεση προς τους αναπνευστικούς) μηχανισμούς οξέωσης
6. Η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO_2) στο αίμα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η PaO_2 τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη αύξησης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.
7. Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) στο αίμα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η $PaCO_2$ τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη αύξησης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

Πίνακας 18α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή pO₂

	FVC	FEV1	pH	PaO ₂	PaCO ₂	CVRR
1	70	61	7,55	42	28	1,29
2	36	33	7,34	44	72	2,795
3	40	39	7,42	47	60	7,005
4	70	65	7,53	50	31	2,304
5	67,94	62,63	7,44	51	38	1,24
6	60,47	71,26	7,4	54	35	1,91
7	36	41	7,43	54	53	1,82
8	53	20	7,43	55	40	1,537
9	49	57	7,47	55	36	7,63
10	60	43	7,38	56	46	2,157
11	31	33	7,43	56	31	4,2
12	97	59	7,98	57	33	1,735
13	53,82	54,09	7,44	58	32	1,65
14	50,66	46,23	7,42	59	42	3,15
15	81	79	7,43	60	37	2,793
16	55	41	7,49	60	28	2,107
17	65	59	7,49	60	28	2,405
18	87	75	7,35	61	44	1,643
19	60	41	7,36	61	44	2,872
20	58,74	60,86	7,43	62	35	1,24
21	67,5	69,19	7,44	63	40,8	3,95
22	33	39	7,5	65	31	5,141
23	61	57	7,45	66	36	2,42
24	59,07	67	7,41	67	42	1,73
25	94	85,21	7,48	68	32	2,43
26	60	58	7,39	69	36	2,15
27	67,79	64,89	7,42	69	40	1,83
28	77,09	73,09	7,39	70	50	2,93

Πίνακας 18β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή p O2. Περιγραφική Στατιστική

Mean	60,75286	55,51607	7,453214	58,53571	39,31429	2,716571
SD	17,02099	15,76246	0,114732	7,426091	10,036	1,588141
CV	28,01677	28,39261	1,539358	12,68643	25,52761	58,46122

Πίνακας 18γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή p O2. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,768523	0,39979	0,294706	-0,30868	-0,42725
FEV1		1	0,086867	0,381402	-0,28883	-0,21983
pH			1	-0,10642	-0,40774	-0,07298
PaO2				1	-0,2543	-0,09856
PaCO2					1	0,195094
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με το pH του αίματος. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερο είναι το pH του αίματος. Τα αποτελέσματα αυτά αποκτά ιδιαίτερη αξία όταν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η ΧΑΠ αποτελεί νόσο των αεραγωγών και επομένως η συσχέτιση αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά για τον αποκλεισμό της συμμετοχής τυχόν συνυπάρχοντος εμφυσήματος (ή άλλης ασθένειας περιορισμού της επιφάνειας ανταλλαγής των αερίων στον πνεύμονα) ως τυχόν συνοσηρότητας.

3. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) σημαντικά ($p < 0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

4. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης

5. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την PaCO₂.

Πίνακας 19α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή p O₂

	FVC	FEV1	pH	PaO ₂	PaCO ₂	CVRR
1	67,76	62,14	7,43	71	37,4	1,25
2	65	41	7,434	71,6	41,4	2,69
3	50,66	46,23	7,4	72	30	4,21
4	79,26	64,7	7,43	73	40	3,2
5	88,33	95,39	7,43	73	40	2,17
6	38,73	31,6	7,36	74	45	2,34
7	51,28	37,95	7,41	74	47	2,43
8	79	56	7,39	75	37	1,2889
9	36	25	7,41	75	34	6,701
10	55,81	46,71	7,44	75	39	3,28
11	93,54	86,53	7,42	76	38	4,16
12	45,91	52,91	7,44	78	36	1,36
13	86	53	7,45	79,1	35	2,17
14	45,79	64,98	7,36	80	39	5,08
15	91	57	7,46	80,6	33	2,3
16	93,17	65,47	7,42	81	39	6,95
17	85	71	7,479	81,6	31	2,44
18	90	81,85	7,44	82	40	1,75
19	98,12	88	7,44	82	38	2,84
20	35	41	7,42	84	53	1,335
21	88,59	86,03	7,4	87	38	6,54
22	71,3	73,36	7,44	89	39	2,11
23	91,58	74	7,42	90	42	4,28
24	92,25	69,86	7,44	95	38	2,61
25	44	31	7,47	95	39	4,16
26	67,03	80,41	7,48	105	33	3,6
27	83,74	77,24	7,45	109	32	3,97
28	92	82	7,38	112	35	1,35
29	39	32	7,44	139	49	6,5

Πίνακας 19β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή p O ₂ . Περιγραφική Στατιστική						
Mean	70,51207	61,18483	7,427	84,78966	38,54483	3,2781
SD	21,38642	19,89411	0,030211	15,23038	5,176567	1,722986
CV	30,33015	32,51478	0,406775	17,96255	13,42999	52,5605

Πίνακας 19γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή p O ₂ . Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων						
	FVC	FEV1	pH	PaO ₂	PaCO ₂	CVRR
FVC	1	0,810918	0,220405	-0,01045	-0,38623	-0,1248
FEV1		1	0,118303	0,064397	-0,33209	-0,12116
pH			1	0,221328	-0,25623	-0,10471
PaO ₂				1	0,107206	0,273525
PaCO ₂					1	-0,02457
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά (p<0,5) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά (p<0,5) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση της FVC με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά (p<0,5) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης

Πίνακας 20α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή pCO₂

	FVC	FEV1	pH	PaO ₂	PaCO ₂	CVRR
1	70	61	7,55	42	28	1,29
2	55	41	7,49	60	28	2,107
3	65	59	7,49	60	28	2,405
4	50,66	46,23	7,4	72	30	4,21
5	70	65	7,53	50	31	2,304
6	31	33	7,43	56	31	4,2
7	33	39	7,5	65	31	5,141
8	85	71	7,479	81,6	31	2,44
9	53,82	54,09	7,44	58	32	1,65
10	94	85,21	7,48	68	32	2,43
11	83,74	77,24	7,45	109	32	3,97
12	97	59	7,98	57	33	1,735
13	91	57	7,46	80,6	33	2,3
14	67,03	80,41	7,48	105	33	3,6
15	36	25	7,41	75	34	6,701
16	60,47	71,26	7,4	54	35	1,91
17	58,74	60,86	7,43	62	35	1,24
18	86	53	7,45	79,1	35	2,17
19	92	82	7,38	112	35	1,35
20	49	57	7,47	55	36	7,63
21	61	57	7,45	66	36	2,42
22	60	58	7,39	69	36	2,15
23	45,91	52,91	7,44	78	36	1,36
24	81	79	7,43	60	37	2,793
25	79	56	7,39	75	37	1,2889
26	67,76	62,14	7,43	71	37,4	1,25
27	67,94	62,63	7,44	51	38	1,24
28	93,54	86,53	7,42	76	38	4,16

Πίνακας 20β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή pCO ₂ . Περιγραφική Στατιστική						
Mean	67,3075	60,41107	7,467464	69,54643	33,51429	2,765889
SD	19,07372	15,28528	0,108713	17,14207	3,042625	1,649038
CV	28,33817	25,30211	1,455824	24,64839	9,078591	59,62053

Πίνακας 20γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή pCO ₂ . Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων						
	FVC	FEV1	pH	PaO ₂	PaCO ₂	CVRR
FVC	1	0,74727	0,280482	0,329109	0,180562	-0,42424
FEV1		1	-0,01627	0,346393	0,276369	-0,30342
pH			1	-0,25828	-0,26621	-0,10055
PaO ₂				1	0,151204	0,069778
PaCO ₂					1	-0,06009
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά (p<0,5) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά (p<0,5) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FVC με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά (p<0,5) σημαντικά (p<0,5) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

4. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης

Πίνακας 21α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή pCO₂

	FVC	FEV1	pH	PaO ₂	PaCO ₂	CVRR
1	98,12	88	7,44	82	38	2,84
2	88,59	86,03	7,4	87	38	6,54
3	92,25	69,86	7,44	95	38	2,61
4	55,81	46,71	7,44	75	39	3,28
5	45,79	64,98	7,36	80	39	5,08
6	93,17	65,47	7,42	81	39	6,95
7	71,3	73,36	7,44	89	39	2,11
8	44	31	7,47	95	39	4,16
9	53	20	7,43	55	40	1,537
10	67,79	64,89	7,42	69	40	1,83
11	79,26	64,7	7,43	73	40	3,2
12	88,33	95,39	7,43	73	40	2,17
13	90	81,85	7,44	82	40	1,75
14	67,5	69,19	7,44	63	40,8	3,95
15	65	41	7,434	71,6	41,4	2,69
16	50,66	46,23	7,42	59	42	3,15
17	59,07	67	7,41	67	42	1,73
18	91,58	74	7,42	90	42	4,28
19	87	75	7,35	61	44	1,643
20	60	41	7,36	61	44	2,872
21	38,73	31,6	7,36	74	45	2,34
22	60	43	7,38	56	46	2,157
23	51,28	37,95	7,41	74	47	2,43
24	39	32	7,44	139	49	6,5
25	77,09	73,09	7,39	70	50	2,93
26	36	41	7,43	54	53	1,82
27	35	41	7,42	84	53	1,335
28	40	39	7,42	47	60	7,005
29	36	33	7,34	44	72	2,795

Πίνακας 21β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή pCO₂. Περιγραφική Στατιστική

Mean	64,18345	56,45862	7,413241	74,15862	44,14483	3,230483
SD	20,72253	20,45638	0,032608	18,48361	7,602612	1,68202
CV	32,28641	36,23251	0,439857	24,92443	17,22198	52,06715

Πίνακας 21γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή pCO₂. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων

	FVC	FEV1	pH	PaO ₂	PaCO ₂	CVRR
FVC	1	0,838914	0,174749	0,173465	-0,57528	0,018879
FEV1		1	0,095979	0,158778	-0,45971	0,01363
pH			1	0,424127	-0,42096	0,080871
PaO ₂				1	-0,37468	0,339827
PaCO ₂					1	0,02639
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά (p<0,5) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά (p<0,5) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση της FVC με διαδικασίες αλκάλωσης
3. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά (p<0,5) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης

4. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του οξυγόνου (P_{aO_2}) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μεγαλύτερη είναι η P_{aO_2} , αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την P_{aCO_2} .
5. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (P_{aCO_2}) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η P_{aCO_2} , αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την P_{aCO_2} .
6. Η μερική πίεση του οξυγόνου (P_{aO_2}) στο αίμα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (P_{aCO_2}) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η P_{aO_2} τόσο μικρότερη είναι η P_{aCO_2} , γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση της P_{aO_2} με διαδικασίες αλκάλωσης.
7. Η μερική πίεση του οξυγόνου (P_{aO_2}) στο αίμα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η P_{aO_2} τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη αύξησης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.

Πίνακας 22α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό CVRR

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
1	58,74	60,86	7,43	62	35	1,24
2	67,94	62,63	7,44	51	38	1,24
3	67,76	62,14	7,43	71	37,4	1,25
4	79	56	7,39	75	37	1,2889
5	70	61	7,55	42	28	1,29
6	35	41	7,42	84	53	1,335
7	92	82	7,38	112	35	1,35
8	45,91	52,91	7,44	78	36	1,36
9	53	20	7,43	55	40	1,537
10	87	75	7,35	61	44	1,643
11	53,82	54,09	7,44	58	32	1,65
12	59,07	67	7,41	67	42	1,73
13	97	59	7,98	57	33	1,735
14	90	81,85	7,44	82	40	1,75
15	36	41	7,43	54	53	1,82
16	67,79	64,89	7,42	69	40	1,83
17	60,47	71,26	7,4	54	35	1,91
18	55	41	7,49	60	28	2,107
19	71,3	73,36	7,44	89	39	2,11
20	60	58	7,39	69	36	2,15
21	60	43	7,38	56	46	2,157
22	86	53	7,45	79,1	35	2,17
23	88,33	95,39	7,43	73	40	2,17
24	91	57	7,46	80,6	33	2,3
25	70	65	7,53	50	31	2,304
26	38,73	31,6	7,36	74	45	2,34
27	65	59	7,49	60	28	2,405
28	61	57	7,45	66	36	2,42

Πίνακας 22β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό CVRR. Περιγραφική Στατιστική						
Mean	66,67357	58,785	7,451786	67,45357	37,69286	1,806854
SD	17,29912	15,83096	0,112877	14,60164	6,422526	0,40659
CV	25,94599	26,93027	1,51476	21,64694	17,03911	22,50265

Πίνακας 22γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό CVRR. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων						
	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,66658	0,329736	0,264152	-0,39359	0,045222
FEV1		1	0,000225	0,292236	-0,2126	-0,03169
pH			1	-0,2779	-0,369	0,014682
PaO2				1	0,168323	-0,03646
PaCO2					1	-0,11588
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με το pH του αίματος. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερο είναι το pH του αίματος. Τα αποτελέσματα αυτά αποκτά ιδιαίτερη αξία όταν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η ΧΑΠ αποτελεί νόσο των αεραγωγών και επομένως η συσχέτιση αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά για τον αποκλεισμό της συμμετοχής τυχόν συνυπάρχοντος εμφυσήματος (ή άλλης ασθένειας περιορισμού της επιφάνειας ανταλλαγής των αερίων στον πνεύμονα) ως τυχόν συνοσηρότητας.

3. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (P_{aCO_2}) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η P_{aCO_2} , γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση της FVC με διαδικασίες αλκάλωσης

4. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (P_{aCO_2}) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η P_{aCO_2} , αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την P_{aCO_2} .

Πίνακας 23α: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό CVRR

	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
1	94	85,21	7,48	68	32	2,43
2	51,28	37,95	7,41	74	47	2,43
3	85	71	7,479	81,6	31	2,44
4	92,25	69,86	7,44	95	38	2,61
5	65	41	7,434	71,6	41,4	2,69
6	81	79	7,43	60	37	2,793
7	36	33	7,34	44	72	2,795
8	98,12	88	7,44	82	38	2,84
9	60	41	7,36	61	44	2,872
10	77,09	73,09	7,39	70	50	2,93
11	50,66	46,23	7,42	59	42	3,15
12	79,26	64,7	7,43	73	40	3,2
13	55,81	46,71	7,44	75	39	3,28
14	67,03	80,41	7,48	105	33	3,6
15	67,5	69,19	7,44	63	40,8	3,95
16	83,74	77,24	7,45	109	32	3,97
17	93,54	86,53	7,42	76	38	4,16
18	44	31	7,47	95	39	4,16
19	31	33	7,43	56	31	4,2
20	50,66	46,23	7,4	72	30	4,21
21	91,58	74	7,42	90	42	4,28
22	45,79	64,98	7,36	80	39	5,08
23	33	39	7,5	65	31	5,141
24	39	32	7,44	139	49	6,5
25	88,59	86,03	7,4	87	38	6,54
26	36	25	7,41	75	34	6,701
27	93,17	65,47	7,42	81	39	6,95
28	40	39	7,42	47	60	7,005
29	49	57	7,47	55	36	7,63

Πίνακας 23β: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό CVRR. Περιγραφική Στατιστική						
Mean	64,79552	58,02862	7,428379	76,17931	40,11034	4,156448
SD	22,24491	20,24221	0,037293	19,78617	9,026245	1,610305
CV	34,33095	34,88314	0,50203	25,97315	22,50353	38,74232

Πίνακας 23γ: Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό CVRR. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων						
	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR
FVC	1	0,87774	0,146891	0,242811	-0,26369	-0,30734
FEV1		1	0,182262	0,191001	-0,32129	-0,20675
pH			1	0,284368	-0,58166	0,026098
PaO2				1	-0,25787	0,104682
PaCO2					1	-0,00266
CVRR						1

	p<0,05
	p<0,075

Παρατηρήσεις:

1. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Η υπολογιζόμενη από τον βιαίως εκπνεόμενο αέρα ζωτική χωρητικότητα συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) σημαντικά ($p<0,5$) με τον συντελεστή μεταβλητότητας του διαστήματος RR του ΗΚΓ (CVRR). Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.
3. Ο βιαίως εκπνεόμενο αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p<0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO2) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO2, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του FEV1 με διαδικασίες αλκάλωσης

4. Το pH του αίματος συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,5$) με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (P_aCO_2) στο αίμα. Ειδικότερα: όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η P_aCO_2 , αναμενόμενο σημείο της άμεσης διασύνδεσης του pH με την P_aCO_2 .

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στις περισσότερες (δηλαδή τις ήπιες) παρουσιάσεις της, η ΧΑΠ συνήθως θεωρείται ως μία κατά βάση καλοήθης νόσος. Στα περισσότερο προχωρημένα στάδια της ΧΑΠ, ωστόσο, η 5-ετής θνησιμότητα των ασθενών με ΧΑΠ έχει βρεθεί ότι κυμαίνεται από 40% έως 70% [62]. Οι τρεις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας στην περίπτωση της ΧΑΠ έχουν ταυτοποιηθεί ως:

1. Η ίδια η ΧΑΠ,
2. Ο καρκίνος του πνεύμονα, και
3. Οι επιπλοκές των τυχόν συνοδών καρδιοπαθειών.

Το σημαντικότερο από τα καρδιακά αίτια είναι η ισχαιμική καρδιοπάθεια και οι θανατηφόρες αρρυθμίες [82].

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν οι θανατηφόρες αρρυθμίες και σκοπός της ήταν η διερεύνηση των χαρακτηριστικών της ΧΑΠ που σχετίζονται με τους αρρυθμογόνους μηχανισμούς και, ενδεχομένως, προσδιορισμός τους¹³. Πράγματι, επί του παρόντος, υπάρχουν δύο διαφορετικές υποθέσεις που προσπαθούν να εξηγήσουν την παθοφυσιολογία των θανατηφόρων αρρυθμιών στην ΧΑΠ:

1. Η υπόθεση της ηλεκτροπάθειας, η οποία εμπλέκει την υποξαιμία, την υπερκαπνία και τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας ως τις τρεις κύριες επιπτώσεις της ΧΑΠ που σχετίζονται με την αρρυθμογένεση [98].
2. Η υπόθεση προτείνει της αυτόνομης νευροπάθειας ως της αρρυθμογόνου αιτίας [110].

Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να επικεντρωθεί στις λογικές και αναμενόμενες φυσιολογικές συνέπειες των δύο αυτών ανταγωνιστικών θεωριών, προκειμένου να διαπιστωθεί ποια από τις δύο υποθέσεις είναι η επικρατέστερη. Πράγματι, η λογική συνέπεια και των δύο θεωριών είναι ότι, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα των αντισταθμιστικών μηχανισμών της οξεοβασικής ισορροπίας, όλες της οι συνιστώσες,

¹³ Όπως αναφέρθηκε και στην Εισαγωγή: «Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ΧΑΠ και των καρδιακών αρρυθμιών και ειδικότερα των τυχόν επιπτώσεων και των σχέσεων που υφίστανται μεταξύ της ΧΑΠ και της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV ή heart rate variability)»

δηλαδή η PaO₂, η PaCO₂, το pH και η HCO₃ θα πρέπει να επηρεάζονται στην περίπτωση της ΧΑΠ. Έτσι:

1. Εφόσον ισχύει η υπόθεση της ηλεκτροπάθειας, θα πρέπει να αναμένουμε ότι παράγοντες που εξαρτώνται από το pH και την HCO₃, δηλαδή, στην περίπτωσή μας η PaCO₂ θα συσχετίζονται ισχυρά με την διασπορά είτε του QT (QTd), η οποία είναι ένας μη επεμβατικός δείκτης της ετερογένειας της κοιλιακής επαναπόλωσης, ή της έντασης της αρρυθμίας, όπως αυτή είναι δυνατόν να προσδιοριστεί μέσω της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV). Αντίθετα,
2. Εφόσον η αυτόνομη νευροπάθεια αποτελεί την αιτία της αρρυθμογένεσης της ΧΑΠ, θα περίμενε κανείς ότι μόνο εκείνες οι παράμετροι που επηρεάζουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα άμεσα και έντονα, δηλαδή η PaO₂, θα συσχετίζονται έντονα με το QTd ή την HRV.

Για να διακρίνουμε ποια από τις δύο υποθέσεις είναι σωστές, εξετάσαμε πώς οι κλασικοί δείκτες της ηλεκτροπάθειας, όπως τη PaO₂, τη PaCO₂, το pH και την HCO₃, συσχετίζονται με το QTd και την HRV - τουλάχιστον σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ. Ωστόσο, κυρίως λόγω τεχνικών δυσκολιών, η HCO₃ δεν ήταν δυνατόν να μετρηθεί παρά σε ένα μεγάλο μεν αλλά μερικό σύνολο των ασθενών μας. Παρ' όλα αυτά το σύνολο αυτό ήταν αντιπροσωπευτικό του όλου πληθυσμού. Καθώς λοιπόν η HCO₃ παρουσίαζε υψηλότατο βαθμό συσχέτισης με την PaCO₂ (σχεδόν μονάδα) θεωρήθηκε ότι ήταν δυνατόν να βασιστούμε στον έλεγχο της PaCO₂ για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής καθώς η προσθήκη μίας ακόμη μεταβλητής η οποία στην ουσία συνδιακυμαίνονταν πλήρως ($r = 0,902371381$, $p < 0,0001$ – βλέπε Πίνακες 5, 6.α και 6.β) με αυτήν δεν εξυπηρετούσε κανένα σκοπό.

Χαρακτηριστικά της Αυτόνομης (καρδιακής) Νευροπάθειας

Πριν προχωρήσουμε στην αιτιολόγηση του σκεπτικού μας για τις παραμέτρους που επηρεάζουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα στην περίπτωση της αυτόνομης νευροπάθειας, αξίζει να κάνουμε μία ανασκόπηση των χαρακτηριστικών της που μας οδηγούν στον ισχυρισμό ότι «εφόσον η αυτόνομη νευροπάθεια αποτελεί την αιτία της αρρυθμογένεσης της ΧΑΠ, θα περίμενε κανείς ότι μόνο εκείνες οι παράμετροι που επηρεάζουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα άμεσα και έντονα, δηλαδή η PaO₂, θα

συσχετίζονται έντονα με το QTd ή την HRV». Στο σημείο αυτό θα πρέπει να παρατηρήσουμε ότι ένα ιδιαίτερα μεγάλο μέρος των γνώσεων μας για την αυτόνομη καρδιακή νευροπάθεια προέρχεται από τη μελέτη ασθενών που πάσχουν από διαβητική νευροπάθεια. Επομένως, το σκεπτικό που αναπτύξαμε με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία ενέχει πάντα τον κίνδυνο να βασίζεται σε παράγοντες που δεν έχουν σχέση με την ΧΑΠ. Παρόλα αυτά, η νευροπάθεια δεν παύει να αντιπροσωπεύει μία ανεπάρκεια του περιφερικού νευρικού συστήματος και, επομένως, να υπόκειται στους γενικούς κανόνες της φυσιολογίας του νευρικού συστήματος.

Πράγματι, οι ανωμαλίες στα HRV αποτελούν πρώιμα ευρήματα της αυτόνομης καρδιακής νευροπάθειας. Ωστόσο, όπως υποδηλώνουν τα ευρήματα σε διαβητικούς ασθενείς με ανεπάρκεια του πνευμονογαστρικού ή ταχυκαρδία ηρεμίας και ο σταθερός καρδιακός ρυθμός της καρδιάς αποτελούν όψιμα χαρακτηριστικά ευρήματα της αυτόνομης καρδιακής νευροπάθειας [113, 114] με χαρακτηριστικό καρδιακό ρυθμό κατά την ανάπαυση τους 90 - 100 παλμούς ανά λεπτό (bpm) - ο οποίος περιστασιακά μπορεί να αυξηθεί ως τους 130 bpm. Επίσης, οι διαβητικοί ασθενείς στους οποίους οι βλάβες του παρασυμπαθητικού εμφανίζονται πριν εμφανιστούν αντίστοιχες βλάβες του συμπαθητικού παρουσιάζουν ταχύτερους ρυθμούς της καρδιακής λειτουργίας ενόσω βρίσκονται σε ηρεμία.

Είναι προφανές ότι και τα δύο χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν παραπάνω, δηλαδή ο αυξημένος καρδιακός ρυθμός και η συνάρτησή του από τις βλάβες του παρασυμπαθητικού συστήματος, συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι, ενόψει της καρδιακής νευροπάθειας, η λειτουργία της καρδιάς (και κυρίως του ενδογενούς νευρικού της συστήματος - βλέπε γενικό μέρος - και του ερεθισματογωγού της συστήματος) θα υπόκειται στις διακυμάνσεις του διαθέσιμου στο μυοκάρδιο, οξυγόνου.

Σε σχέση με αυτή τη θεώρηση, ακόμη μεγαλύτερο ενδιαφέρον, από φυσιολογική άποψη έχει το γεγονός ότι, με την εξέλιξη της καρδιακής νευροπάθειας, όταν το συμπαθητικό σύστημα έχει πλέον υποστεί και αυτό σημαντικές βλάβες και, επομένως, εμφανίζει μεγάλου ή σημαντικού βαθμού ανεπάρκεια, ο ρυθμός επιστρέφει προς τα κανονικά επίπεδα, αν και εξακολουθεί να παραμένει σε υψηλότερα από το φυσιολογικό επίπεδα. Ο τυχόν σταθερός καρδιακός ρυθμός, που δεν επηρεάζεται από τη μέτρια άσκηση, το στρες, ή τον ύπνο υποδηλώνει την

σχεδόν πλήρη καρδιακή απονεύρωση [35]) Για τους παραπάνω λόγους, ο καρδιακός ρυθμός δεν θεωρείται ότι μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο της αυτόνομης καρδιακής νευροπάθειας, ελλείψει άλλων σημείων, εκτός εάν είναι αυξημένος σε επίπεδα άνω των 100 bpm. Ωστόσο, καθώς η τοπική (ιστική) διαθεσιμότητα του οξυγόνου θεωρείται ότι είναι ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στην ικανότητα των νευρώνων (ιδιαίτερα των εμμύελων ινών) να άγουν ερεθίσματα κατά μήκος του νευράξονα τους, είναι φανερό ότι η PaO₂ δεν μπορεί να αποκλειστεί ως παράγοντας που επηρεάζει τις διακυμάνσεις του καρδιακού ρυθμού¹⁴.

Επιπλέον υποστήριξη στην παραπάνω θέση προέρχεται από την έλλειψη ανοχής στην άσκηση που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με αυτόνομη καρδιακή νευροπάθεια. Παρατηρούμε δηλαδή ότι η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος μειώνει την ανοχή στην άσκηση [117], μειώνει την απόκριση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης [64] και αμβλύνει την αύξηση της καρδιακής παροχής ως απάντηση στην άσκηση [6, 118]. Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς με αυτόνομη καρδιακή νευροπάθεια χρειάζεται να βασίζονται στο αίσθημα της επιβάρυνσης που έχουν για την ένταση της άσκησής τους και όχι στον καρδιακό τους ρυθμό, προκειμένου να αποφεύγουν επικίνδυνα επίπεδα έντασης κατά την άσκηση [24]. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να τονιστεί ότι, επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις που να επιβάλλουν το ΗΚΓραφικό τεστ κοπώσεως ως έλεγχο ρουτίνας για τον έλεγχο ασυμπτωματικών (κυρίως διαβητικών) ασθενών με αυτόνομη καρδιακή νευροπάθεια. Πάντως, στη διεθνή βιβλιογραφία έχει εμφανιστεί η τάση να γίνονται απεικονιστικές (π.χ., με θάλιο) δοκιμασίες στρες για τον εντοπισμό διαβητικών ασθενών με προκλινική στεφανιαία νόσο, ιδιαίτερα αν αυτοί ανήκουν σε ομάδες με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, και συνοδά νοσήματα όπως τη μακροχρόνια ασθένεια, την αυτόνομη καρδιακή νευροπάθεια, τις πολλαπλές και χρόνιες νεφρικές βλάβες, τις ανωμαλίες στο ΗΚΓ ηρεμίας και την περιφερική αρτηριοπάθεια [4].

¹⁴ Το σκεπτικό αυτό χρειάζεται περαιτέρω επεξήγηση: Η PaO₂, είναι μία γενική παράμετρος (αφορά όλον τον οργανισμό) που η τιμή της είναι ανεξάρτητη από το σημείο όπου μετράται και μεταβάλλεται πολύ αργά σε σχέση με τη διάρκεια του διαστήματος RR για να το επηρεάσει άμεσα. Ωστόσο, η διακύμανσή της όσον αφορά στην ιστική της κατανομή δεν παύει να επηρεάζει την τοπική διαθεσιμότητα του οξυγόνου παρά το γεγονός ότι η γενική της τιμή (για το σύνολο του οργανισμού) παραμένει σταθερή. Π.χ., αν ελαττώσουμε την κυκλοφορία του αίματος προς ένα άκρο (π.χ., τον βραχίονα) η PaO₂ των ιστών του άκρου θα ελαττωθεί ενώ η συνολική PaO₂ του οργανισμού θα παραμείνει σταθερή ή ακόμη και θα αυξηθεί! Όμως, όπως όλα τα μεγέθη που παρουσιάζουν στατιστική διακύμανση, έτσι και η ιστική διαθεσιμότητα του οξυγόνου θα παρουσιάζει μεγαλύτερη διακύμανση (σε σχέση με το μέγεθος της μέσης PaO₂ – δηλαδή θα παρουσιάζει μεγαλύτερο συντελεστή μεταβλητότητας)

Αξιολόγηση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού

Όσον αφορά στις μεταβολές και, ειδικότερα, στην μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, αυτές μπορεί να αξιολογηθούν με διάφορες μεθόδους. Η απλούστερη από τις μεθόδους αυτές είναι μέσω του ΗΚΓραφήματος, δηλαδή της διαχρονικής καταγραφής της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς. Το ΗΚΓ μας επιτρέπει να καταγράψουμε και να αξιολογήσουμε είτε το ρυθμό της καρδιάς σε οποιοδήποτε χρονική στιγμή ή τα διαστήματα μεταξύ των διαδοχικών κανονικών συμπλεγμάτων QRS. Έτσι, σύμφωνα με την αναφορά στο ΗΚΓ που έγινε στην εισαγωγή, με την συνεχή καταγραφή του ΗΚΓραφήματος μπορούν να ανιχνευτούν και προσδιοριστούν τα ονομαζόμενα «από-κανονικό-σε-κανονικό» («normal-to-normal» ή NN) χρονικά διαστήματα (δηλαδή όλα τα διαστήματα μεταξύ δύο παρακείμενων συγκροτημάτων QRS που προκαλούνται από εκπολώσεις του φλεβοκομβου), δηλαδή ο στιγμιαίος καρδιακός ρυθμός. Αυτό ισχύει καθώς ο στιγμιαίος καρδιακός ρυθμός ορίζεται ως το αντίστροφο του διαστήματος NN¹⁵.

Σύμφωνα με την Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology [113, 114] οι απλούστερες μεταβλητές στο πεδίο του χρόνου που μπορούν να υπολογιστούν περιλαμβάνουν το μέσο διάστημα NN, τη μέση καρδιακή συχνότητα, τη διαφορά μεταξύ του μακρύτερου και του βραχύτερου διαστήματος NN, τη διαφορά μεταξύ του νυκτερινού και του ημερήσιου καρδιακού ρυθμού, κλπ.

Διάφορες άλλες μετρήσεις στο πεδίο του χρόνου που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αποτελούν παραλλαγές του προσδιορισμού της στιγμιαίας καρδιακής συχνότητας όπως, π.χ., δευτερευόντως ως προς την αναπνοή, τη στάση του σώματος, το χειρισμό Valsalva, ή δευτερογενώς ως προς την έγχυση φαινυλεφρίνης. Οι διαφορές αυτές μπορούν να περιγραφούν είτε ως διαφορές στον καρδιακό ρυθμό ή ως διαφορές στο μήκος του καρδιακού κύκλου.

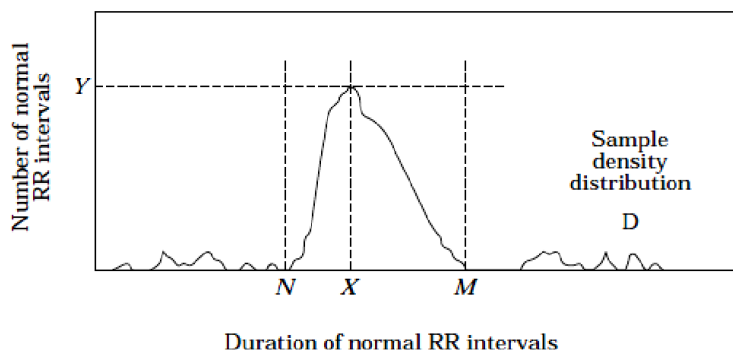
Η ποικιλία των διαφόρων τρόπων προσδιορισμού της HRV στο πεδίο του χρόνου, συνοψίζεται στον Πίνακα 24. Δεδομένου ότι πολλοί από τους τρόπους αυτούς συσχετίζονται στενά μεταξύ τους η Task Force of The European Society of

¹⁵ Σημειώνεται ότι το διάστημα NN συμπίπτει με το διάστημα RR, εφόσον τα σχετικά QRS προέρχονται ή, καλύτερα, πυροδοτούνται από φυσιολογική φλεβοκομβική λειτουργία.

Cardiology και η The North American Society of Pacing and Electrophysiology [113] συνιστά τους παρακάτω τέσσερις παράγοντες για την αξιολόγηση της HRV στο πεδίο του χρόνου:

1. Την SDNN (εκτίμηση της συνολικής HRV)
2. Τον τριγωνικό δείκτη HRV (που αποτελεί εκτίμηση της συνολικής HRV)¹⁶.
3. Την SDANN (δηλαδή την εκτίμηση των μακροχρόνιων χαρακτηριστικών της HRV), και
4. Την rMSSD (δηλαδή την εκτίμηση των βραχυπρόθεσμων χαρακτηριστικών της HRV).

¹⁶ Η τριγωνική παρεμβολή του ιστογράμματος του διαστήματος NN (TINN) είναι το μέγεθος της γραμμής της βάσης της κατανομής (που μετράται επί του άξονα των τετμημένων) ως βάση ενός τριγώνου (βλέπε σχήμα). Το τρίγωνο αυτό προσεγγίζει την κατανομή του ιστογράμματος του διαστήματος NN, καθώς συνήθως χρησιμοποιείται η μέθοδος των ελάχιστων τετραγώνων για να βρεθεί το πλέον κατάλληλο τέτοιο τρίγωνο. Για να βρεθεί η κατάλληλη μορφή του ιστογράμματος του διαστήματος NN, προσδιορίζεται η κατανομή της πυκνότητας του δείγματος D. Η κατανομή αυτή τοποθετεί τον αριθμό των ίδιας διάρκειας διαστημάτων στην αντίστοιχη τιμή του άξονα των τετμημένων ο οποίος έχει κατεύθυνση προς την αυξανόμενη διάρκεια των διαστημάτων NN. Το μήκος X του πλέον συχνού διαστήματος NN αποδείχθηκε ότι είναι το $Y = D(X)$, δηλαδή το μέγιστο της κατανομής πυκνότητας του δείγματος, που ορίζεται ως ο τριγωνικός δείκτης D. Η HRV είναι η τιμή που λαμβάνεται από τη διαίρεση της περιοχής του ολοκληρώματος η κατανομή της πυκνότητας του δείγματος D με το μέγιστο Y.



Κατά την κατασκευή της κατανομής D με διακριτή κλίμακα στον οριζόντιο άξονα (άξονα των τετμημένων), η τιμή λαμβάνεται σύμφωνα με τον τύπο

$$\text{δείκτης HRV} = (\text{συνολικός αριθμός όλων των διαστημάτων NN}) / Y.$$

Για τον υπολογισμό του μέτρου TINN, οι τιμές N και M καθορίζονται από τον άξονα του χρόνου και μια πολυδιάστατη γραμμική εξίσωση q που υπακούει στη συνθήκη $q(t) = 0$ για $t \leq N$ και $t \geq M$ και $Q(x) = Y$, έτσι ώστε το ολοκλήρωμα

$$\int_0^{+\infty} (D(t) - q(t))^2 dt$$

να είναι το ελάχιστο μεταξύ όλων των επιλογών όλων των τιμών N και M. Η τιμή της TINN εκφράζεται σε ms και δίνεται από τον τύπο $TINN = M - N$

Σύμφωνα με την Task Force of The European Society of Cardiology και The North American Society of Pacing and Electrophysiology [113] η μέθοδος που θα επιλεγεί πρέπει να αντιστοιχεί στο σκοπό της κάθε μελέτης. Οι μέθοδοι που θα μπορούσαν να προταθούν για κλινική πρακτική συνοψίζονται παρακάτω, αν και θα πρέπει να σημειωθεί κατά την αξιολόγηση της HRV ότι η πρόταση βασίζεται στα αποτελέσματα κλινικών μελετών ή / και δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν οι επιζώντες οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επίσης, θα πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιούν άμεσες μετρήσεις των διαστημάτων NN ή τον στιγμιαίο καρδιακό ρυθμό, από εκείνες που χρησιμοποιούν τις διαφορές μεταξύ των διαστημάτων NN. Για πρακτικούς λόγους, όπως η χρήση πρωτογενών ΗΚΓραφημάτων για την άντληση των στοιχείων μας – αντί αυτοματοποιημένων μεθόδων λήψης (που, έτσι και αλλιώς δεν ήταν διαθέσιμες) - θεωρήσαμε σκόπιμο να χρησιμοποιήσουμε μετρήσεις στο πεδίο του χρόνου και επικεντρωθήκαμε σε εκείνες που εκφράζουν τη συνολική HRV, και προέρχονται από καταγραφές σημαντικής διάρκειας.

Με βάση τα προαναφερθέντα, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η ελάττωση της HRV αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας και πρόκλησης αρρυθμιών ανεξάρτητα από τους όποιους άλλους παράγοντες κινδύνου που υπάρχουν.

Πίνακας 24: Ποικιλία των διαφόρων τρόπων προσδιορισμού της HRV στο πεδίο του χρόνου.	
Time domain variable	Approximate frequency domain correlate
SDNN	Total power
HRV triangular index	Total power
TINN	Total power
SDANN	ULF
SDNN index	Mean of 5 min total power
RMSSD	HF
SDDSD	HF
NN50 count	HF
pNN50	HF
Differential index	HF
Logarithmic index	HF

Παρά το γεγονός ότι η HRV που υπολογίζεται από 24ωρες καταγραφές του ΗΚΓραφήματος αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα αξιολόγησης του κινδύνου, θεωρείται πως και οι βραχυπρόθεσμες καταγραφές παρέχουν αξιόπιστες προγνωστικές πληροφορίες. Μάλιστα, στην κλινική πρακτική, καταφεύγουμε σε βραχυπρόθεσμες καταγραφές για την αποτύπωση της HRV που χρησιμοποιείται κατά την αρχική διαλογή όλων των επιζώντων μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Μέχρι σήμερα δεν έχει αναγνωριστεί κάποια μέθοδος αποτύπωσης της HRV η οποία παρέχει καλύτερες προγνωστικές πληροφορίες από ό, τι οι μέθοδοι εκτίμησης της συνολικής HRV στο πεδίου του χρόνου (π.χ. η διακύμανση/τυπική απόκλιση του διαστήματος NN ή SDNN και ο τριγωνικός δείκτης της HRV). Παρόλα αυτά η διαγνωστική αξία της HRV μόνο είναι μέτρια, αν και είναι μεγαλύτερη από εκείνη οποιουδήποτε άλλου, αναγνωρισμένου μέχρι σήμερα, παράγοντα κινδύνου.

Πράγματι, σύμφωνα με την Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology [113, 114] για τη βελτίωση της προγνωστικής της αξίας, η HRV μπορεί να συνδυαστεί με άλλους παράγοντες. Ωστόσο, καθώς εξακολουθεί να μην υπάρχει συμφωνία (και, εν πολλοίς να εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική άγνοια σχετικά με το βέλτιστο σύνολο των παραγόντων κινδύνου που μπορούν να συμβάλλουν στην βελτίωση της προγνωστικής αξίας της HRV, θεωρούμε ότι η παρούσα εργασία μπορεί να συμβάλει προς τον σκοπό αυτό.

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Καρδιαγγειακές παθήσεις

Όπως εν μέρει αναφέρθηκε προηγουμένως, η ΧΑΠ είναι εκδήλωση της μη αναστρέψιμης στένωσης των αεραγωγών που συνοδεύεται από συμπτώματα, όπως είναι ο χρόνιος βήχας, ο συριγμός (κατεξοχήν σημείο τοπικών αποφράξεων των αεραγωγών), η απόχρεμψη (σημείο φλεγμονώδους διεργασίας) και η δύσπνοια (σημείο και αυτό περιορισμού της ροής κατά μήκος του δέντρου των αεροφόρων οδών λόγω απόφραξης των αεραγωγών) [90]. Τα τελευταία 30 χρόνια η γενική εντύπωση ήταν (και εξακολουθεί να είναι) ότι οι ασθενείς (και ειδικά οι γηριατρικοί ασθενείς) με ΧΑΠ διατρέχουν αυξημένο και ειδικό κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων [73] καθώς είναι εμφανές ότι η ΧΑΠ αυξάνει τον κίνδυνο συνοσηρότητας

με καρδιαγγειακή νόσο κατά περίπου δύο έως τρεις φορές. Παράλληλα διαφαίνεται ότι η χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με ΧΑΠ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών βλαβών [106], ενώ εκτός από την ισχαιμική καρδιοπάθεια, διάφορες υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες αλλά και σημαντικές διαταραχές της αγωγιμότητας συνοδεύουν συχνά τη ΧΑΠ [50, 103].

Πολλοί είναι οι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανοί παράγοντες πρόκλησης των που επισυμβαίνουν σε ασθενείς με ΧΑΠ ή σχετίζονται με αυτήν. Η υπόθεση περί ηλεκτροπάθειας προτείνει ότι η υποξαιμία, η υπερκαπνία και οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας αποτελούν τους παράγοντες πρόκλησης των καρδιακών αρρυθμιών [66]. Το σχετικό σκεπτικό είναι ότι η υποξαιμία, η υπερκαπνία και οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας αυξάνουν την ηλεκτρική ετερογένεια του μυοκαρδιακού ιστού του κοιλιακού τοιχώματος με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η ανάπτυξη των δυνητικά θανατηφόρων επεισοδίων επανεισόδου των μυοκαρδιακών ηλεκτρικών ρευμάτων κατά τις αρρυθμίες [8].

Ένας από τους στόχους της παρούσας μελέτης ήταν και ο «πληθυσμιακός», μη επεμβατικός, έλεγχος της υπόθεσης της ηλεκτροπάθειας σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η προσέγγισή μας ήταν να εξετάσουμε εάν και πως η PaO_2 , η $PaCO_2$, το pH και η HCO_3 συσχετίζονται με το QTd σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ καθώς, όπως ήδη αναφέρθηκε, το QTd θεωρείται ως ένας κατ' εξοχήν μη επεμβατικός ΗΚΓγραφικός δείκτης της ετερογένειας της κοιλιακής επαναπόλωσης ο οποίος έχει προταθεί ως προγνωστικός δείκτης για την αύξηση νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ένα σημαντικό αριθμό τόσο καρδιαγγειακών, όσο και μη καρδιαγγειακών παθήσεων [93]. Πράγματι, τουλάχιστον θεωρητικά, η κυτταρική ετερογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης οφείλεται στην παρουσία ειδικών κυττάρων, των κυττάρων M (M cells)¹⁷, τα οποία χαρακτηρίζονται από παρατεταμένο δυναμικό δράσης σε σύγκριση

¹⁷ Τα κύτταρα M (M cells), ανακαλύφθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1990, και ονομάστηκαν έτσι προς τιμήν (και στη μνήμη του καθηγητή Gordon K. Moë). Χαρακτηρίζονται από τη ικανότητά τους να παρατείνουν το δυναμικό δράσης τους περισσότερο από αυτό των υπολοίπων κυττάρων του φυσιολογικού μυοκαρδίου (τόσο του επικαρδίου όσο και του ενδοκαρδίου) ως απάντηση στις επιβραδύνσεις του καρδιακού ρυθμού ή της έκθεσης του μυοκαρδίου σε παράγοντες που παρατείνουν την φάση εκπόλωσης του δυναμικού δράσης.

Η έκταση και η ένταση (δηλαδή το μέγεθος) της διατοιχωματικής διασποράς της επαναπόλωσης (transmural dispersion of repolarization ή TDR) πιστεύεται ότι οφείλεται στις εγγενείς διαφορές στη διάρκεια του δυναμικού δράσης (action potential duration ή APD) των τριών κύριων τύπων που

με τα υπόλοιπα κύτταρα του κοιλιακού μυοκαρδίου [105]. Πράγματι, παρά το ότι τα κύτταρα M δεν διαφέρουν ιστολογικά από τα υπόλοιπα κύτταρα του μυοκαρδίου, έχουν ωστόσο διακριτά ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά και φαρμακολογικό προφίλ [105].

Στην παρούσα μελέτη, καταρχήν διερευνήσαμε τη χρησιμότητα του QTd ως δείκτη της ηλεκτροφυσιολογικής απόκρισης των μυοκαρδιακών κυττάρων στην υποξαιμία, στην υπερκαπνία και στις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Το σκεπτικό μας ήταν ότι εάν η υπόθεση της ηλεκτροπάθειας ευσταθούσε, θα περιμέναμε να υπάρχει υψηλή συσχέτιση μεταξύ QTd και του pH ή της HCO₃. Ωστόσο, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση (βλέπε Πίνακα 6 α & β) που να υποδηλώνει ότι η υπόθεση της ηλεκτροπάθειας είναι σωστή. Έτσι, σχετικά νωρίς κατά τη διάρκεια της μελέτης μας εγκαταλείψαμε την θεώρηση της ηλεκτροπάθειας και επικεντρωθήκαμε στην υπόθεση της νευροπάθειας, διερευνώντας παράλληλα όλες τις πιθανές συσχετίσεις που θα μας επέτρεπαν να διατυπώσουμε συγκεκριμένες παρατηρήσεις σχετικά με τα φαινόμενα που τη συνοδεύουν στους ασθενείς με ΧΑΠ. Για τη διερεύνηση αυτή ακολουθήσαμε ευρετικές μεθόδους οι οποίες συμπλήρωσαν (και στη συνέχεια κατεύθυναν) τη στατιστική μεθοδολογία που, καταρχήν, ακολουθήσαμε.

Η αυτόνομη νευροπάθεια είναι ο δεύτερος αρρυθμογόνος μηχανισμός που έχει προταθεί ότι χαρακτηρίζει την ΧΑΠ. Πράγματι, η χρόνια υποξαιμία είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην παθοφυσιολογία της αυτόνομης νευροπάθειας και έχει θεωρηθεί ότι είναι η υποκείμενη αιτία της σχετιζόμενης με την ΧΑΠ αυτόνομης νευροπάθειας [109]. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και στα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου [23]. Πρόσθετα

περιλαμβάνει το μυοκάρδιο των κοιλιών αλλά και στον βαθμό που αποσβένονται οι διαφορές αυτές (καθώς το μυοκάρδιο αποτελεί λειτουργικό συγκύτιο, δηλαδή όλα του τα κύτταρα επικοινωνούν ηλεκτρικά μεταξύ τους με άλλοτε άλλο μήκος διόδου διέλευσης των διακυτταρικών ηλεκτρικών ρευμάτων) από τα συνοδά ηλεκτροτονικά φαινόμενα. Έχει προταθεί ότι η TDR αποτελεί τη βάση της μορφολογίας του φυσιολογικού ΗΚΓ γραφικού επάρματος T καθώς και, όταν είναι εξαιρετικά έντονη, ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη των καρδιακών αρρυθμιών. Η TDR οφείλεται σε μεγάλο μέρος στην παρουσία των κυττάρων M μεταξύ των ενδοκαρδιακών και επικαρδιακών στιβάδων του μυοκαρδίου. Παράλληλα, η αυξημένη ιστική αντίσταση του εν τω βάθει υπενδοκαρδίου (η οποία οφείλεται α) στην απότομη μεταβολή του προσανατολισμού του επιμήκους άξονα των μυοκαρδιακών κυττάρων, β) στη μειωμένη έκφραση της συνδετικής 43 (Cx43) και γ) στην αυξημένη πυκνότητα του κολλαγόνου), συμβάλλει στην έκφραση των ετερογενειών της επαναπόλωσης κατά μήκος του κοιλιακού τοιχώματος, περιορίζοντας το βαθμό της ηλεκτροτονικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των μυοκαρδιακών στιβάδων. Έτσι, ο βαθμός ηλεκτροτονικής ζεύξης, μαζί με τις υπόλοιπες (εγγενείς) διαφορές στις APD, καθορίζουν το βαθμό κατά τον οποίο εκφράζεται η TDR, τις επιπτώσεις που έχει στην αρρυθμογένεση αλλά και τη μορφολογία του επάρματος T.

αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αυτόνομης νευροπάθειας προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς με αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια (Vinik AI και συν., 2003, [27]), ενώ υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι, σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, η υποξαιμία συνδέεται με διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία μπορεί εν μέρει να αντιστραφεί με χορήγηση οξυγόνου [99]. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ, αυτοί που παρουσιάζουν με αυτόνομη νευροπάθεια βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου [23].

Η HRV έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης λειτουργίας (και λειτουργικότητας) του αυτόνομου νευρικού συστήματος καθώς αποτυπώνει τη μεταβολή του χρονικού διαστήματος μεταξύ ενός καρδιακού παλμού και του επόμενου η οποία κατ' εξοχήν οφείλεται στην συνεχή μεταβολή του τόνου του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος, όπως π.χ., είναι εμφανές κατά την εισπνοή (επιτάχυνση) ή κατά την εκπνοή (επιβράδυνση). Σήμερα, σχεδόν μετά από ένα τρίτο του αιώνα κλινικής έρευνας έχει αποδειχτεί ότι τα υψηλά επίπεδα της HRV συμβαδίζουν με χαμηλά επίπεδα πάσης φύσεως στρες [20, 95, 101], σε αντίθεση με τα χαμηλά επίπεδα HRV. Η HRV έχει επίσης ερευνηθεί ως παράγοντας της καλής φυσικής κατάστασης. Έτσι, σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2000 από το American Heart Association καταδείχθηκε ότι η χαμηλή HRV συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με καρδιακή νόσο και στους ηλικιωμένους ενώ επίσης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στο γενικό πληθυσμό [27]. Η χαμηλή HRV έχει επίσης συσχετισθεί με άλλες νοσηρές καταστάσεις, όπως η υπέρταση [121], ο διαβήτης [3] και, φυσικά, η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος [108]

Η ελαττωμένη HRV έχει έτσι χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μειωμένης παρασυμπαθητικής δραστηριότητας (τόνου) ενώ ο κυριότερος λόγος που υπάρχει τόσο μεγάλο ενδιαφέρον για τη μέτρηση της HRV οφείλεται στην ικανότητα (και δυνατότητά) της να προβλέψει την επιβίωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (για την ακρίβεια η μειωμένη HRV αποτελεί «πρόβλεψη» αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου) [10, 22, 67]. Το μεγάλο ενδιαφέρον για τη μέτρηση της HRV επίσης οφείλεται στο ότι η ελάττωσή της αποτελεί προγνωστικό δείκτη μελλοντικών θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών [111].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας, χρησιμοποιήσαμε τον CVRR (ως καλύτερο δείκτη της HRV και, επομένως, της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Εξετάσαμε όλες τις πιθανότητες συσχετίσεων των PaO₂, PaCO₂, pH και HCO₃ με τον CVRR σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ. Βρήκαμε ότι CVRR συσχετίζεται με την PaO₂. Ως εκ τούτου, μπορεί να υποθεθεί ότι η υποξαιμία (μείωση της PaO₂) οδηγεί σε μείωση του CVRR, ο οποίος, με τη σειρά του, έχει έντονα συνδεθεί με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως είδαμε παραπάνω, είναι ένας πιθανός μηχανισμός του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

Από τη μελέτη μας επίσης προκύπτει μία σειρά συνοδών συμπερασμάτων τα οποία έχουν σχολιαστεί εκτενώς στους πίνακες 10 έως 23 και τα οποία συνοψίζονται στα Πλαίσια 1 και 2. Τα συμπεράσματα αυτά επιτρέπουν την καλύτερη παθοφυσιολογική αντιμετώπιση τυχόν διαγνωστικών προβλημάτων σε ότι αφορά τη συνοσηρότητα της ΧΑΠ με τις καρδιοπάθειες και τη αλληλεπίδραση των δύο αυτών νοσολογικών οντοτήτων.

Πλαίσιο 1: Χαρακτηριστικά ομάδων ασθενών με υψηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FVC

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1.
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂.
3. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂.
4. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
5. Όσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂ τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή FEV1

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂
3. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερο είναι το pH.
4. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα.
5. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
6. Όσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂ τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό pH

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR.
3. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1, τόσο μικρότερος είναι ο CVRR, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.
4. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
5. Όσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂ τόσο μεγαλύτερη είναι η PaCO₂.
6. Όσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂ τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR.
7. Όσο μεγαλύτερη είναι η PaCO₂ τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή p O₂

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1.
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
3. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλή pCO₂

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
3. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
4. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂.
5. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
6. Όσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂ τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
7. Όσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂ τόσο μεγαλύτερος είναι ο CVRR.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Υψηλό CVRR

1. όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR.
3. όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
4. όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.

Πλαίσιο 2: Χαρακτηριστικά ομάδων ασθενών με χαμηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FVC

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
3. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR.
4. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
5. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή FEV1

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
3. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR.
4. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
5. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό pH

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂.
3. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα.
4. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μικρότερη είναι η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα.
5. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH, τόσο μικρότερη είναι η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αίμα.
6. Όσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂ τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή pO₂

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερο είναι το pH του αίματος.
3. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR.
4. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂.
5. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλή pCO₂

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂.
3. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερος είναι ο CVRR.

4. Όσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1 τόσο μεγαλύτερη είναι η PaO₂.

Ομάδα ασθενών (και των δύο φύλων) με Χαμηλό CVRR

1. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερος είναι ο FEV1
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μεγαλύτερο είναι το pH του αίματος.
3. Όσο μεγαλύτερη είναι η FVC τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.
4. Όσο μεγαλύτερο είναι το pH τόσο μικρότερη είναι η PaCO₂.

Οι ομοιότητες και οι διαφορές μεταξύ των δύο Πλαισίων 1 και 2 (που αποτελούν και αποτέλεσμα της ευρετικής ανάλυσης που χρησιμοποιήσαμε) συνοψίζονται παραστατικά στους Πίνακες 25 α και 25 β, όπου με πράσινο χρώμα σημειώνονται οι ομοιότητες (κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων ασθενών με χαμηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών και των ομάδων ασθενών με υψηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών) ενώ με γαλάζιο οι διαφορές. Οι αριθμοί που αναφέρονται στο κάθε πράσινο κελί στον Πίνακα 25 α αφορούν στον αριθμό των συμφωνιών μεταξύ των ομοιοτήτων των συγκρινόμενων ομάδων ενώ εκείνοι που αναφέρονται στο κάθε γαλάζιο κελί στον Πίνακα 25 β αφορούν στον αριθμό των συμφωνιών μεταξύ των διαφορών των συγκρινόμενων ομάδων. Τα αθροίσματα στην κάθε περίπτωση (τελευταία γραμμή και των δύο πινάκων), αφορούν, στην μεν περίπτωση του Πίνακα 25 α στον αριθμό των περιπτώσεων παρόμοιας συμπεριφοράς του κάθε επιμέρους δείκτη ανάμεσα στις ομάδες που εξετάστηκαν, ενώ στην περίπτωση του Πίνακα 25 β στον αριθμό των περιπτώσεων διαφορετικής συμπεριφοράς του κάθε επιμέρους δείκτη ανάμεσα στις ομάδες που εξετάστηκαν. Ο κλινικός ιατρός, επομένως, μπορεί να γνωρίζει με αυτόν τον τρόπο εάν ο δείκτης που εξετάζει συμπεριφέρεται σχετικά ομοιογενώς (και σε ποιο βαθμό) στις διάφορες υποομάδες που αποτελούν τους πληθυσμούς που εξετάστηκαν. Π.χ., η FEV₁, και η PaCO₂ στον Πίνακα 25 α συμπεριφέρονται με τον ίδιο τρόπο τόσο στους ασθενείς που εμφανίζουν υψηλές τιμές για τους δείκτες αυτούς όσο και σε εκείνους που εμφανίζουν χαμηλές τιμές. Αντίθετα η PaO₂, PaCO₂ και CVRR συμπεριφέρονται διαφορετικά στις διάφορες υποομάδες των ίδιων πληθυσμών (Πίνακας 25 β)

Πίνακας 25 α: Ομοιότητες μεταξύ των ομάδων ασθενών με χαμηλές τιμές και των ομάδων ασθενών με υψηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών							
	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR	Total
FVC		6		1			7
FEV1					1		1
pH					4		4
PaO2					1		1
PaCO2							
Total		6		1	6		13
Πίνακας 25 β: Διαφορές μεταξύ των ομάδων ασθενών με χαμηλές τιμές και των ομάδων ασθενών με υψηλές τιμές των υπό μελέτη δεικτών							
	FVC	FEV1	pH	PaO2	PaCO2	CVRR	Total
FVC			3	4	5	6	18
FEV1			1	6	5	1	13
pH				2	2		4
PaO2					1	4	5
PaCO2						1	1
Total			4	12	13	12	41

Τελικά, τα αποτελέσματά μας αποκλείουν την υπόθεση της ηλεκτροπάθειας και υποστηρίζουν την αυτόνομη νευροπάθεια ως τον πλέον πιθανό μηχανισμό υποκίνησης αρρυθμιών στην υποξαιμία που προκαλείται από την ΧΑΠ και αναδεικνύουν την σημασία της διατήρησης υψηλών επιπέδων PaO2 κατά τις εξάρσεις της ΧΑΠ. Σε σχέση με αυτό το συμπέρασμα έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον (και υποστηρίζει τα συμπεράσματά μας) το γεγονός ότι η υποξαιμία λόγω παραμονής σε μεγάλο υψόμετρο επηρεάζει το αυτόνομο νευρικό σύστημα [94, 102] αλλά και έχει άμεση επίδραση επί του CVRR.

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

ΔΙΑΜΑΝΤΗΣ Μ ΓΚΟΛΙΔΑΚΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Οι καρδιοπνευμονικές διαταραχές συνυπάρχουν με, και συνεισφέρουν, στη νοσηρότητα και θνητότητα της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) καθώς διάφορες νοσηρότητες έχουν τους ίδιους ή παρόμοιους αιτιολογικούς παράγοντες – αλλά και εμφανίζουν παρόμοιες παθοφυσιολογικές εξελίξεις - με την ΧΑΠ όπως, π.χ., η καρδιακή ανεπάρκεια και, ιδίως, το κάπνισμα. Παραδείγματα νοσηρότητας και θνητότητας της ΧΑΠ που επιπλέκονται από συνοσηρότητες είναι η συμφορητική καρδιοπάθεια και οι καρδιακές μεταβολές που διαπιστώνονται στο 64% των ασθενών με ΧΑΠ. Παράλληλα, διαφαίνεται ότι υπάρχει μια «συνεισφορά» (με σημαντικές συστημικές συνέπειες) της ΧΑΠ στην καρδιακή νόσο.

Η υποξαιμία και η αναπνευστική οξέωση έχουν ενοχοποιηθεί ως βασικό αίτιο των τυχόν καρδιακών αρρυθμιών επί ασθενών με ΧΑΠ μέσω μηχανισμών όπως η αύξηση των κατεχολαμινών, ιδιαίτερα όταν η υπερκαπνία και η υποξαιμία συνοδεύονται από κατακράτηση υγρών και περιφερικό οίδημα. Έτσι, καθώς η καρδιακή παροχή παραμένει φυσιολογική ενώ οι συστημικές αγγειακές αντιστάσεις παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα (λόγω της αγγειοδιασταλτικής δράσεως της υπερκαπνίας), η επακόλουθος χαμηλή αρτηριακή πίεση δρα μέσω νευροορμονικών μηχανισμών για την κατακράτηση νερού και ηλεκτρολυτών και ταυτόχρονα ευθύνεται για την αύξηση της συγκέντρωσης της νορεπινεφρίνης στο αίμα, συνεισφέροντας, πιθανόν, στην αρρυθμογένεση.

Πέρα όμως από την παραπάνω «συστημική» θεώρηση, Στο επίπεδο της ίδιας της καρδιάς, έχουν προταθεί δύο σημαντικές υποθέσεις για αρρυθμογένεση στη ΧΑΠ: 1) ότι οι αρρυθμίες είναι αποτέλεσμα της υποξαιμίας, υπερκαπνίας ή διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, ή 2) ότι οι αρρυθμίες αυτές είναι αποτέλεσμα της

αυτόνομης νευροπάθειας που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ΧΑΠ και των καρδιακών αρρυθμιών και ειδικότερα των τυχόν επιπτώσεων και των σχέσεων που υφίστανται μεταξύ της ΧΑΠ και της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV ή heart rate variability)

Υλικό και μέθοδοι: Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν συνολικά 68 συνεχόμενοι ασθενείς (30 γυναίκες και 38 άνδρες, μέσης ηλικίας 67,37 ετών (τυπική απόκλιση 10,24 έτη), οι οποίοι είχαν δώσει όλοι τη συγκατάθεσή τους. Η συμπερίληψή τους έγινε υπό την προϋπόθεση ότι δεν παρουσίαζαν υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια, βαλβιδοπάθειες, υπερκοιλιακές και κοιλιακές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό, διαταραχές της αγωγιμότητας ή, τέλος, σακχαρώδη διαβήτη. Με βάση προηγούμενες μελέτες δεν συμπεριλήφθηκαν επίσης ασθενείς που έπαιρναν φάρμακα που παρατείνουν το ΗΚΓραφικό διάστημα QT, μερικά αντιβιοτικά, ψυχιατρικά φάρμακα ή χολινεργικούς ανταγωνιστές. Τέλος, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που βρίσκονταν υπό θεραπεία με συμπαθητικομιμητικά φάρμακα και / ή αμινοφυλλίνη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες και ΗΚΓ ενώ στην πλειοψηφία τους υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη μέτρηση των αερίων του αίματος Όλες οι ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές διεξήχθησαν με τους ασθενείς σε ύπτια θέση και υπό τακτική και ήρεμη αναπνοή ενώ οι ασθενείς ήταν ξεκούραστοι πριν την έναρξη της μέτρησης ενώ η κάθε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή διαρκούσε 3 λεπτά, και ο κάθε ασθενής ολοκλήρωσε περίπου 45 αναπνευστικούς κύκλους.

Από τα στοιχεία που συλλέχτηκαν υπολογίστηκαν, καταρχήν δύο διαφορετικές ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι:

2. Η διασπορά (dispersion) του διαστήματος QT (QTd), που συνδέεται με την κοιλιακή επαναπόλωση (Okin PM και συν., 2000[87]) και
3. Ο συντελεστής μεταβλητότητας του διαστήματος RR (CVRR), μέσω του στιγμιαίου καρδιακού ρυθμού.

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας χρησιμοποιήσαμε ένα συνδυασμό μεθόδων παλινδρόμησης (απλής ή πολλαπλής, κατά περίπτωση) και μεθόδων ευρετικής ανάλυσης (heuristic analysis) ακολουθώντας την παρακάτω διαδικασία:

1. ελέγξαμε την ανεξαρτησία των ανεξάρτητων μεταβλητών μας μεταξύ τους.

2. δημιουργήσαμε τον τελικό πίνακα των στοιχείων μας διατηρώντας μόνο εκείνους τους ασθενείς για τους οποίους είχαμε πλήρη στοιχεία
3. ελέγξαμε, πολλαπλώς, τις τυχόν συσχετίσεις μεταξύ των ανεξάρτητων και των εξαρτημένων παραμέτρων μας
4. δημιουργήσαμε πίνακες συσχέτισης για την κάθε ανεξάρτητη παράμετρο με τις υπόλοιπες ανεξάρτητες παραμέτρους καθώς και με την εξαρτημένη
5. δημιουργήσαμε χρωματικούς χάρτες των σχέσεων που προκύπτουν για την καλύτερη εποπτεία τους
6. οργανώσαμε τα αποτελέσματα για την κάθε παράμετρο ώστε να είναι δυνατή η ανάλυσή τους με ευρετικές μεθόδους

Αποτελέσματα: Στη μελέτη μας, χρησιμοποιήσαμε τον CVRR (ως καλύτερο δείκτη της HRV και, επομένως, της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Εξετάσαμε όλες τις πιθανότητες συσχετίσεων των PaO₂, PaCO₂, pH και HCO₃ με την διασπορά του διαστήματος QT και τον CVRR. Με τον τρόπο αυτό αποκλείσαμε την υπόθεση της ηλεκτροπάθειας (ότι, δηλαδή, οι αρρυθμίες είναι αποτέλεσμα της υποξαιμίας, υπερκαπνίας ή διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας) και βρήκαμε ότι CVRR συσχετίζεται με την PaO₂. Ως εκ τούτου, μπορεί να υποθεθεί ότι η υποξαιμία (μείωση της PaO₂) οδηγεί σε μείωση του CVRR, ο οποίος, με τη σειρά του, έχει έντονα συνδεθεί με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος η οποία είναι ο πιθανός μηχανισμός του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ασθενών με ΧΑΠ.

Λέξεις-κλειδιά: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), Καρδιακή Ανεπάρκεια, Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού (HRV), Υποξαιμία, Υπερκαπνία, Διαταραχές της Οξεοβασικής Ισορροπίας, Αυτόνομη νευροπάθεια

Heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease

Diamantis Gkolidakis

SUMMARY

Purpose: Cardiopulmonary disorders coexist with, and contribute to, the morbidity and mortality of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Various other morbidities have the same or similar causative factors – while exhibiting similar pathophysiological development - as COPD (e.g. heart failure and smoking). Morbidity and mortality examples for COPD that are complicated by comorbidities include congestive heart disease and heart alterations (which are detected in 64% of patients with COPD). Furthermore, it appears that there is a "contribution" (with significant systemic consequences) of COPD in heart disease.

Hypoxemia and respiratory acidosis have been implicated as a major cause of cardiac arrhythmias in patients with COPD. Relevant mechanisms include an increase in catecholamines (due to hypercapnia and hypoxemia) that is accompanied by fluid retention and peripheral edema. Thus, given that the cardiac output remains stable and systemic vascular resistance is low (due to the vasodilation caused by hypercapnia), the resulting low blood pressure acts through neurohormonal mechanisms that promote water and electrolyte retention and are responsible for increasing the blood norepinephrine concentration and, potentially, contribute to arrhythmogenesis.

Apart from these "systemic" approach, at the level of the heart itself, two important hypotheses have been advanced regarding arrhythmogenesis in COPD: 1) that arrhythmias are the result of hypoxia, hypercapnia or disturbance of acid-base balance, or 2) that arrhythmias they are the result of autonomic neuropathy. The purpose of this study is to investigate the relationship between COPD and cardiac arrhythmias and particularly the impact and relationships between COPD and heart rate variability (HRV)

Material and Methods: We studied a total of 68 consecutive patients (30 women and 38 men, mean age 67.37 years (standard deviation 10.24 years) who had given all their consent. Their inclusion was conditional on their being free of hypertension, heart failure, ischemic heart disease, valvular, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation or flutter, disturbances of conduction and diabetes. Based on previous studies we excluded patients under medication that prolongs the QT interval, some antibiotics, psychiatric drugs or cholinergic competitors. Finally, patients who under treatment with sympathomimetic drugs and / or aminophylline were also excluded. All patients underwent pulmonary function tests and ECG, while their blood gases were determined. All ECG recordings were performed with patients in a supine position and while in a regular and relaxed breathing pattern. All patients were at rest before the start of measurements Each EEG recording lasted 3 minutes, and each patient completed about 45 respiratory cycles.

1. From the data collected were calculated, two different ECG parameters:
The dispersion of the QT interval (QTd), which is associated with ventricular repolarization and
2. The coefficient of variation of the RR interval (CVRR), via the instantaneous heart rate.

For the analysis of our results we used a combination of regression methods (single or multiple, where and when appropriate) and methods of heuristic analysis, using the following procedure:

1. Reviewed of the independence of our independent variables.
2. Created the final table of data; we retained only those patients for whom we had complete data set
3. Checked for any and all correlations that may exist between the independent and dependent parameters of our sample
4. Created correlation matrices for each independent parameter and the remaining independent or dependent parameters
5. Created color maps of any relations that became evident (for better visualization)
6. Organized the results for each parameter to allow their analysis with methods of heuristic analysis

Results: In our study, we used the CVRR (as the best index of HRV and, therefore, of autonomic neuropathy. We examined all potential correlations of PaO₂, PaCO₂, pH and HCO₃ to the dispersion of the QT interval and CVRR. Based on our results we rejected the electropathy hypothesis (i.e., that arrhythmia is a result of hypoxia, hypercapnia, or acid-base balance disorders) and found that the CVRR correlated with PaO₂. We, therefore, conclude that hypoxemia (decreased PaO₂) leads to the reduction of CVRR, which, in turn, is linked to autonomic neuropathy. It follows that hypoxemia is the likely mechanism of sudden cardiac death in COPD.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Heart Failure, Heart Rate Variability (HRV), Hypoxia, Hypercapnia, Acid-base Balance, Autonomic Neuropathy

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Adamson PB, Huang MH, Vanoli E, et al. Unexpected interaction between beta-adrenergic blockade and heart rate variability before and after myocardial infarction A longitudinal study in dogs at high and low risk for sudden death. *Circulation*. 1994; 90:976–982.
- 2 Adrian RH, Chandler WK, Hodgkin AL. Voltage clamp experiments in striated muscle fibers. *J. Physiol*. 1970; 208, 607-644
- 3 Ahamed Seyd PT, Thajudin Ahamed VI; Jeevamma J; Paul JK. Time and Frequency Domain analysis of Heart Rate Variability and their Correlations in Diabetes Mellitus, Time and Frequency Domain analysis of Heart Rate Variability and their Correlations in Diabetes Mellitus, *International Journal of Biological and Life Sciences*, 2008.
- 4 Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus: diagnostic and prognostic value. *Circulation*. 2006; 113:583–592.
- 5 Allison PD. Measures of Inequality. *American Sociological Review*. 1978, 43: 865-880.
- 6 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes– 2006. *Diabetes Care*. 2006; 9(suppl 1):S4 –S42.
- 7 Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Sarma R, Guleria R, Jindal SK, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris P. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery. *Circulation*. 1992; 86(1):12-21.
- 8 Antzelevitch C, Fish J. Electrical heterogeneity within the ventricular wall. *Basic Res Cardiol* 2001; 96:517–527.
- 9 Arnar DO, Xing D, Martins JB. alpha-2 adrenergic antagonism enhances risk of ventricular tachycardia during acute ischemia. *Scand Cardiovasc J*. 2007:1–8.
- 10 Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1053–1060.
- 11 Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27:1053–1060.
- 12 Beeler jr GW, Reuter H. Voltage clamp experiments on ventricular muscle fibers. *J. Physiol*. 1970; 207, 165-190

- 13 Bengel FM, Schwaiger M. Assessment of cardiac sympathetic neuronal function using PET imaging. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11:603–616.
- 14 Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular physiology*. 8th ed. Mosby: St. Louis; 2001.
- 15 Bilchick KC & Berger RD. Heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:691–694.
- 16 Borley NR, Acham V. *Instant Physiology*. Wiley-Blackwell (2005),
- 17 Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 2nd edition. Saunders, Philadelphia (2012).
- 18 Bristow M. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22:61A–71A.
- 19 Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1972; 286(17):912-8.
- 21 Cai JJ, Morgan DA, Haynes WG, et al. Alpha 2–Adrenergic stimulation is protective against ischemia-reperfusion-induced ventricular arrhythmias in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283:H2606–H2611.
- 22 Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:2073–2079.
- 23 Chhabra SK, De S. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99:126–133.
- 24 Colberg S, Swain D, Vinik A. Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26:986 –990.
- 25 Creticos PS, Adams WR, Petty BG. A methacholine challenge dose-response study for development of a pharmacodynamic bioequivalence methodology for albuterol metered-dose inhalers. *Journal of Allergy Clinical Immunization*, 2002, 100, 713-720.
- 26 Davis RM & Novotny TE. The epidemiology of cigarette smoking and its impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140:82-4.
- 27 Dekker J, Crow RS, Folsom AR, Hannon PJ, Liao D, Swenne C, Schouten EG. Low heart Rate Variability in a 2-Minute Rhythm Strip Predicts Risk of coronary heart Disease and Mortality from Several Causes: The ARIC Study. American Heart Association, 2000

- 28 Dodd MG, Murphy TM. Accuracy and precision of techniques for counting great blue heron nests. *Journal of Wildlife Management*, 1995; 59, 667-673.
- 29 Donohue JF, Hanania NA, Fogarty C, Campbell SC, Rinehart M, Denis-Mize K. Long-term safety of nebulized formoterol: results of a twelve-month open-label clinical trial. *Ther Adv Respir Dis*. 2008; 2(4):199-208.
- 30 Ducis I. The high affinity choline uptake system. In: Whittaker VP, editor. *The cholinergic synapse*. New York: Springer Verlag; 1988. pp. 409–445.
- 31 Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall Study. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(3):251-60.
- 32 Esler M, Jennings G, Lambert G, et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev*. 1990; 70:963–985.
- 33 European Respiratory Society. An international comparison of copd care in Europe results of the first European COPD audit. *European Respiratory Society*, 2012
- 34 European Union. Special Eurobarometer on Tobacco. Eurobarometer 332, 2010. Διαθέσιμο στο http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/ebs332_en.pdf.
- 35 Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care*. 1986; 9:648–665.
- 36 Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in post infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18:687–697.
- 37 Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997; 127:1072–1079.
- 38 Francis G. Modulation of peripheral sympathetic nerve transmission. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12:250–254.
- 39 Freixa X, Portillo K, Paré C, Garcia-Aymerich, J Gomez FP, Benet M, Roca J, Farrero E, Ferrer J, Fernandez-Palomeque C, Antó JM, Barberà JA. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *European Respiratory Journal*. 2013; 41: 784-791
- 40 Gabella G. Fine structure of post-ganglionic nerve fibers and autonomic neuroeffector junctions. In: Burnstock G, Hoyle CHV, editors. *Autonomic neuroeffector mechanisms*. Chur: Harwood Academic Publishers. 1995, pp. 1–31.

- 41 Gang Y, Guo XH, Crook R, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Computerized measurements of QT dispersion in healthy subjects. *Heart* 1998; 80:459–466.
- 42 Gauthier C, Langin D, Balligand JL. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci.* 2000; 21:426–431.
- 43 Gauthier C, Leblais V, Kobzik L, et al. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. *J Clin Invest.* 1998; 102:1377–1384.
- 44 Gauthier C, Leblais V, Moniotte S, et al. The negative inotropic action of catecholamines: role of beta3-adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000; 78:681–690.
- 45 Geitona M, Hatzikou M, Steiropoulos P, Alexopoulos EC, Bouros D. The cost of COPD exacerbations: a university hospital--based study in Greece. *Respir Med.* 2011; 105:402-9.
- 46 Gelbond H, Bassert AL. Depressed Transmembrane Potentials during Experimentally Induced Ventricular Failure in Cats. *Circulation Research, Vol. XXXII* (1973)
- 47 Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev.* 2013;21(4):196-202.
- 48 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (UPDATED 2016)
- 49 Gong J, Li Y. Relationship between estimated Weibull modulus and the coefficient of variation of the measured strength for ceramics. *Journal of the American Ceramic Society,* 1999, 82, 449-452.
- 50 Gorecka D. Cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:278–281.
- 51 Górecka D. Cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997 Jun;52(3):278-81.
- 52 Gourgoulianis KI, Hristou K, Molyvdas PA. Detection of COPD in high-risk populations. *Chest,* 121 (2002), p. 1721
- 53 Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology* Saunders (2011).
- 54 Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *ERJ* 2006; 3; 523-532

- 55 Hall ZW. Multiple forms of acetylcholinesterase and their distribution in endplate and non-endplate regions of rat diaphragm muscle. *J Neurobiol.* 1973; 4:343–361.
- 56 Hamer AJ, Strachan JR, Black MM, Ibbotson C, Elson RA. A new method for comparative bone strength measurement, *Journal of Medical Engineering and Technology*, 1995, 19, 1-5.
- 57 Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, Morganroth J. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov;87(6):319-28.
- 58 Hille B. *Ion Channels of Excitable Membranes*. 3rd edition. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (2001).
- 59 Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo J*. *Physiol.* 1952;116:449-472
- 60 Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ.* 1996; 313(7059):711-5; discussion 715-6. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM.
- 61 Hull SS, Evans AR, Vanoli E, et al. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 16:978–985.
- 62 Hunninghake DB. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(1):44-9.
- 63 Junge D. *Nerve and Muscle Excitation*. 2nd edition. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (1992).
- 64 Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7:1303–1309.
- 65 Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)*. 2005; 209(6):425-38.
- 66 Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans. *Chest* 1996; 109:1215–1221.

- 67 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–262.
- 68 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987; 59:256–262.
- 69 Kubo T, Fukuda K, Mikami A, et al. Cloning, sequencing and expression of complementary DNA encoding the muscarinic acetylcholine receptor. *Nature.* 1986; 323:411–416.
- 70 Kwang-II A. Use of the coefficient of variation for uncertainty analysis in fault tree analysis. *Reliability Engineering and System Safety.* 1995, 47, 229-230.
- 71 Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):171-80.
- 72 Lee HC, Samson RA, Cai JJ. alpha 2-Adrenergic receptor binding in canine Purkinje fibers. *FEBS Lett.* 1996; 380:39–43.
- 73 Levine PA, Klein MD. Mechanisms of arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Geriatrics* 1976; 31:47–56.
- 74 Macfarlane PW. Measurement of QT dispersion. *Heart* 1998; 80:421–423.
- 75 Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2007 Sep;12(5):634-41.
- 76 Malik M & Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1749–1766.
- 77 Malmivuo J, Plonsey R, *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford University Press, New York - Oxford, 1995
- 78 Marx S, Kurokawa J, Reiken S, et al. Requirement of a macromolecular signaling complex for beta adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science.* 2002; 295:496–499.
- 79 Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, et al. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake. *Circulation.* 1993; 88:136–145.
- 80 Miller EG, Karson MJ. Testing the equality of two coefficient of variation. *American Statistical Association: Proceedings of the Business and Economics Section, Part 1, 1977, 278-283.*

- 81 Nairy, KS, Rao KA. Tests of coefficients of variation of normal population. *Communications in Statistics – Simulation and Computation*. 2003, 32, 641-661.
- 82 Nishimura K, Tsukino M. Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:127–132.
- 83 O'Reilly CA, Caldwell DF, Barnett WP. Work Group Demography, Social Integration, and Turnover. *Administrative Science Quarterly*. 1989,34:21-37.
- 84 Odemuyiwa O, Poloniecki J, Malik M, et al. Temporal influences on the prediction of post infarction mortality by heart rate variability: a comparison with the left ventricular ejection fraction. *Br Heart J*. 1994; 71:521–527.
- 85 Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2000, 101 (1): 61–6.
- 86 Pabst R, Tschernig T. Bronchus-Associated Lymphoid Tissue, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2010, 43, 137-141.
- 87 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1256-76.
- 88 Persson C, Bengtsson C, Lapidus L, Rybo E, Thiringer G, Wedel H. Peak expiratory flow and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Epidemiol*. 1986, 124(6):942-8.
- 89 Raffel DM, Wieland DM. Assessment of cardiac sympathetic nerve integrity with positron emission tomography. *Nucl Med Biol*. 2001; 28:541–559.
- 90 Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* 1998; 113 (Suppl):235S–241S
- 91 Riemann B, Shafers M, Law M, et al. Radioligands for imaging myocardial alpha- and beta-adrenoreceptors. *Nuklearmedizin*. 2003; 42:4–9.
- 92 Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest*. 2005; 115:2305–2315.
- 93 Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological Holy Grail or fool's gold? *QJM* 2000; 93:425–431.

- 94 Saito S, Tanobe K, Yamada M, Nishihara F. Relationship between arterial oxygen saturation and heart rate variability at high altitudes. *Am J Emerg Med* 2005; 23:8–12
- 95 Salahuddin L, Cho J, Jeong MG, Kim D. Ultra-Short-Term Analysis of Heart Rate Variability for Monitoring Mental Stress in Mobile Settings, Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2007.
- 96 Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2309-21.
- 97 Samson RA, Cai JJ, Shibata EF, et al. Electrophysiological effects of alpha 2-adrenergic stimulation in canine cardiac Purkinje fibers. *Am J Physiol*. 1995;268(5 Pt 2):H2024–H2035.
- 98 Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V, Meoli I, Grella E, Santangelo L, et al. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy? *Int J Cardiol* 1997; 58:287–292.
- 99 Scalvini S, Porta R, Zanelli E, Volterrani M, Vitacca M, Pagani M, et al. Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:119–124.
- 20 Schubert C, Lambertz M, Nelson RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of Stress on Heart Rate Complexity: A Comparison Between Short-Term and Chronic Stress. *Biological Physiology*, 80 (2009).
- 100 Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000 Sep;118(3):656-64.
- 101 Seong HM, Lee JS, Shin TM, Kim WS, Yoon YR, Yoon YR. The Analysis of Mental Stress Using Time-Frequency Distribution of Heart Rate Variability Signal. Proceedings of the 26th Annual International conference of the IEEE EMBS, 2004.
- 102 Sevre K, Bendz B, Hanks E, Nakstad AR, Hauge A, Kasin JI, et al. Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude. *Acta Physiol Scand* 2001; 173:409–417.
- 103 Shih HT, Webb CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988; 94:44–48.

- 104 Shih HT, Webb CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest*. 1988 Jul;94(1):44-8.
- 105 Sicouri C, Antzelevitch C. Electrophysiologic characteristics of M cells in the canine left ventricular free wall. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6:591–603.
- 106 Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107:1514–1519.
- 107 Sperelakis N., Editor. *Cell Physiology Source Book: A Molecular Approach*. 3rd edition. Academic Press, San Diego (2001).
- 108 Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Leiger RE, Senior RM. Heart Rate Variability Reflects Severity of COPD in PiZ α 1 – Antitrypsin Deficiency; *Chest*. American College of Chest Physicians, 1998
- 109 Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991; 4:1207–1214.
- 110 Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respir Med* 1995; 89:79–84.
- 111 Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1998; 21:719–724.
- 112 Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest*, 2000;117:5S–9S.
- 113 Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996, 17, 354–381
- 114 Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043–1065.
- 115 Terrenoire C, Clancy CE, Cormier JW, et al. Autonomic control of cardiac action potentials: role of potassium channel kinetics in response to sympathetic stimulation. *Circ Res*. 2005; 96: e25–e34.
- 116 Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V et al. Prevalence of COPD in Greece. *Chest*, 125 (2004), pp. 892–900

- 117 Vinik A, Erbas T, Pfeifer M, Feldman M, Feldman E, Stevens M, Russell J. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A, eds. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:789–804.
- 118 Vinik A, Erbas T. Neuropathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider S, Kriska A, eds. *Handbook of Exercise in Diabetes*. Alexandria, Va. American Diabetes Association; 2002.
- 119 Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:1553–1579.
- 120 Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354:1625–1633
- 121 Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Sharma AM, Perschel FH, Buchholz K, Deter HC. Salt - Sensitive Men Show Reduced Heart Rate Variability, Lower Norepinephrine and Enhanced Cortisol During Mental Stress, *Journal of Human Hypertension*, 2008.
- 122 Wiersema M, Bantel K. Top Management Team Turnover as an Adaptation Mechanism: The Role of the Environment. *Strategic Management Journal*. 1993, 14: 485-504.
- 123 World Health Organization. Global burden of disease 2004 update. World Health Organization Press, Geneva (2008). Διαθέσιμο στο: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
- 124 World Health Report Geneva: World Health Organization. Διαθέσιμο στο URL: http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf
- 125 Xiong W, Tian Y, DiSilvestre D, et al. exchange: evidence for differential expression in normal and failing hearts. *Circ Res*. 2005; 97:207–209.
- 126 Yeragani VK, Tancer ME, Glitz D, Uhde T, Desai N. Significant difference in beat-to-beat QT interval variability among different leads. *Heart Dis* 2002; 4:344–348.
- 127 Zhang C, Xu D, Li Y, et al. ventricular repolarization in intact canine. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2004; 24:37–40.
- 128 Zimmerman H. Cholinergic synaptic vesicles. In: Whittaker VP, editor. *The cholinergic synapse*. New York: Springer Verlag; 1988. pp. 350–382.
- 129 Zipes DP, Inoue H. Autonomic neural control of cardiac excitable properties. In: Kulbertus HE, Frank G, editors. *Neurocardiology*. New York: Futura Publisher; 1988. pp. 787–796.
- 130 Ανωγειανάκης Γ. Μαθήματα Φυσιολογίας, Μαΐανδρος. Θεσσαλονίκη. 1991

