

Αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη φλεγμονή του πολφού

A. ΚΟΚΚΑΣ¹, ΧΡ. ΣΤΑΥΡΙΑΝΟΣ²

Εργαστήριο Ενδοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

Hemodynamic alterations in inflamed pulp

A. KOKKAS¹, CH. STAVRIANOS²

Dept of Endodontics, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki

Περίληψη

Ο οδοντικός πολφός είναι χαλαρός συνδεδεμένος ιστός, ο τρόπος αιμάτωσης του οποίου αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα της φυσιολογίας του. Τα αγγεία του πολφού εισέρχονται από το ακροριζικό τρήμα στον ριζικό σωλήνα και, αφού δώσουν περιορισμένους κλάδους για την αιμάτωση του ριζικού πολφού, εισέρχονται στο μυλικό πολφό και διακλαδίζονται, σχηματίζοντας ένα εκτεταμένο τριχοειδικό πλέγμα. Υπάρχουν ενδείξεις για τη ρύθμιση της αιματικής ροής από το παρασυμπαθητικό σύστημα καθώς η ανίχνευση αγγειοενεργών πεπτιδίων στον πολφό, πιθανώς, υποδηλώνει μια τέτοια δράση. Η ύπαρξη συμπαθητικών αγγειοσυσταλτικών νευρικών ινών στον πολφό συνδέεται με το γεγονός ότι απελευθερώνουν τη νοραδρεναλίνη και το νευροπεπτιδιο Υ, ενώ δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη ρύθμιση της αγγειοδιαστολής του πολφού διά μέσου συμπαθητικών β-αδρενεργικών υποδοχέων. Η φλεγμονώδης αντίδραση στον πολφό εκδηλώνεται με αύξηση της αιματικής ροής, γενικευμένη αγγειοδιαστολή και αγγειογένεση, ενώ η αύξηση της ενδοπορφικής πίεσης αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την εξέλιξή της. Η διέγερση των νευρικών ινών που περιβάλλουν τα αγγεία του πολφού, κατά τη φλεγμονώδη αντίδραση, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση αγγειοδραστικών νευροπεπτιδίων από τις απολήξεις τους, που είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση της νευρογενούς φλεγμονής.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: αιμοδυναμικές μεταβολές, πολφός, φλεγμονή.

Summary

Hemodynamic regulation in the dental pulp provides optimal nutrition to pulpal cells, supports the removal of metabolites and waste products from the tissue, and acts to maintain a blood pressure within the vascular tree of the pulp in harmony with the pulpal tissue pressure. Blood enters the tooth via arterioles through the apical foramen in company with nerve bundles. There is evidence for the existence of parasympathetic nerves in the pulp, but functionally the cholinergic influence is weak. The evidence for sympathetic vasoconstrictor nerves in the pulp is robust, and there is convincing support for the contention that these nerves play a physiological role, operating via release of noradrenaline and neuropeptide Y. The inflammation observed in the dental pulp of teeth is characterized by a significant increase in blood flow, vessel density and vasodilation. Crucial factor for its development is the increase of the pulpal pressure. Sensory nerves in the pulp contain a number of peptides which have vasodilatory effects. They are released and cause rapid increase in blood flow when the pulp is inflamed.

KEY WORDS: Hemodynamic alterations, Pulp, Inflammation.

Εισαγωγή

Ο οδοντικός πολφός είναι χαλαρός συνδετικός ιστός που περιλαμβάνει αγγεία και νεύρα και, μετά το τέλος της οδοντογένεσης, βρίσκεται στον πολφικό θάλαμο, περιβαλλόμενος από τοιχώματα οδοντίνης. Αποτελεί σπουδαίο όργανο επιφορτισμένο με την διάπλαση, τη θρέψη, την αίσθηση και την άμυνα του δοντιού. Μετά την ολοκλήρωση της διαπλάσεως του ακρορριζίου διακρίνονται ιστολογικά, από την περιφέρεια προς το κέντρο, η οδοντινοβλαστική στιβάδα, η ακύτταρη ζώνη του Weil, η πολυκυτταρική ζώνη και το κεντρικό πολφικό παρέγχυμα¹.

Η πολφίτιδα είναι μια τυπική φλεγμονώδης πάθηση που εκδηλώνεται, όταν η οδοντίνη και ο πολφός προσβληθούν από διάφορα μικροβιακά, θερμικά, χημικά, τραυματικά ή μηχανικά ερεθίσματα²⁻⁴. Συνδυασμός αυτών των ερεθισμάτων μπορεί να προκαλέσει και ιατρογενούς αιτιολογίας φλεγμονή του πολφού κατά τη διάρκεια διάφορων οδοντιατρικών επεμβάσεων, όπως είναι η προπαρασκευή του δοντιού για την υποδοχή εμφράξεων ή προσθετικών αποκαταστάσεων^{5,6}, οι ορθοδοντικές μετακινήσεις^{7,8}, ή η διαδικασία της λεύκανσης⁹.

Η φλεγμονή του πολφού παρουσιάζει κάποιες ιδιαιτερότητες, επειδή εκδηλώνεται σε μια κοιλότητα που περιβάλλεται από τα ανένδοτα τοιχώματα της οδοντίνης. Παράλληλα υπάρχει έλλειψη παράπλευρης κυκλοφορίας, καθώς τα αγγεία του πολφού εισέρχονται μόνο από το ακρορριζικό τρήμα. Σε αυτές τις συνθήκες η αλληλεπίδραση της έκτασης της βλάβης του πολφού με την αντίδραση του ξενιστή, προκαλούν πολυποίκιλες φλεγμονώδεις και επανορθωτικές αντιδράσεις. Κρίσιμο σημείο για την εξέλιξη της φλεγμονώδους αντιδράσεως, αλλά και για την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων είναι η ενδοπορφική πίεση, η οποία ταυτίζεται με την υδροστατική πίεση του μεσοκυττάριου υγρού του πολφού¹⁰. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της έρευνας που υπάρχει σε ό,τι αφορά τις αιμοδυναμικές μεταβολές που εκδηλώνονται κατά τη φλεγμονή του πολφού.

Αιματική κυκλοφορία και ρύθμιση της αιματικής ροής στον πολφό

Τα αγγεία του πολφού προέρχονται από την άνω και από την κάτω φατνιακή αρτηρία και είναι προσαγωγά (αρτηρίες) και απαγωγά (φλέβες). Από το ακρορριζικό τρήμα εισέρχονται στον ριζικό σωλήνα αρτηρίδια τα οποία, αφού δώσουν περιορισμένους κλάδους για την αιμάτωση του ριζικού πολφού, εισέρχονται στο μυλικό πολφό και διακλαδίζονται, σχηματίζοντας ένα εκτεταμένο τριχοειδικό πλέγμα στην πολυκυτταρική και στην ακύτταρη ζώνη του Weil, που ονομάζεται υποοδοντινοβλαστικό αγγειακό

πλέγμα. Μικρότερα αγγεία μπορούν να εισέλθουν στον πολφό από παράπλευρους ριζικούς σωλήνες, η συμβολή τους, ωστόσο στην αιματική κυκλοφορία, του πολφού θεωρείται ασήμαντη. Σε υπεραιμικό πολφό διακρίνονται και μεσοοδοντινοβλαστικοί κλάδοι. Η απαγωγή του αίματος του πολφού γίνεται διαμέσου του ακρορριζικού τρήματος από φλέβες σχετικά μικρής διαμέτρου στις οποίες καταλήγουν τα μετα-τριχοειδή αγγεία και τα φλεβίδια στα οποία κατά σειρά μεταπίπτουν τα τριχοειδή αγγεία του πολφού. Απαγωγή του αίματος υπό συνθήκες αυξημένης ενδοπορφικής πίεσεως είναι δυνατόν να συμβεί και διαμέσου αρτηριοφλεβικών αναστομών¹.

Τα τριχοειδή αγγεία του πολφού – διαμέσου των οποίων γίνεται ανταλλαγή αερίων και μεταβολιτών μεταξύ του πλάσματος και του υγρού των ιστών - είναι συνεχόμενου τύπου με εξαίρεση ένα μικρό ποσοστό ανάμεσα στους οδοντινοβλάστες κοντά στην περιοχή της προοδοντίνης που είναι θυριδωτού τύπου. Στην τελευταία περίπτωση, στο ενδοθηλιακό τοίχωμα δεν περιλαμβάνονται περικύτταρα, αφήνοντας μόνο το βασικό υμένα να διαχωρίζει τους τριχοειδικούς πόρους από τους γειτονικούς οδοντινοβλάστες. Αυτή η διευθέτηση εξυπηρετεί την ταχύτερη μεταφορά θρεπτικών ουσιών σε μια περιοχή με αυξημένες μεταβολικές ανάγκες¹¹.

Ανοσοκυτταροχημικές μελέτες σε πολφούς ανθρώπων, αλλά και πειραματόζων έχουν αποκαλύψει ότι τα πολφικά αγγεία περιβάλλοντα από νευρικές ίνες που εκφράζουν ποικίλα νευροπεπτίδια, όπως την ουσία P¹², το νευροπεπτίδιο K¹³, την νευροκινίνη A¹⁴, το συσχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτίδιο (CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide)¹⁵, το αγγειοενεργό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP: Vasoactive Intestinal Polypeptide)¹⁶⁻¹⁸, το νευροπεπτίδιο Y¹⁹, τη σωματοστατίνη²⁰, τη γαλανίνη²¹ και την σεκρετονευρίνη²². Σύμφωνα με τα αποτελέσματα έρευνας, όπου χρησιμοποιήθηκε ανοσοϊστοχημική τεχνική, ορισμένα πολφικά αγγεία πιθανώς δέχονται πολλαπλή πεπτιδεργική νευρώση. Νευρικές ίνες που εκφράζουν την ουσία P, την νευροκινίνη A και το CGRP εμφανίζεται να έχουν παρόμοιο τρόπο κατανομής γύρω από ορισμένα μεγάλα πολφικά αγγεία¹⁴. Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα έρευνας όπου χρησιμοποιήθηκε η τεχνική του ανοσοφθορισμού, οι νευρικές ίνες που εκφράζουν την ουσία P και το πολυπεπτίδιο VIP εμφανίζονται να έχουν διαφορετική κατανομή, χωρίς να συμπίπτουν στα ίδια αγγεία²³.

Έρευνα σε επίμυες με οπτική και ηλεκτρονική μικροσκοπική ανοσοϊστοχημεία, αποκάλυψε στο κέντρο του πολφού πολυάριθμες ανοσοενεργές στην ουσία P νευρικές ίνες κατά μήκος των μεγαλύτερων αγγείων. Μικρός αριθμός νευρικών ινών, που περιείχαν την ουσία P, παρατηρήθηκε σε λίγα μικρομέτρα ορισμένων υποοδοντινοβλαστικών τριχοει-

δών²⁴. Σε έρευνα, επίσης, σε επίμυες εξετάσθηκε, με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σαρώσεως και ανοσοϊστοχημείας, η τρισδιάστατη σχέση των πολφικών αγγείων και των ανοσοενεργών στα νευροπεπτιδία CGRP και Υ περιαγγειακών πλεγμάτων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, εντοπίστηκε πυκνό δίκτυο πεπτιδεργικής νεύρωσης στα μεγάλα αρτηριόλια (διαμέτρου 40 μm ή μεγαλύτερης), ενώ στα μικρά αρτηριόλια η ίδια νεύρωση ήταν πολύ πιο σπάνια και σχημάτιζε αραιό πλέγμα σπειροειδώς ή κατά μήκος του άξονα των αγγείων. Επιπλέον δεν εντοπίστηκε πεπτιδεργική νεύρωση σε τριχοειδή αγγεία ή φλέβες²⁵.

Η ύπαρξη λεμφικού συστήματος στον πλφό, παραμένει αμφιλεγόμενη με τα έως σήμερα δεδομένα. Αγγειακές δομές, αντίστοιχες με των λεμφικών τριχοειδών, έχουν εντοπιστεί με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σε πλφούς πειραματόζων²⁶, αλλά και ανθρώπων²⁷.

Η αιματική ροή του φυσιολογικού πλφού έχει υπολογιστεί, με τη χρήση ραδιοενεργά σεσημασμένων μικροσφαιριδίων, ότι κυμαίνεται σε ένα εύρος 20-60 ml/min ανά 100 gr ιστού²⁸. Με παρόμοια τεχνική έχει υπολογισθεί ότι είναι διπλάσια στο μυλικό πλφό, σε σχέση με τον ριζικό²⁹. Η ακριβής επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη ρύθμιση της αιματικής ροής του πλφού παραμένει αντικείμενο έρευνας. Αμφιλεγόμενη υπήρξε για πολλές δεκαετίες η πιθανή ύπαρξη αγγειοδιασταλτικής δράσης υπό την επίδραση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος³⁰⁻³⁴. Υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξη παρασυμπαθητικών νευρικών ινών στον πλφό, η επίδραση τους όμως στην ρύθμιση της αιματικής ροής φαίνεται να μην είναι σημαντική^{35,36}. Η ανίχνευση στις νευρικές ίνες πέριξ των αγγείων του πλφού του αγγειοενεργού εντερικού πολυπεπτιδίου (VIP) πιθανώς υποδηλώνει παρασυμπαθητική επίδραση στην ρύθμιση της αιματικής ροής, καθώς το συγκεκριμένο πεπτιδίο έχει αγγειοδιασταλτική δράση και φυσιολογικά εκφράζεται από παρασυμπαθητικούς νευρώνες^{16-18,35}. Αντιθέτως η ύπαρξη συμπαθητικών αγγειοσυσταλτικών νευρικών ινών στον πλφό θεωρείται βέβαιη, ενώ ο ρυθμιστικός τους ρόλος φαίνεται να συνδέεται με το γεγονός ότι απελευθερώνουν τη νοραδρεναλίνη και το νευροπεπτιδίο Υ^{17,37}. Ωστόσο δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη ρύθμιση της αγγειοδιαστολής του πλφού διά μέσου συμπαθητικών β-αδρενεργικών υποδοχέων^{17,36}.

Αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη φλεγμονώδη αντίδραση

Η φλεγμονή είναι γενικά ένα πολύπλοκο φαινόμενο που περιλαμβάνει την αντίδραση των αγγειακών και συνδετικών στοιχείων ενός ιστού σε βλαπτικούς παράγοντες, όπως είναι τα μικρόβια, η θερμό-

τητα, οι ακτινοβολίες και το μηχανικό ή χημικό τραύμα. Σκοπός της φλεγμονής είναι η αποκατάσταση ή ο περιορισμός της ιστικής βλάβης και η απομάκρυνση του αιτίου που την προκάλεσε.

Η φλεγμονώδης αντίδραση που ακολουθεί μια ιστική βλάβη οργανώνεται με την απελευθέρωση διάφορων δραστικών ουσιών, όπως είναι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι χημειοτακτικοί παράγοντες και οι αγγειοδραστικές ουσίες που ελέγχουν τον τόνο των τριχοειδών στην περιοχή της βλάβης και τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου^{38,39}. Αμέσως μετά την ιστική βλάβη, τα αιμοφόρα αγγεία που αρδεύουν την περιοχή αρχικώς συσπώνται περιορίζοντας την απώλεια του αίματος και προσελκύουν όλα τα μακρομοριακά και κυτταρικά στοιχεία που θα οργανώσουν την πρώιμη φάση της φλεγμονής. Παράλληλα περιχαράκνεται ο λοιμογόνος ή χημικός παράγοντας εφ' όσον είναι αυτός το παθογόνο αίτιο, με την πλήρωση των μεσοδιαστημάτων των ιστών και των λεμφοφόρων αγγείων από πήγματα ινώδους^{40,41}. Αγγειοσυσπαστική δράση, σε αυτή τη φάση της φλεγμονής, προκαλεί κυρίως η θρομβοξάνη - ένα από τα προϊόντα μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος - που συντίθεται και απελευθερώνεται κυρίως από τα αιμοπετάλια και σε μικρότερες ποσότητες από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η θρομβοξάνη προάγει επίσης τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων ενώ παράλληλα συσπά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα αυξάνοντας την διαπερατότητα των τριχοειδών κατά την εξέλιξη της φλεγμονής. Η θρομβίνη, που είναι επίσης παράγοντας πήξεως του αίματος, συμμετέχει στη φλεγμονώδη αντίδραση, όπου απελευθερώνεται κατά την ενδοθηλιακή βλάβη. Ασκήι έμμεση δραστηριότητα, λόγω έκλυσης διαφόρων παραγόντων, καθώς και άμεση διεγείροντας τους υποδοχείς PARs που εντοπίζονται και στο ενδοθήλιο (Protease-Activated Receptors). Οι PARs είναι ένα είδος αυτοδιεγείρομενων υποδοχέων, που φαίνεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στη διαστολή των τριχοειδών ενεργοποιούμενοι από την πρωτεολυτική δράση της θρομβίνης, αλλά και διαφόρων άλλων ενζύμων, όπως είναι η τρυψίνη και πιθανόν και άλλες σερινο-πρωτεάσες. Το δίκτυο της ινικής που αναπτύσσεται, εκτός από τον περιορισμό της απώλειας του αίματος, παγιδεύει διάφορα κύτταρα, που συμβάλλουν στη φλεγμονή όπως τα αιμοπετάλια, τα κοκκίωδη κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα και τα περιορίζει στο χώρο της ιστικής βλάβης^{42,43}.

Η 5-υδροξυτρυπαμίνη ή σεροτονίνη, που είναι μια ενδογενής αμίνη, απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια μετά την ιστική βλάβη και ασκήι τοπικά τόσο αγγειοσυσταλτικές όσο και αγγειοδιασταλτικές δράσεις ανάλογα με το είδος του υποδοχέα που διεγείρει. Έτσι στα τριχοειδή, που στερούνται μυϊκού χιτώνα, υπερισχύει τοπικά η διαστολή και η υπεραι-

μία η οποία δίνει τη δυνατότητα της προσέλευσης φαγοκυτταρικών ιστικών στοιχείων αμέσως μετά τη βλάβη. Αντίθετα, στα μικροαγγεία που έχουν μέσο χιτώνα, περισχίζει ο αγγειόσπασμος ο οποίος συμβάλλει στον περιορισμό του τραυματικού παράγοντα^{40,41,44}.

Αμέσως μετά την αρχική αγγειοσπάση και την κινητοποίηση των μηχανισμών της φλεγμονής ακολουθεί η αγγειοδιαστολή, που οφείλεται στη δράση ενός πολύπλοκου συνδυασμού αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως είναι η ισταμίνη, η βραδυκινίνη, η σεροτονίνη, το NO καθώς επίσης και ενός καταρράκτη από προσταγλανδίνες και λευκοτριένες, που είναι προϊόντα της απελευθέρωσης και διέγερσης του αραχιδονικού οξέος. Πολλές από αυτές τις ουσίες προάγουν και την αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου ή συμμετέχουν στους μηχανισμούς εμφάνισης ή αναστολής του πόνου^{38,40,45-48}. Βιολογικός στόχος της αγγειοδιαστολής είναι η διευκόλυνση της προσέγγισης στην περιοχή αυτή όλων των συντελεστών της φλεγμονής που αποσκοπεί στην απομάκρυνση των αιτιών που προξένησαν τη βλάβη και στην αποκατάσταση της τελευταίας.

Η ισταμίνη που αποθηκεύεται προσχηματισμένη σε πολλά κύτταρα της φλεγμονής, όπως τα σιτευτικά και τα βασεόφιλα, απελευθερώνεται με την αποσάθρωσή τους, μετά από διέγερση που οδηγεί σε αύξηση του ελεύθερου ενδοκυττάρου Ca^{2+} , προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Επιπλέον συμμετέχει και στους μηχανισμούς που αυξάνουν τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου διαμέσου της σύσπασης των ενδοθηλιακών κυττάρων^{49,50}. Η βραδυκινίνη είναι, επίσης, μια ισχυρή αγγειοδραστική ουσία, που προκαλεί αγγειοδιαστολή και οίδημα. Επίσης προάγει την κινητοποίηση και τη συσσώρευση των λευκοκυττάρων και συγχρόνως είναι ισχυρός ενεργοποιητής του πόνου^{50,51}.

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, που συντίθενται και απελευθερώνονται από τα κύτταρα που συρρέουν αρχικά στην περιοχή της ιστικής βλάβης, προάγουν τη γονιδιακή μεταγραφή ενζύμων, που συνθέτουν οξειδίο του αζώτου (NO) και προσταγλανδίνες, τα οποία επιτείνουν την αγγειοδιαστολή^{38,52-54}.

Σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη αντίδραση έχουν οι λευκοτριένες (LTs), που συντίθενται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα διάφορα κύτταρα της φλεγμονής και τα κύτταρα του παρεγχύματος και αποτελούν προϊόντα μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος μέσα όμως από το βιοχημικό μονοπάτι, που καταλούν οι λιποξυγενάσες (LOXs: Lipoxygenases) του κυτταροπλάσματος^{52,53}.

Η προσκόλληση γενικά των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και η διέλευση δι' αυτού προς την ιστική βλάβη, καθώς και η φαγοκυτταρική δράση που αναπτύσσουν αυτά στη συνέχεια, συνιστούν μια πορεία

που μεθοδεύεται από πολύπλοκους μοριακούς μηχανισμούς. Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο γίνεται διαμέσου των μόριων προσκόλλησης (CAM: Cell Adhesion Molecules), που είναι πρωτεΐνες που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη είτε ως μόνιμες είτε ως επαγόμενες και χρησιμεύουν ως υποδοχείς ή ως προσδέτες, που ρυθμίζουν γενικότερα τις αλληλεπιδράσεις των κυττάρων μεταξύ τους ή με το υπόστρωμα. Τα κυριότερα CAMs, που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της φλεγμονής, είναι οι σελεκτίνες, οι ιντεγκρίνες, τα ICAM (Intracellular Adhesion Molecule) και ο PAF (Platelet Activating Factor)⁵⁵.

Η απόσπαση των λευκοκυττάρων από το ενδοθήλιο μεθοδεύεται κυρίως από την αννεξίνη-1, που είναι μια πρωτεΐνη, που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμά τους. Η προσκόλληση του λευκοκυττάρου στο ενδοθήλιο διεγείρει την κινητοποίηση της αννεξίνης-1, που εξέρχεται από το λευκοκύτταρο και προσκολλάται στην εξωκυττάρια επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Η διαπίδυση των λευκοκυττάρων που μεταναστεύουν στην περιοχή της ιστικής βλάβης, διαμέσου του ενδοθηλίου προς τους υποκείμενους ιστούς, επηρεάζεται από διάφορους χημικούς παράγοντες όπως η ισταμίνη, οι λευκοτριένες, η βραδυκινίνη, ο PAF και τα τμήματα C3a και C5a από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Μεσολαβητές επίσης αυτού του μηχανισμού, μετά από ένα μακρύτερο διάστημα, είναι οι κυτταροκίνες TNF-α και IL-1. Η σύσπαση των ενδοθηλιακών κυττάρων δημιουργεί χάσματα μέσα από τα οποία περνούν, διά της βασικής μεμβράνης, οι πρωτεΐνες και τα υγρά του πλάσματος, ο μηχανισμός ωστόσο διαπίδυσης των λευκοκυττάρων δεν είναι μέχρι στιγμής απολύτως γνωστός³⁹.

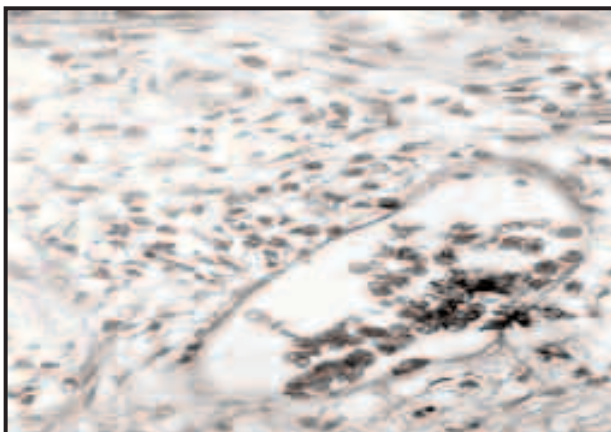
Αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη φλεγμονή του πλφού

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που εκδηλώνονται κατά τη φλεγμονή του πλφού, ακολουθούν τα τυπικά στάδια μιας φλεγμονώδους αντίδρασης με τη διαφορά ότι το ασυμπίεστο περιβάλλον της πλφικής κοιλότητας έχει ως επακόλουθο τη μεγάλη αύξηση της ενδοπλφικής πίεσεως. Ως πρώτη αμυντική αντίδραση μακρομόρια της θεμέλιας ουσίας του πλφού, όπως το υαλουρονικό οξύ, προσροφούν νερό και αυξάνουν τον όγκο της, προστατεύοντας έτσι, στο στάδιο της φλεγμονής, την αιματική κυκλοφορία. Με τον τρόπο αυτό, η αύξηση της ενδοπλφικής πίεσεως σε ένα σημείο δεν επεκτείνεται υποχρεωτικά και σε γειτονικές περιοχές⁵⁶. Παρότι η λεμφική παροχέτευση στον πλφό παραμένει υπό αμφισβήτηση, έχει αναφερθεί, σε περιπτώσεις φλεγμονής, η παρουσία παραγόντων που σχετίζονται με λεμφαγγειογένεση, όπως ο λεμφαγγειακός ενδοθη-

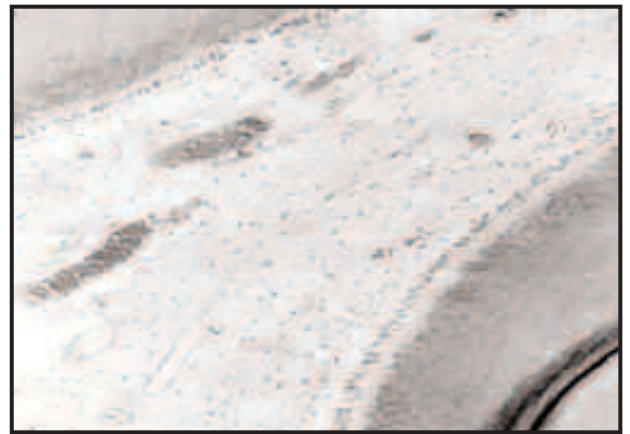
λιακός υαλουρονικός υποδοχέας-1 (LYVE-1: Lymphatic Endothelial Hyaluronan Receptor-1) και ο αγγειακός ενδοθηλιακός του αυξητικού παράγοντα υποδοχέας-3 (VEGFR-3: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3)⁵⁷.

Η αρχική αγγειοσυστολή κατά την φλεγμονή του πλφού, έχει αναφερθεί ότι προκαλείται από τη διέγερση των α και β -αδρενεργικών υποδοχών του συμπαθητικού συστήματος, που νευρώνει τα αγγεία του πλφού⁵⁸. Μεσολαβητές αυτής της διέγερσης, που έχει σημαντικό ρόλο και στον έλεγχο της ενδοπλφικής πίεσεως είναι οι κατεχολαμίνες (επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη και ντοπαμίνη), των οποίων τα επίπεδα έχει αναφερθεί ότι αυξάνονται σε φλεγμονώδεις συνθήκες⁵⁹.

Η πρώιμη φλεγμονώδης αντίδραση του πλφού, ωστόσο εκδηλώνεται κυρίως με την επακόλουθη αύξηση της αιματικής κυκλοφορίας, που συνδυάζεται και με αυξημένη αγγειογένεση⁶⁰. Η παρατηρούμενη υπεραϊμία οφείλεται στην αγγειοδιαστολή και την αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, που προκαλείται από τη δράση διάφορων ενδογενών μεσολαβητών^{61,62}. (Εικόνες 1 και 2). Η χορήγηση μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως είναι η PE2, η βραδυκινίνη και η ισταμίνη, έχει διαπιστωθεί ότι προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων του πλφού σε επίμυες⁶³. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (oxygen-derived free radicals), που παράγονται στους φλεγμονώδεις πλφούς, φαίνεται πως συμμετέχουν στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, αλληλεπιδρώντας, με ενδογενείς αγγεοδραστικούς μεσολαβητές, στο λείο μυϊκό χιτώνα των αγγείων⁶⁴. Αυξημένα επίπεδα του mRNA και της πρωτεΐνης της eNOS στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους οδοντινοβλάστες, αλλά και παράλληλη αύξηση της αγγειοδιαστολής, την οποία το συγκεκριμένο ένζυμο προάγει, έχει αναφερθεί σε φλεγμονώδεις πλφούς⁶⁵. Η σύνθεση



Εικόνα 1. Διογκωμένο αιμοφόρο αγγείο αντίστοιχα της περιοχής του μυϊκού στομίου του ρ.σ. γεμάτο ερυθρά αιμοσφαίρια που καταλαμβάνουν μεγάλο μέρος του αυλού, αλλά δεν έχουν ακόμη διαταχθεί στα τοιχώματά του. (απασβεστωμένο παρασκεύασμα, Μεγ. 40X).



Εικόνα 2. Διευρυμένα πλφικά αγγεία κατά μήκος του ριζικού σωλήνα με συγκέντρωση πολυμορφοπύρηνων κατά την φλεγμονώδη αντίδραση (απασβεστωμένο παρασκεύασμα, Μεγ. 6,5X10).

γενικά του NO, που σχετίζεται με την ενεργοποίηση μεσολαβητών, φαίνεται ότι αυξάνεται κατά την πρώιμη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ κατόπιν μειώνεται. Πειράματα σε επίμυες, όπου προκλήθηκε φλεγμονή με LPS, διαπίστωσαν κορύφωση της ανίχνευσης του mRNA της iNOS σε μακροφάγα και ουδετερόφιλα λεμφοκύτταρα μετά από 6 ώρες, που ακολουθήθηκε κατόπιν από μείωση. Η χορήγηση αναστολέων της iNOS, προκάλεσε δραστική μείωση στην έκφραση του mRNA προφλεγμονωδών κυτταροκινών και της COX-2⁶⁶.

Η γενικευμένη αγγειοδιαστολή έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος με την εμφάνιση φλεγμονωδών κυττάρων και την παραγωγή κυτταροκινών, που θα οργανώσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Ειδικότερα, τα μικροβιακά αντιγόνα διεγείρουν μεταξύ άλλων τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1, IL-12, TNF- α και INF- γ . Η IL-1 και ο TNF- α , παράγονται άμεσα από τα μονοκύτταρα και από τα μακροφάγα και στρατεύουν ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα στην περιοχή της ιστικής βλάβης. Η διέγερση της IL-12 και του TNF- α φαίνεται πως προκαλείται ισχυρότερα από τα κατά Gram-θετικά μικρόβια σε σχέση με τα κατά Gram-αρνητικά, ενώ στην περίπτωση της IL-1 δεν παρατηρείται διαφορά⁶⁷.

Αύξηση της έκφρασης, αλλά και του υποδοχέα του μορίου προσκόλλησης CD44, που προάγει τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων, έχει παρατηρηθεί κατά την έναρξη, αλλά και την εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδρασης στον πλφό⁶⁸. Σημαντικές μεταβολές στην κατανομή και την πυκνότητα των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου (CAMs) έχει παρατηρηθεί σε φλεγμονώδη αντίδραση, που προκαλείται κατά την προπαρασκευή δοντιών για την υποδοχή στεφανών, αλλά και κατά την εφαρμογή σε αυτά αδροποιητικών και συγκολλητικών συστημά-

των⁶⁹. Αύξηση παραγόντων, που μετέχουν στην προσαρμοζόμενη ανοσολογική αντίδραση, όπως το C3 στοιχείο του συμπληρώματος ή κύτταρα που περιέχουν τις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG, έχουν αναφερθεί σε φλεγμονώδεις πολφούς⁷⁰⁻⁷³. Σε επίμυες έχει επίσης παρατηρηθεί αύξηση κατά την πρώιμη φλεγμονώδη αντίδραση της έκφρασης των υποδοχέων AT-2 της αγγειοτενσίνης-II που ακολουθήθηκε από μείωση μέσα σε 12-24 ώρες. Η διέγερση του συγκεκριμένου υποδοχέα από την αγγειοτενσίνη-II, προκαλεί αγγειοδιασταλτική δράση⁷⁴.

Η αύξηση της αιματικής ροής προκαλεί άμεση αύξηση της υδροστατικής πίεσης στα τριχοειδή αγγεία και φλεβίδια με αποτέλεσμα την έξοδο όρου στον μεσοκυττάριο χώρο. Το γεγονός αυτό έχει ως συνέπεια την άμεση αύξηση της ενδοπορφικής πίεσεως, παρά το γεγονός ότι, όπως έχει αναφερθεί, γίνεται αρχικώς προσπάθεια αντιστάθμισης με αυξημένη παροχέτευση από το λεμφικό σύστημα⁷⁴. Οι μεταβολές της ενδοπορφικής πίεσεως φαίνεται, ωστόσο πως δεν επεκτείνονται ταχέως σε όλο τον πολφό^{61,76}. Φαίνεται πως υπάρχει κάποιο κρίσιμο επίπεδο στην αύξηση της ενδοπορφικής πίεσεως, κατά την οποία ανοίγουν οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις και οι τύπου U βρόγχοι αναδίπλωσης (U-turn loops), ώστε να αναχαιτιστεί η αύξηση της αιματικής ροής¹. Έρευνες σε επίμυες, για παράδειγμα, έχουν αποκαλύψει άνοιγμα των αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων του ακρορριζικού τριτημορίου του πολφού, μετά από εκτεταμένη προπαρασκευή τομέα⁷⁷. Η αύξηση της ενδοπορφικής πίεσεως έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της οδοντοβλαστικής στιβάδας και του εύρους της προοδοντίνης, λόγω της πρόωθησης των οδοντοβλαστών στα οδοντικά σωληνάρια. Ωστόσο η αύξηση της ενδοπορφικής πίεσεως κατά την φλεγμονώδη αντίδραση έχει και αμυντικό χαρακτήρα, καθώς έχει ως συνέπεια την αύξηση της ταχύτητας ροής του υγρού των οδοντοσωληνάρων προς την περιφέρεια, η οποία διευκολύνει την απομάκρυνση των μικροβίων, αλλά και τον παραγωγή τους από τον πολφό, διαμέσου των οδοντικών σωληνάρων^{78,79}.

Η φλεγμονώδης αντίδραση εξελίσσεται ανάλογα με την ισχύ ή την παράταση του ερεθίσματος, που την προκαλέσει, την έκταση της βλάβης, αλλά και την αντίδραση του ξενιστή. Έτσι η παρατεταμένη αγγειοδιαστολή, οδηγεί σε συνεχή αύξηση της αιματικής ροής και παράλληλη αύξηση της διαπερατότητας ή ακόμη και σε ρήξη των τριχοειδών αγγείων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό οιδήματος από την έξοδο μεγαλομοριακών ενώσεων, πρωτεϊνών του ορού και λευκοκυττάρων. Η απελευθέρωση από τα λευκοκύτταρα πρωτεολυτικών ενζύμων, προκαλεί την ρευστοποίηση μικροβίων και νεκρών κυττάρων με αποτέλεσμα τον σχηματισμό πυώδους εξιδρώμα-

τος. Η περαιτέρω αύξηση της ενδοπορφικής πίεσεως, που προκαλείται με αυτό τον τρόπο, σε συνδυασμό με το χαμηλής ελαστικότητας περιβάλλον, έχουν ως συνέπεια την συμπίεση των τοιχωμάτων των φλεβών και την αύξηση της αντίστασης τους στην αιματική ροή. Η επιβράδυνση της αιματικής ροής, που ακολουθεί έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, την υποξεία και την καταστολή των μεταβολικών διεργασιών του πολφικού ιστού¹.

Η διέγερση των νευρικών ινών που περιβάλλουν τα αγγεία του πολφού έχει ως αποτέλεσμα και την απελευθέρωση αγγειοδραστικών νευροπεπτιδίων από τις απολήξεις τους, που είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση της νευρογενούς φλεγμονής. Τα νευροπεπτιδία αυτά συμβάλλουν στην οργάνωση της φλεγμονώδους αντίδρασης προκαλώντας αγγειοδιαστολή, άμεση αύξηση της αιματικής ροής¹⁷ αλλά και αγγειογένεση⁸⁰. Αυξημένες συγκεντρώσεις νευροπεπτιδίων ή των υποδοχέων τους, όπως της ουσίας P, του πεπτιδίου CGRP και της νευροκινίνης A, έχουν αναφερθεί σε φλεγμονώδεις πολφούς⁸¹⁻⁸⁶.

Συμπεράσματα

1. Η ακριβής επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη ρύθμιση της αιματικής ροής του πολφού παραμένει αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξη παρασυμπαθητικών νευρικών ινών στον πολφό, των οποίων όμως η επίδραση στη ρύθμιση της αιματικής ροής δεν φαίνεται να είναι σημαντική. Η ανίχνευση αγγειοσπαστικών πεπτιδίων στις νευρικές ίνες πέριξ των αγγείων του πολφού πιθανώς υποδηλώνει παρασυμπαθητική ρύθμιση, ενώ η ύπαρξη συμπαθητικών αγγειοσυσταλτικών νευρικών ινών στον πολφό θεωρείται ότι συνδέεται με το γεγονός ότι απελευθερώνουν τη νοραδρεναλίνη και το νευροπεπτιδίο Υ. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για την ρύθμιση της αγγειοδιαστολής του πολφού δια μέσου συμπαθητικών β-αδρενεργικών υποδοχέων.
2. Η φλεγμονώδης αντίδραση στον πολφό εκδηλώνεται με αύξηση της αιματικής ροής, γενικευμένη αγγειοδιαστολή και αγγειογένεση. Η αύξηση της ενδοπορφικής πίεσεως αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την εξέλιξή της.
3. Η διέγερση των νευρικών ινών, που περιβάλλουν τα αγγεία του πολφού κατά τη φλεγμονώδη αντίδραση, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση αγγειοδραστικών νευροπεπτιδίων από τις απολήξεις τους, που είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση της νευρογενούς φλεγμονής.

Βιβλιογραφία

1. Kim S, Trowbridge H. Pulpal reaction to caries and dental procedures. In: Cohen S and Burns (eds) "Pathways of the pulp ". Mosby, St Louis 1998, pp 532-51.
2. Torabinejad M, Walton RE. Pulp and periradicular pathosis. In: Walton RE, Torabinejad M (eds). "Principle and practice of endodontics". W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996; pp 29-51.
3. Baldissara P, Catapano S, Scotti R. Clinical and histological evaluation of thermal injury thresholds in human teeth: a preliminary study. *J Oral Rehabil.* 1997; 21:231-47.
4. Chang YC, Yang SF, Huang FM, Liu CM, Tai KW, Hsieh YS. Proinflammatory cytokines induce cyclooxygenase-2 mRNA and protein expression in human pulp cell cultures. *J Endod.* 2003; 29:201-4.
5. Cox CF. Evaluation and treatment of bacterial microleakage. *Am J Dent.* 1994; 7:293-5.
6. Mjör IA, Odont D. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 2: initial reactions to preparation of teeth for restorative procedures. *Quintessence Int.* 2001; 32:537-51.
7. Vandevska-Radunovic V. Neural modulation of inflammatory reactions in dental tissues incident to orthodontic tooth movement. A review of the literature. *Eur J Orthod.* 1999; 21:231-47.
8. Yamaguchi M, Kojima T, Kanekawa M, Aihara N, Nogimura A, Kasai K. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human dental pulp cells. *Inflamm Res.* 2004; 53:199-204.
9. Anderson DG, Chiego DJ Jr, Glickman GN, McCauley LK. A clinical assessment of the effects of 10% carbamide peroxide gel on human pulp tissue. *J Endod.* 1999; 25:247-50.
10. Heyeraas KJ, Berggreen E. Interstitial fluid pressure in normal and inflamed pulp. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999; 10:328-36.
11. Corpron RE, Avery JK, Lee SD. Ultrastructure of capillaries in the odontoblastic layer. *J Dent Res.* 1973; 52:393.
12. Wakisaka S, Nishikawa S, Ichikawa H, Matsuo S, Takano Y, Akai M. The distribution and origin of substance P-like immunoreactivity in the rat molar pulp and periodontal tissues. *Arch Oral Biol.* 1985; 30:813-8.
13. Casasco A, Calligaro A, Springall DR, Casasco M, Poggi P, Valentino KL, et al. Neuropeptide K-like immunoreactivity in human dental pulp. *Arch. Oral Biol.* 1990; 35:33-6.
14. Wakisaka S, Akai M. Immunohistochemical observation on neuropeptides round the blood vessel in feline dental pulp. *J Endod.* 1989; 15:413-6.
15. Wakisaka S, Ichikawa H, Nishikawa S, Matsuo S, Takano Y, Akai M. The distribution and origin of calcitonin gene-related peptide-containing fibres in feline dental pulp: relationship with substance P-containing nerve fibres. *Histochemistry.* 1987a; 86:585-9.
16. Uddman R, Björlin G, Möller B, Sundler F. Occurrence of VIP nerves in mammalian dental pulps. *Acta Odontol Scand.* 1980; 38:325-8.
17. Olgart L, Edwall B, Gazelius B. Neurogenic mediators in control of pulpal blood flow. *J. Endodont.* 1989; 15:409-12.
18. Luthman J, Luthman D, Hökfelt T. Occurrence and distribution of different neurochemical markers in the human dental pulp. *Arch Oral Biol.* 1992; 37:193-208.
19. Uddman R, Grunditz T, Sundler F. Neuropeptide Y: occurrence and distribution in dental pulps. *Acta Odontol Scand* 1984; 42:361-5.
20. Casasco A, Calligaro A, Casasco M, Springall DR, Polak JM, Marchetti C. Immunocytochemical evidence for the presence of somatostatin-like immunoreactive nerves in human dental pulp. *J Dent Res* 1991; 70:87-9.
21. Wakisaka S, Itotagawa T, Youn SH, Kato J, Kurisu K. Distribution and possible origin of galanin-like immunoreactive nerve fibers in the mammalian dental pulp. *Regul Pept.* 1996; 62:137-43.
22. Pertl C, Kaufmann W, Amann R, Heinemann A, Ebelseder K, Polansky R, et al. Secretoneurin, a novel neuropeptide in the human dental pulp. *Arch. Oral Biol.* 1998; 43:361-5.
23. Wakisaka S, Ichikawa H, Nishikawa S, Matsuo S, Takano Y, Akai M. Immunohistochemical observation on the correlation between substance P- and vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivities in the feline dental pulp. *Arch. Oral Biol.* 1987b; 32:449-53.
24. Tabata S, Ozaki HS, Nakashima M, Uemura M. Blood vessels and nerve fibers in rat incisor pulp. Immunoelectron microscopic observation with anti-substance P antibody. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106:388-91.
25. Zhang J, Nagata K, Iijima T. Scanning electron microscopy and immunohistochemical observations of the vascular nerve plexuses in the dental pulp of rat incisor. *Anat 1 Rec.* 1998; 251:214-20.
26. Bishop MA, Malhotra M. An investigation of lymphatic vessels in the feline dental pulp. *Am J Anat* 1990; 187:247-53.
27. Oehmke MJ, Knolle E, Oehmke HJ. Lymph drainage in the human dental pulp. *Microsc Res Tech* 2003; 62: 187-91.
28. Matthews B, Andrew D. Microvascular architecture and exchange in teeth. *Microcirculation.* 1995; 2:305-13.
29. Meyer MW. Methodologies for studying pulpal hemodynamics. *J Endod.* 1980; 6:466-72.
30. Weiss RC, Tansy MF, Chaffe RB, Kendall FM. Functional control of intrapulpal vasculature: II. Physiologic evidence of a sympathetic cholinergic vasoactive system. *Dent Res.* 1972; 51:1350-8.
31. Edwall L, Olgart L, Haegerstam G. Influence of vasodilator substances on pulpal blood flow in the cat. *Acta Odontol Scand.* 1973; 31:289-96.
32. Tonder KJH. Effect of vasodilating drugs on external carotid and pulpal blood flow in dogs: "Stealing" of dental perfusion pressure. *Ada Physiol Scand.* 1976; 97:75-87.
33. Cauvin CA, Kirkendol PL. Tooth pulp pressure: local and systemic influences of epinephrine and acetylcholine. *Pharmacol Ther Dent* 1980; 5:17-24.
34. Okabe E, Todoki K, Ito H (1989). Direct pharmacologi-

- cal action of vasoactive substances on pulpal blood flow: an analysis and critique. *J Endod* 15:473-7.
35. Casasco A, Calligaro A, Casasco M, Springall DR, Polak JM, Poggi P, Marchetti C. Peptidergic nerves in human dental pulp. An immunocytochemical study. *Histochemistry*. 1990; 95:115-21.
 36. Olgart L. Neural control of pulpal blood flow. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1996; 7:159-71.
 37. Edwall B, Gazelius B, Fazekas A, Theodorsson-Norheim E, Lundberg JM. Neuropeptide Y (NPY) and sympathetic control of blood flow in oral mucosa and dental pulp in the cat. *Acta Physiol Scand*. 1985;125:253-4.
 38. Silbernagl S, Lang F. *Color Atlas of Pathophysiology*. George Thieme Verlag, New York 2000.
 39. Haynes B, Fauci A. Disorders of the immune system. In: Braunwall E. et al (eds) "Harrison's Principles of Internal Medicine". McGraw-Hill Med Publ Div, New York 2001, pp 1805-1830.
 40. Guyton A, Hall J. *Textbook of medical physiology*. Saunders W. Company. Philadelphia USA 1996.
 41. Sanders-Bush E, Mayer S. 5-hydroxytryptamine (serotonine). Receptor agonists and antagonists. RK. In: Hardmann J and Limbird L (eds) "Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics". McGraw-Hill Med Publ Co, New York, 2001 pp 269-290.
 42. Cocks TM, Moffatt JD. Protease-activated receptors: sentries for inflammation? *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21:103-8.
 43. Vergnolle N, Wallace JL, Bunnett NW, Hollenberg MD. Protease-activated receptors in inflammation, neuronal signaling and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:146-52.
 44. Kokkas B, Boeynaems JM. Release of prostacyclin from the dog saphenous vein by 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* 1988; 147:473-6.
 45. Despotopoulos A, Silbernagl S. *Color Atlas of Pathophysiology*. George Thieme Verlag, New York 1986.
 46. Lasagna L. The management of pain. *Drugs* 1986; 4:1-7.
 47. Shimizu Y, Hunt SW 3rd. Regulating integrin-mediated adhesion: one more function for PI 3-kinase? *Immunol Today*. 1996; 17:565-73.
 48. Boehncke WH, Schön MP. Interfering with leukocyte rolling--a promising therapeutic approach in inflammatory skin disorders? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:49-52.
 49. Murphy P. Chemokine receptors, glucocorticoids and pathophysiological significance. National Institutes of Health, Bethesda, MD USA. *Trends pharmacol Sci* 1996; 17: attached paper.
 50. Brown N, Roberts LJ. Histamin, bradykinin, and their antagonists. In Hardman J et al (eds). "Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics". P. 1649, McGraw-Hill Med. Publ. Div., N. York 1999, pp 645-67.
 51. Ahluwalia A, Perretti M. B1 receptors as new inflammatory target. Could this B the 1? *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:100-4.
 52. Morrow J, Roberts JK. Lipid-derived autocoids. In: Hardman J et al (eds) "Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics". Mc Graw-Hill Med Publ Div, New York, 1999 pp 669-85.
 53. De Gaetano G, Donati MB, Cerletti C. Prevention of thrombosis and vascular inflammation: benefits and limitations of selective or combined COX-1, COX-2 and 5-LOX inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:245-52.
 54. Zeng M, Zhang H, Lowell C, He P. Tumor necrosis factor-alpha induced adhesion of microvessel permeability. *Am J Physiology* 2002; 283:2420-30.
 55. Kaplanski G, Marin V, Fabrigoule M, Boulay V. Thrombin-activated endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD106). *Blood* 1998; 92:1259-67.
 56. Linde A. The extracellular matrix of the dental pulp and dentin. *J Dent Res* 1985; 64(Spec Iss):523-529.
 57. Berggreen E, Haug SR, Mkonyi LE, Bletsa A. Characterization of the dental lymphatic system and identification of cells immunopositive to specific lymphatic markers. *Eur J Oral Sci*. 2009 Feb; 117:34-42.
 58. Nagy G, Bartha Y, Keresztes T, Ólveti É, Madléna. Quantitative analysis of catecholamines in human dental pulp. *J Endod*. 2000; 26:596-8.
 59. Nup C, Rosenberg P, Linke H, Tordik P. Quantification of catecholamines in inflamed human dental pulp by high-performance liquid chromatography. *J Endod* 2001; 27:73-5.
 60. Soden RI, Botero TM, Hanks CT, Nör JE. Angiogenic signaling triggered by cariogenic bacteria in pulp cells. *J Dent Res*. 2009; 88:835-40.
 61. Tønder KJ, Kvinnsland I. Micropuncture measurements of interstitial fluid pressure in normal and inflamed dental pulp in cats. *J Endod* 1983; 9:105-9.
 62. Heyeraas KJ, Kvinnsland I. Tissue pressure and blood flow in pulpal inflammation. *Proc Finn Dent Soc* 1992; 88:393-401.
 63. Kim S, Liu M, Simchon S, Dörscher-Kim JE. Effects of selected inflammatory mediators on blood flow and vascular permeability in the dental pulp. *Proc Finn Dent Soc* 1992; 88: 387-92.
 64. Okaba E. Endogenous vasoactive substances and oxygen-derived free radicals in pulpal haemodynamics. *Arch Oral Biol* 1994; 39: 39-43.
 65. Di Nadro Di Maio F, Lohinnai Z, D'Arcangelo C, De Fazio PE, Speranza L, De Lutiis MA, Patruno A, Grilli A, Felaco M. Nitric oxide synthase in healthy and inflamed human dental pulp. *J Dent Res* 2004; 83:312-6.
 66. Kawashima N., Nakano-Kawanishi H., Suzuki N., Tagaki M., Suda H. Effect of NOS inhibitor on cytokine and COX2 expression in rat pulpitis. *J Dent Res* 2005; 84: 762-7.
 67. Hahn CL, Liewehr FR. Relationships between caries bacteria, host responses and clinical signs and symptoms of pulpitis. *J Endod*. 2007; 33:213-9.
 68. Pisterna GV, Siragusa M. CD44 Presence in inflamed pulp tissue. *J Endod*. 2007; 23:366-70.

69. Bagis B, Atilla P, Cakar N, Hasanreisoglu U. Immunohistochemical evaluation of endothelial cell adhesion molecules in human dental pulp: effects of tooth preparation and adhesive application. *Arch Oral Biol.* 2007; 52:705-11.
70. Honjo H, Tsubakimoto K, Utsumi N, Tsutsui M. Localization of plasma proteins in the human dental pulp. *J Dent Res.* 1970; 49:888.
71. Pulver WH, Taubman MA, Smith DJ. Immune components in normal and inflamed dental pulp. *Arch Oral Biol* 1977; 22:103-11.
72. Speer ML, Madonia JV, Heuer MA. Quantitative evaluation of the immunocompetence of the dental pulp. *J Endod* 1977; 22:103-11.
73. Pekovic DD, Fillery ED. Identification of bacteria in immunopathologic mechanisms of human dental pulp. *Oral Surg* 1984; 57:652-61.
74. Souza PP, Fukada SY, Cunha FQ, Costa CA, Costa-Neto CM. Regulation of angiotensin II receptors levels during rat induced pulpitis. 2007; 140:27-31.
75. Heyeraas KJ. Pulpal hemodynamics and interstitial fluid pressure: balance of transmicrovascular fluid transport. *J Endod* 1989; 15:468-72.
76. Van Hassel HJ. Physiology of the human dental pulp. In: Siskin M (ed). "The biology of the human dental pulp" Mosby, St Louis, 1973.
77. Kim S. Regulation of pulpal blood flow. *J Dent Res.* 1985; 64 (Spec Iss): 590-6.
78. Pashley DH. Dynamics of the pulpo-dentin complex. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996; 7:104-33.
79. Hahn CL, Liewehr FR. Innate immune responses of the dental pulp to caries. *J Endod.* 2007; 33:643-51.
80. El Karim IA, Linden GJ, Irwin CR, Lundy FT. *J Endod.* Neuropeptides regulate expression of angiogenic growth factors in human dental pulp fibroblasts. 2009; 35:829-33.
81. Rodd HD, Boissonade FM. Substance P expression in human tooth pulp in relation to caries and pain experience. *Eur J Oral Sci.* 2000; 108:467-74.
82. Awawdeh L, Lundy FT, Shaw C, Lamey PJ, Linden GJ, Kennedy JG. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in pulp tissue from painful and healthy human teeth. *Int Endod J* 2002; 35: 30-6.
83. Bowles WR, Withrow JC, Lepinski AM, Hargreaves KM. Tissue levels of immunoreactive substance P are increased in patients with irreversible pulpitis. *J Endod* 2003; 29:265-7.
84. Caviedes-Bucheli J, Arenas N, Camargo-Beltran C, Guiza O, Moncada NA, Moreno GC, Diaz E, Munoz HR. Calcitonin gene-related peptide receptor expression in healthy and inflamed human pulp tissue. *Int Endod J* 2005; 38: 712-7.
85. Caviedes-Bucheli J, Camargo-Beltran C, Gomez-la-Rotta AM, Moreno SC, Abello GC, Gonzalez-Escobar JM. Expression of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in irreversible acute pulpitis. *J Endod* 2004; 30: 201-4.
86. Caviedes-Bucheli J, Gutierrez-Guerra JE, Salazar F, Pichardo D, Moreno GC, Munoz HR. Substance P receptor expression in healthy and inflamed human pulp tissue. *Int Endod J* 2007; 40: 106-11.