



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΑΙ
ΚΕΝΤΡΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΙΧΤΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ
ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΗΝ
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΚΑΙ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ
ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΕΚΤΟΜΗΣ ΣΕ ΧΟΙΡΟΥΣ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΚΡΙΚΡΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΝΙΚΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΠΑΙΔΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα 2013

**“ Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως”**

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 και Νόμος 1268/82, άρθρο 50,παράγραφος 8)

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
Μελέτιος-Αθανάσιος Δημόπουλος

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Επιβλέπων: Καθηγητής Γεώργιος Π. Χρούσος, Διευθυντής Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Γρηγόριος Κουράκλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Διευθυντής Β' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.

Παναγιώτης Καραγιαννάκος, Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών, τ. Διευθυντής Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

ΤΟΠΟΣ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ

- 1. Κέντρο Πειραματικής Χειρουργικής Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών.**
- 2. Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο.**

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γεώργιος Π. Χρούσος, Καθηγητής Παιδιατρικής, Διευθυντής Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Γρηγόριος Κουράκλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Διευθυντής Β' Προπεδευτικής Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.

Παναγιώτης Καραγιαννάκος, Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, τ. Διευθυντής Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Νικητέας Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής

Χαρμανδάρη Ευαγγελία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής

Ζουμάκης Εμμανουήλ, Επίκουρος Καθηγητής Μοριακής Βιοχημείας

Καρατζάς Θεόδωρος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής

Ο αρχικός όρκος

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσιν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὅρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωντέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρῶσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἵρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρῆξις τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρῶντα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποίεοντι, καὶ μὴ ξυγχείοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Απόδοση στα νέα ελληνικά

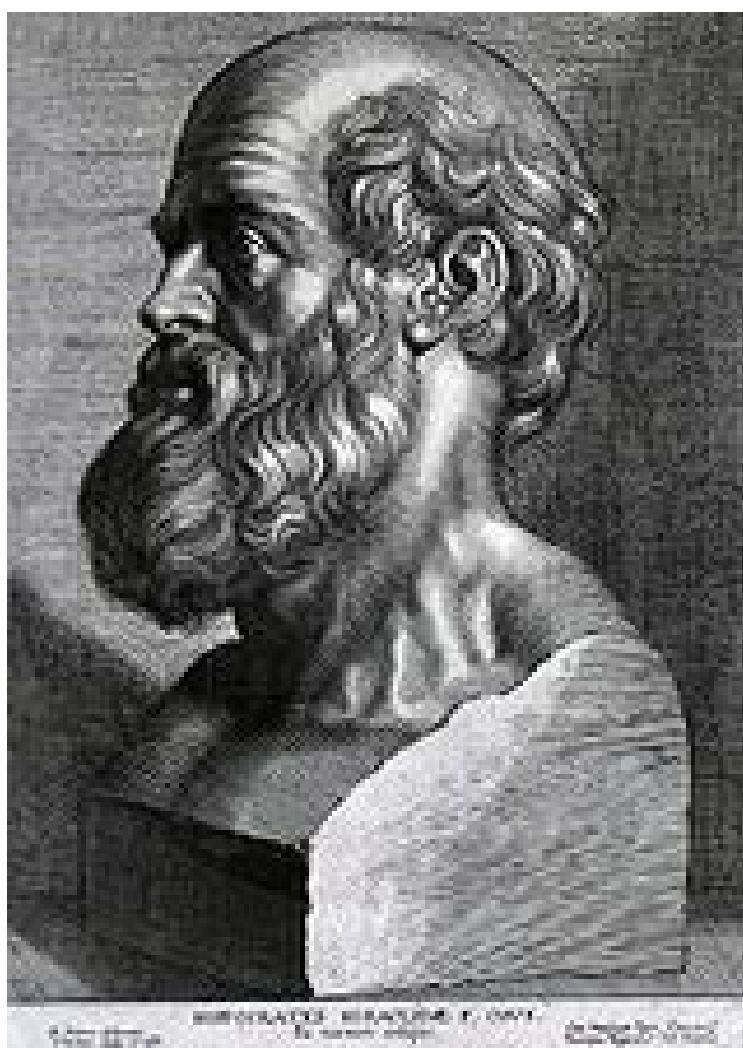
Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδελφία μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

Καινούρια σχετικότητα

Μερικά τμήματα του όρκου έχουν αλλάξει ή και αφαιρεθεί με τον καιρό απο διάφορες σχολές και χώρες. Μερικές σχολές δίνουν μερικά κομμάτια του όρκου αλλά πολύ λίγες τον δίνουν στην αρχαία του μορφή η οποία απαγόρευε στους περισσότερους γενικούς ιατρούς την έκτρωση, την ευθανασία και την Χειρουργική

Μερικές αλλαγές καθώς και προσθήκες στον όρκο είναι η εξής:

1. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Στο παρελθόν οι ιατρικές σχολές έδειχναν προνομιακή μεταχείριση στα παιδιά ιατρών.
2. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Αυτή είναι η πρόθεση κάθε ιατρού ωστόσο αυτός ο όρος παρακάμπτεται στις συζητήσεις περί ευθανασίας.
3. Θα αποφύγω να βλάψω την ηθική της κοινωνίας μου Σε πολλές χώρες μπορεί να αφαιρεθεί η άδεια εξάσκησης του επαγγέλματος αν κάποιος ιατρός βλάψει την ηθική της κοινωνίας.
4. Δεν θα βλάψω κανέναν εσκεμμένα για τα συμφέροντα κάποιου τρίτου. Οι ιατρικοί οργανισμοί παγκοσμίως έχουν αποδοκιμάσει την παρουσία ιατρών στις νόμιμες εκτελέσεις. Ωστόσο σε έναν μικρό αριθμό περιπτώσεων ένας ιατρός μπορεί να προκαλέσει ευθανασία με την συγκατάθεση του ιδίου καθώς και του ασθενή.
5. Να αποφεύγω να κάνω πράγματα που άλλες ειδικότητες μπορούν να χειριστούν καλύτερα. Η λιθίαση που αναφέρεται στον όρκο σημαίνει πέτρες των νεφρών και της ουροδόχου κύστης. Η αφαίρεση των οποίων γίνεται μόνο από χειρουργούς. Η Χειρουργική δεν είχε αναγνωρισθεί ως ειδικότητα εκείνη την εποχή. Αυτή η πρόταση τώρα αναγνωρίζεται ως κατανόηση ότι ένας ιατρός δεν μπορεί να είναι ειδικός σε πολλές περιοχές. Επίσης δείχνει την ιστορική διαφορά μεταξύ των χειρουργών και των ιατρών.
6. Να κρατώ το καλό του ασθενή ως πρώτη προτεραιότητα Μπορεί να υπάρχουν πολλές συγκρουόμενες "καλές προθέσεις" όπως το καλό της κοινότητας, η συντήρηση των οικονομικών πόρων, η στήριξη του συστήματος δικαιοσύνης ή απλά το να βγάλει λεφτά ο ιατρός.
7. Να αποφεύγω να διατηρώ σεξουαλικές σχέσεις ή άλλους ανάρμοστους δεσμούς με τον ασθενή ή με την οικογένεια του ασθενούς.



Εγχάραξη του Ιπποκράτη απο τον Peter Paul Rubens, 1638.

Στους γιούς μου
Βασίλη και Δημήτρη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	13
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	23
ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	24

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή	27
-----------------------	-----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Βιβλιογραφική Επισκόπηση	35
Φυλές των Χοίρων που Χρησιμοποιούνται για Πειραματόζωα	35
Λαπαροσκοπική χειρουργική ή Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική.....	36
Ενδοσκοπική Επινεφριδεκτομή.....	39
Αποτελέσματα από διεθνείς μελέτες που αφορούν σε Επινεφριδεκτομές....	42

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1. Ενδοκρινικό Σύστημα.....	46
3.2. Νευροφυσιολογία του στρες.....	53
α) CRH , CRH-AVP και Χολινεργικοί Νευρώνες.....	56
β) ACTH.....	60
γ) Κορτιζόλη. Ο ρόλος της στο στρες.....	61
δ) Η Θεωρία των δύο υποδοχέων κορτιζόλης και του συρρικνούμενου ιπποκάμπου	66
ε) Αυτόνομο Νευρικό σύστημα (Συμπαθητικό και Παρασυμπαθητικό).....	68
Ορμόνες Υπό τον Έλεγχο του Α.Ν.Σ.....	69

στ) Ανοσοποιητικό Σύστημα και στρες. Κυτοκίνες.....	70
3.3 Το Χειρουργικό Στρες	73

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4

4. Υλικά και Μέθοδος.....	89
----------------------------------	-----------

Κεφάλαιο 5

5. Αποτελέσματα	98
------------------------------	-----------

Κεφάλαιο 6

6. 1. Συζήτηση Αποτελεσμάτων.....	105
--	------------

6.2. Συμπεράσματα.....	116
-------------------------------	------------

Περίληψη	120
-----------------------	------------

Summary	122
----------------------	------------

7. Βιβλιογραφία	123
------------------------------	------------

Παράρτημα	137
------------------------	------------

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα στις 25 Ιανουαρίου 1972, στην Αθήνα.

Εχω δύο γιους ηλικίας 9 και 6 ετών.

Αποφοίτησα από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του PLOVDIV Βουλγαρίας στην 1^η Σεπτεμβρίου 1997 με το βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ».

Αναγνώριση πτυχίου από το ΔΙΚΑΤΣΑ στις 29 Απριλίου 1998.

Άδεια Άσκησης Ιατρικού επαγγέλματος με αριθμό πρωτοκόλλου 14383/20-5- 1998, Νομαρχία Αθηνών, τομέας Ανατολικής Αθήνας.

Από τις 2/ 12/ 1999 έως και 1/ 9/ 2002 εργαζόμουν στην **Β' Χειρουργική Κλινική του Περιφερειακού Νοσοκομείου της Νίκαιας- Πειραιά «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ»**, στα πλαίσια της εκπαίδευσης στη Χειρουργική που απαιτείται, για την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας της Παιδοχειρουργικής Από το Νοσοκομείο αυτό αλλά και από τη συγκεκριμένη Κλινική αποκόμισα μεγάλη εμπειρία στη διαχείριση του Τραύματος, του Επείγοντος και τη συμμετοχή μου μεγάλο αριθμό χειρουργείων Γενικής Χειρουργικής και Αγγειοχειρουργικής και Θωρακοχειρουργικής.

Από 29/ 10/ 2002 έως και 09/07/2007 εργαζόμουν στο **Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»**, κατέχοντας θέση ειδικευόμενης Ιατρού στην **Α' Παιδοχειρουργική Κλινική**, όπου και απέκτησα τις γνώσεις και την χειρουργική μου εμπειρία στην Παιδοχειρουργική. Αξίζει να σημειωθεί ότι με την καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη του Δ/ντη κ. Θ. Ντόλαντζα και των επιμελητών μου κ.Σ. Αντύπα, Δ. Δημητριάδη και κ. Κ. Νίκα συμμετείχα σε όλη τη γκάμα της Χειρουργικής των Παίδων, εκπαιδεύοντας αργότερα τους νεότερους συναδέλφους σε αρκετές χειρουργικές επεμβάσεις.

Χορήγηση άδειας τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας Χειρουργικής Παίδων από την Νομαρχία Ανατολικής Αττικής, αριθμός πρωτοκόλλου 6829/8-10-2007.

Από 21-12-2007 ως και το Φεβρουάριο του (11-2-2011)2011 εργάστηκα ως επικουρικός επιμελητής στο ΕΚΑΒ Αθηνών (Κινητή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών), συμμετέχοντας σε διακομιδές βαρέων πασχόντων νεογνών από υγειονομικούς σχηματισμούς του Λεκανοπεδίου και σε αεροδιακομιδές απο την περιφέρεια. Σε εθελοντική βάση συμμετείχα στη στελέχωση του τμήματος

αεροδιακομιδών του ΕΚΑΒ ως ιπτάμενη ιατρός για τη διακομιδή νεογνών με εναέρια μέσα.

Από 24-4-2012 ως και 23-4-2013 εργάστηκα ως επικουρική ιατρός στην Παιδοχειρουργική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας.

Είμαι κάτοχος Μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών (MASTER), 3-10-2008 από το Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο με αντικείμενο « Διοίκηση Μονάδων Υγείας» και «Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας» και με θέμα της Διπλωματικής εργασίας μου:

« Ποιότητα Ζωής Συσχετιζόμενη με την υγεία (Health Related Quality of Life- HRQOL). Μέτρηση της ΠΖΣΥ Νοσηλευομένων Παιδιών σε Χειρουργικές κλινικές του Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία».

Επιστημονικά Υπεύθυνος: Αν Καθηγητής Κοινωνικής Ιατρικής Γ. Τούντας.

Κατέχω τον τίτλο «**6ο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής του Ε.Κ.Α.Β.**» υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας Πρόνοιας, ετήσιας διάρκειας 2000-2001 και αποφοίτηση με επιτυχείς θεωρητικές και πρακτικές εξετάσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι ο μόνος τίτλος Ειδίκευσης στην Επείγουσα Ιατρική στην Ελλάδα ως σήμερα.

Από το 2009 ως και σήμερα **συμμετέχω μετά από επιλογή** σε μετεκπαιδευτικά μαθήματα και πρακτική εξάσκηση σε ενδοσκοπήσεις πεπτικού της Πανευρωπαϊκής Εταιρείας Γαστρεντερολογίας:

Professional Trainee course UEGF: Managment of biliary diseases ,Amsterdam 18-19/9/2009 ,

Professional Trainee course UEGF/easl: Cholestatic liver diseases, Oxford 8-10/7/2010,

Professional Trainee course UEGF Colorectal cancer-from prenention to palliation, Heidelberg, Janouary 20011

Professional Trainee course UEGF Obesity, Metabolic Syndrome and GI tract in cooperation with Karolonska istitute, 2-4/2/2012

UEGF Trainee Week Summer Scool, Prague 7-10/6/2012

Professional Trainee course UEGF Dyspepsia and Bloating, Barcelona 7-9/2/2013

ΣΕ όλα τα παραπάνω η πρακτική εξάσκηση στις ενδοσκοπήσεις και την ERCP έχουν τυχουν διαπιστευτεί απο την UEG.

Στοιχεία Επικοινωνίας:

Διεύθυνση Κατοικίας: Ολύμπου 9, Γέρακας Αττικής Τ.Κ. 15344

Τηλέφωνα Επικοινωνίας: 210-6138853 (οικία)

1. ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1.A. Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου

- Έχω εκπληρώσει την υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου στο Γενικό Νοσοκομείο Σύρου «Βαρδάκειο και Πρώιο» από 13/7/ 1998 έως και 12/ 10/ 1998 και στο Κέντρο Υγείας Πάρου από 13/ 10 / 1998 έως και 12/ 10 /1999.

1.B. Ειδίκευση

Ως Ειδικευόμενη Ιατρός Παιδοχειρουργικής υπηρέτησα στα κάτωθι Νοσοκομεία:

- Από τις 2/ 12/ 1999 έως και 1/ 9/ 2002 στην Β' Χειρουργική Κλινική του Περιφερειακού Νοσοκομείου της Νίκαιας- Πειραιά «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ», στα πλαίσια της εκπαίδευσης στη Χειρουργική που απαιτείται, για την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας της Παιδοχειρουργικής (Διευθυντής Dr Στ. Πίνης).
- Από 29/ 10/ 2002 έως και 09/07/2007 στην Α' Παιδοχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων « Αγία Σοφία» για την ολοκλήρωση της ειδικότητας της Παιδοχειρουργικής. (Διευθυντής Dr. Θ. Ντόλαντζας)
- Από 27/06/ 2005 έως 26/ 12/ 2005 στην Χειρουργική Θώρακος Κλινική του Περιφερειακού Νοσοκομείου της Νίκαιας –Πειραιά «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ», στα πλαίσια της εκπαίδευσης , για την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας της Παιδοχειρουργικής (Διευθυντής Dr Μ. Γεραζούνης).
- Από 19/4/2006-19/10/2006 στην Ορθοπαιδική κλινική του Περιφερειακού Νοσοκομείου της Νίκαιας –Πειραιά «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ», στα πλαίσια της εκπαίδευσης , για την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας της Παιδοχειρουργικής (Διευθυντής Ν. Πρέβεζας).

1.Γ. Ε.Σ.

Ως ειδικευμένη Παιδοχειρουργός:

- Από 21-12-2007 ως και από 11-2-2011 εργάστηκα ως επικουρικός επιμελητής στο ΕΚΑΒ Αθηνών (Κινητή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών)
- Από 24-4-2012 ως και 23-4-2013 εργάστηκα ως επικουρική ιατρός στην Παιδοχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Νίκαιας.

2. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

2.Α. Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση

Μεταπτυχιακές σπουδές (MASTER)

Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο με αντικείμενο « Διοίκηση Μονάδων Υγείας» και με θέμα της Διπλωματικής εργασίας μου:

« Ποιότητα Ζωής Συσχετιζόμενη με την υγεία (Health Related Quality of Life- HRQOL). Μέτρηση της ΠΖΣΥ Νοσηλευομένων Παιδιών σε Χειρουργικές κλινικές του Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία»-2008.

Η Διπλωματική μου εργασία εκπονήθηκε υπό την επίβλεψη του Αν. Καθηγητή Κοινωνικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Γ. Τούντα και για την πραγματοποίηση της διενεργήθηκε ερευνητική μελέτη με τη διάθεση Ερωτηματολογίων σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν στις Χειρουργικές, Ορθοπαιδικές, Νευροχειρουργική και Ω.Ρ.Λ. κλινικές του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία» μετά από θετική εισήγηση της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου και απόφαση Διοικητικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία».

2. Β. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ
ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ:7
ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ:4

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

2.Γ. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:75

-ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ6

2.Δ. ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΗ

ΒΙΒΛΙΩΝ

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ

ΒΙΒΛΙΩΝ:3

Ε. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

1. Ως άμισθη μεταπτυχιακή φοιτήτρια από τον Ιούλιο 2007 ως τον Ιούλιο 2009 στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών στα πλαίσια της διδακτορικής μου Διατριβής με θέμα:
« Το Χειρουργικό στρες στην ανοιχτή και την Λαπαροσκοπική Χειρουργική. Συγκριτική μελέτη στην μεταβολή των τιμών των ορμονών του στρες κατά τη διάρκεια ανοιχτής και λαπαροσκοπικής Επινεφριδεκτομής σε χοίρους». (Επιστημονικά Υπεύθυνοι: Καθηγητής Παιδιατρικής κ. Γ. Χρούσος, Καθηγητής Χειρουργικής Γρ. Κουράκλης, Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής κ. Π. Καραγιαννάκος , Διευθυντής Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής του Ι.Ι.Β.Ε.Α.Α.)
2. Ως άμισθη μεταπτυχιακή φοιτήτρια από τον Ιούνιο 2007 ως τον Μάιο 2009 στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών στα πλαίσια της διδακτορικής Διατριβής άλλου Ερευνητή με θέμα:« Μελέτη του χειρουργικού στρες στην ανοιχτή και Λαπαροσκοπική Χολοκυστεκτομή σε χοίρους» . (Επιστημονικά Υπεύθυνοι: Καθηγητής Παιδιατρικής κ. Γ. Χρούσος, Καθηγητής Χειρουργικής Γρ. Κουράκλης, Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής κ. Π. Καραγιαννάκος , Διευθυντής Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής του Ι.Ι.Β.Ε.Α.Α.)

3. Ερευνητική μελέτη, μέσω διανομής και συμπλήρωσης ερωτηματολογίου, την χρονική περίοδο Μάρτιος – Απρίλιος 2008, στα πλαίσια της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας μου, στο Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία» μετά από θετική εισήγηση της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου και απόφαση Διοικητικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία». (επισυνάπτονται δικαιολογητικά).
Επιστημονικά υπεύθυνος: Αναπληρωτής Καθηγητής Κοινωνικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Γ. Τούντας

3.ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

3.Α. ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΗ

3.Α.1. ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ- ΗΜΕΡΙΔΕΣ ΣΥΜΠΟΣΙΑ

- **ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ- ΗΜΕΡΙΔΕΣ-ΣΥΜΠΟΣΙΑ>60**
- **ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ- ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ>35**

3. Α. 2. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ

ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ>40

1. Κάτοχος του ATLS- Advanced Trauma Life Support Course – Athens, 21-22/6/2002.
2. Κάτοχος του EPLS-European Pediatric Life Support Course - 2004.
3. Κάτοχος του PHTLS- Prehospital Trauma Life support Course - 2008.
4. Κάτοχος του BLS- Basic Life Support/AED Course - 2009.

ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ>20

Παρακολούθηση των εργασιών της Παιδοχειρουργικής Κλινικής του Royal Hospital for Sick Children, Glasgow από 22-26/7/2002

Three- Day Intensive Workshop and Teaching course of treatment of Anorectal Anomalies, 4-6 October 2004, Belgrade by ABERTO PEÑA.

3.B. ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΡΙΑ

ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

1. Στα πλαίσια της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης της Α' Παιδιατρικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, παρουσίαση ενδιαφερόντων κλινικών περιπτώσεων με βεβαίωση του Καθηγητή Γ. Χρούσου.

- «Παρασίτωση προσώπου» στις 30/3/2006.
- «Ορμονοεκκριτική κύστη ωοθήκης σε κορίτσι 3 ετών» στις 18/5/2006.
- «Χυλοθώρακας σε βρέφος 6 μηνών» στις 9/10/2006.

**ΣΕ ΦΟΙΤΗΤΕΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

- “Επείγουσες καταστάσεις, αρχική εκτίμηση/ αντιμετώπιση” 14 ώρες εκπαίδευση με πρακτική εξάσκηση, 22-23/12/2009

2. Στα πλαίσια της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης της Β' Χειρουργικής Κλινικής του Γ. Ν. Νίκαιας και της Α' Παιδοχειρουργικής Κλινικής του Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», σε ειδικευόμενους ιατρούς.

• ΩΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ

ΑΛΛΩΝ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

Εκπαιδύτρια στο Ι.Ε.Κ. Χαλανδρίου στο τμήμα Νοσηλευτικής-Τραυματολογίας στο μάθημα Υγιεινή-Μικροβιολογία, φθινοπωρινό εξάμηνο 2007-2008, (28 ώρες).

Εκπαιδύτρια στο Ι.Ε.Κ. Ε.Κ.Α.Β Αθήνας, ειδικότητας «Διασώστης - Πλήρωμα Ασθενοφόρου» στα παρακάτω εκπαιδευτικά αντικείμενα:

Προσέγγιση Παιδιατρικού ασθενή (8 ώρες), φθινοπωρινό εξάμηνο 2007-2008.

Παθήσεις νεογνών-παιδιών (8 ώρες), φθινοπωρινό εξάμηνο 2007-2008.

- Προσέγγιση Παιδιατρικού ασθενή (8 ώρες), εαρινό εξάμηνο 2008.
- Προσέγγιση Παιδιατρικού ασθενή (8 ώρες), φθινοπωρινό εξάμηνο 2008-2009.
- Τοπογραφική Ανατομική (9 ώρες) ,εαρινό εξάμηνο 2009.
- Προσέγγιση Παιδιατρικού ασθενή (8 ώρες), εαρινό εξάμηνο 2009.

Απο το 2009 ως και σήμερα συνεχίζω την εκπαίδευση στο ΙΕΚ ΕΚΑΒ με > απο200 εκπαίδευσης.

Εκπαιδύτρια στο Ι.Ε.Κ. Νέας Ιωνίας στο **τμήμα Νοσηλευτικής-Τραυματολογίας** στο μάθημα « **Γυναικολογία- Παιδιατρική**», (28 ώρες), εαρινό εξάμηνο εξάμηνο 2007-2008.

Εκπαιδύτρια στο Ι.Ε.Κ. Νέας Ιωνίας στο **τμήμα Νοσηλευτικής Χειρουργείου** στο μάθημα «**Γυναικολογία- Παιδιατρική**», (28 ώρες), εαρινό εξάμηνο 2008-2009.

Εκπαιδύτρια στο Ι.Ε.Κ. Νέας Ιωνίας στο **τμήμα Νοσηλευτικής-Τραυματολογίας** στο μάθημα « **Πρώτες Βοήθειες - Αναισθησιολογία**», (28 ώρες), φθινοπωρινό εξάμηνο 2008-2009.

Βαθμολογήτρια στο **Θεωρητικό μέρος** των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 2^{ης} περιόδου 2007 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα **ΔΙΑΣΩΣΤΗΣ-ΠΛΗΡΩΜΑ ΑΣΘΕΝΟΦΟΡΟΥ** στις 2/4//2008.

Εξετάστρια στο **Πρακτικό μέρος** των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 1^{ης} περιόδου 2008 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα **ΔΙΑΣΩΣΤΗΣ-ΠΛΗΡΩΜΑ ΑΣΘΕΝΟΦΟΡΟΥ** στις 5/7/2008, 6/7/2008.

Εξετάστρια στο Πρακτικό μέρος των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 1^{ης} περιόδου 2008 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα **Ιατρικών Συσκευών Απεικονίσεων** στις 28/6/2008.

Βαθμολογήτρια στο Θεωρητικό μέρος των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 1^{ης} περιόδου 2008 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα **ΔΙΑΣΩΣΤΗΣ-ΠΛΗΡΩΜΑ ΑΣΘΕΝΟΦΟΡΟΥ** στις 11/7/2008.

Βαθμολογήτρια στο Θεωρητικό μέρος των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 1^{ης} περιόδου 2008 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα **ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ-ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ** στις 11/7/2008.

Βαθμολογήτρια στο Θεωρητικό μέρος των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 2^{ης} περιόδου 2008 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα **ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ-ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ** στις 28/11/2008.

Εξετάστρια στο Θεωρητικό μέρος των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 2^{ης} περιόδου 2008 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα **ΔΙΑΣΩΣΤΗΣ-ΠΛΗΡΩΜΑ ΑΣΘΕΝΟΦΟΡΟΥ** στις 13/12/2008.

Εξετάστρια στο Πρακτικό μέρος των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 2^{ης} περιόδου 2008 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα **ΔΙΑΣΩΣΤΗΣ-ΠΛΗΡΩΜΑ ΑΣΘΕΝΟΦΟΡΟΥ** στις 13/12/2008.

Βαθμολογήτρια στο Θεωρητικό μέρος των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 1^{ης} περιόδου 2009 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ στις 1/6/2009.

Εξετάστρια στο Θεωρητικό μέρος των εξετάσεων Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης 1^{ης} περιόδου 2009 του Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (ΟΕΕΚ) , για την ειδικότητα ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ- ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ στις 13/6/2009.

Ευχαριστίες

Ένα μεγάλο ευχαριστώ και ευγνωμοσύνη:

Στον Καθηγητή κ. Γεώργιο Χρούσο για την δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονήσω την παρούσα διατριβή, για την τιμή που μου έκανε να μου εμπιστευτεί ένα θέμα που το μεγαλύτερο μέρος του ήταν ερευνητικό, που απαίτησε πολλές χειρουργικές επεμβάσεις, πολλές ώρες συντονισμού, επιμονής και υπομονής για τη χρηματοδότηση του και την πραγμάτωση του.

Στον Καθηγητή κ. Παναγιώτη Καραγιαννάκο για την αμέριστη συμπαράσταση κατά τη διάρκεια των χειρουργείων, τη διάθεσή του για βοήθεια κάθε φορά που προέκυπταν προβλήματα αλλά και για την αγάπη που μου έδειξε ακόμα και μετά την περάτωση του ερευνητικού- χειρουργικού τμήματος της διατριβής μου.

Στον Καθηγητή κ. Γρηγόρη Κουράκλη για τη συμμετοχή στην τριμελή επιτροπή της διατριβής μου και για τη σημαντική συμβολή του στο σχεδιασμό και την πραγματοποίηση των χειρουργικών επεμβάσεων που απαιτούσε το πρωτόκολλο της διδακτορικής μου διατριβής και συγκεκριμένα **στην πραγματοποίηση των πρώτων λαπαροσκοπικών επινεφριδεκτομών σε χοίρους για ερευνητικό σκοπό.**

Ιδιαίτερα στον Επίκουρο Καθηγητή Μανώλη Ζουμάκη για όλα!! Για τη συμπαράσταση, το κουράγιο, την υπομονή και την αγάπη που μου έδειξε.

Επίσης την Κυρία Έλλη Παπαδημητρίου γραμματέα του Καθηγητή κ. Γ. Χρούσου για τη βοήθεια της όλα αυτά τα χρόνια και την ειλικρίνειά της.

Στον Χειρουργό κ. Π.Κατσαρώνη για τη βοήθειά του στην ολοκλήρωση του πειραματικού μέρους της έρευνας μου.

Στην οικογενεια μου για όλα!

ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

- ACTH** (Adrenocorticotrophic hormone): Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (κορτικοτροπίνη)
- ADH** (Antidiuretic hormone): Αντιδιουρητική ορμόνη
- Ald** (Aldosterone): Αλδοστερόνη
- A.N.Σ**: Αυτόνομο νευρικό σύστημα
- ATP**: τριφωσφορική αδενοσίνη
- AVP** (Arginine-Vasopressin): Αργινίνη - βασοπρεσίνη ή αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)
- BE** (β- Endorfin): β-ενδορφίνη
- c-AMP** (Cyclic Adenosine Monophosphate): Κυκλική αδενοσινο-μονοφωσφατάση
- CGRP** (Calcitonin Gene-Related Polypeptide): Πεπτίδιο της καλσιτονίνης σχετιζόμενο με γονίδιο
- CRH** (Corticotropin Releasing hormone): Εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης
- CRP** (C - Reactive Protein): C- αντιδρώσα πρωτεΐνη
- DHEA** (Dehydroepiandrosterone): Δεϋδροεπιανδροστερόνη
- DHEA-s** (Dehydroepiandrosterone- sulfate): Θεϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη
- DNA** (Deoxyribonucleic Acid): Δεοξυ-ριβονουκλεϊκό οξύ
- DP** (Diastolic Pressure): Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)
- E1** (estrone): Οιστρόνη
- FSH** (Follicle Stimulating Hormone): Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη
- GH** (Growth Hormone): Αυξητική ορμόνη (σωματοτροπίνη)
- GHRH** (Growth Hormone Releasing Hormone): Εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης
- HPA** (Hypothalamic - Pituitary- Adrenal axis): Άξονας υποθάλαμου- υπόφυσης- επινεφρίδια
- HR** (Heart Rate): Καρδιακή Συχνότητα
- IGF** (Insulin-like growth factor): Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας
- IL** (Interleukin): Ιντερλευκίνη
- INF-γ** (Interferone): Ιντερφερόνη – γ
- K.N.Σ**: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
- LC/NE** (Locus Ceruleus/Norepinephrine-sympathetic system): Χολινεργικοί νευρώνες
- LH** (Luteinizing Hormone): Ωχρινότροπος ορμόνη

LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone): Εκλυτική ορμόνη της ωχρινोटρόπου ορμόνη

m- RNA (messenger Ribonucleic Acid): Αγγελιοφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ

MP (Medium Pressure): Μέση τιμή της αρτηριακής πίεσης (mmHg)

PVN CRH-AVP (CRH and AVP neurons of the paraventricular nuclei of the hypothalamus)

SP (Substance P): Ουσία P

SP (Systolic Pressure): Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)

SpO₂: Κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O₂

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Διαχρονικές αναφορές στην ομοιόσταση και το στρες:

Pythagoras

Η διάνοια βασίζεται στον εγκέφαλο: «*The intellect is based in the brain*» (580-489 BC)

Alkmaion

Η υγεία είναι η ισορροπία των αντίθετων δυνάμεων: **ισονομία**.

«*Health is the equipose of opposing forces: **isonomia***» (500 BC)

Empedocles

Matter consists of essential elements and qualities in opposition or alliance to one another
(500-430 BC)

Η ύλη αποτελείται από στοιχεία και ιδιότητες σε ισορροπία ή σε αντίθεση

Hippocrates

Υγεία-ασθένεια = αρμονία, δυσαρμονία. "Η φύση είναι ο θεραπευτής της νόσου". (460-375 BC)

Νούσων φύσεις ιητροί = Vis medicatrix naturae

Epicurus

Ataraxia (imperturbability of mind) as a superior pleasure (341-270 BC)

Η αταραξία του νου είναι ανώτερη απόλαυση

Claude Bernard

The milieu interieur

(1813-1878)

Walter Cannon *Homeostasis*

(1871-1945)

Body responses to emotions *Fight or flight (or freeze) reaction*

Hans Selye: The general adaptation syndrome (the stress syndrome)

Diseases of adaptation Distress vs. eustress (1907-1982)

Chrousos and Gold (1992) : Τροποποίηση του δόγματος του Selye για την μη ειδικότητα της απάντησης στο στρες και διατύπωση **του ορίου**, πάνω από το οποίο κάθε παράγοντας όταν δρα μπορεί να προκαλέσει στρες : «Πάνω από ένα όριο έντασης κάθε παράγοντας προκαλεί στρες»

Goldstein and Mc Ewen (2002) : Η απόκριση στο στρες έχει **βαθμό εξειδίκευσης** ανάλογα με την ιδιαίτερη πρόκληση για την ομοιόσταση του οργανισμού και την αντίληψη του, όπως επίσης από την ικανότητα του να αντιμετωπίσει τον στρεσογόνο παράγοντα.

Πηγή: Γ. Χρούσος(διάλεξη για το Χειρουργικό stress),

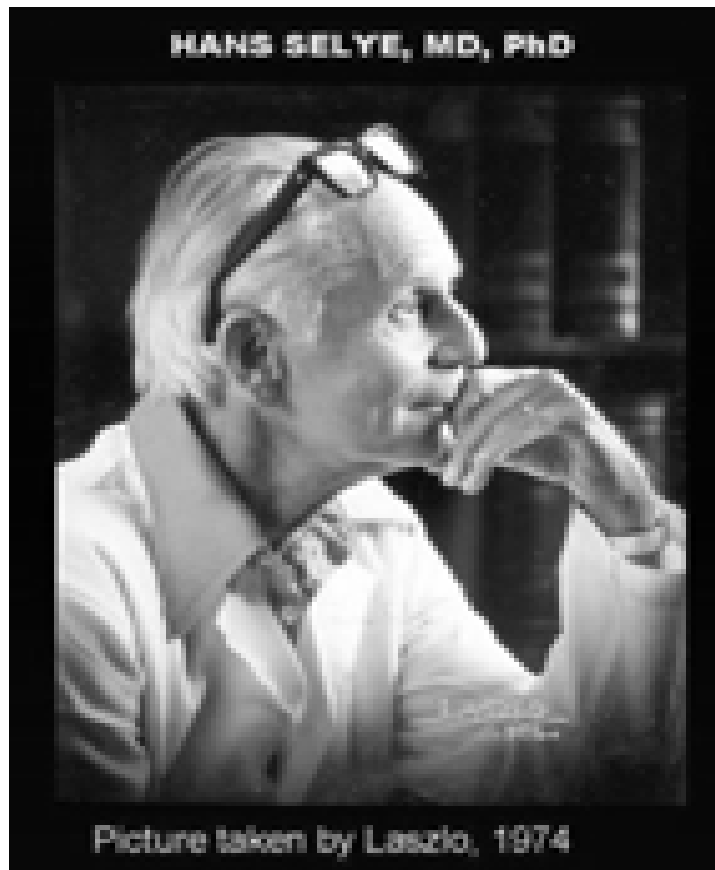
Chrousos GP, Gold PW (1992) The concepts of stress system disorders: Overview of behavioral and physical homeostasis. JAMA 267:1244-52

David S. Goldstein Cell Mol Neurobiol. 2010 ; 30(8): 1433–1440. doi:10.1007/s10571-010-9606-9.

«Adrenal Responses to Stress»

Ο όρος stress διατυπώθηκε από τον Αυστροκαναδό βιοχημικό Hans Selye (1907-1982).(*The stress of life, 1956, pp. 50-51.*)

“Stress is the non-specific result of any demand upon the body, be the effect mental or somatic”.



Εικόνα 1: Hans Selye, 1974

Το stress είναι διεθνής όρος της νευροβιολογίας που χρησιμοποιείται για να δηλώσει οποιαδήποτε κατάσταση έντασης ή επέμβασης, η οποία απειλεί να μεταβάλει την εσωτερική ισορροπία ή ομοιοστασία ενός οργανισμού^(1,2,3,4,5,6,7,8,9, 12,98)

Ένα **φυσικό** stress, όπως π.χ. το ψύχος, η ζέστη, ο θόρυβος, ο τραυματισμός, το χειρουργικό stress, μια μολυσματική νόσος, προκαλεί βιολογικές αντιδράσεις. Ένα **ψυχολογικό** stress, όπως για παράδειγμα η απογοήτευση, η σύγχυση, η στέρηση, η σύγκρουση, προκαλούν ψυχοδυναμικούς μηχανισμούς άμυνας. Ο άνθρωπος αντιδρά στο φυσικό και ψυχολογικό stress με ένα συνδυασμό ψυχικών και φυσιολογικών μηχανισμών άμυνας.

Το Σύστημα του stress περιλαμβάνει ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης –επινεφρίδια, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης. Η ενεργοποίηση αυτών των συστημάτων και η αλληλεπίδραση μεταξύ τους καθώς και μια σειρά άλλων ορμονικών παραγόντων επιτρέπει στον οργανισμό να προσαρμόζει και να διατηρεί την ομοιόστασή του κατά τη διάρκεια του stress.^(1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,98)



Εικόνα 2: Walter Bradford Cannon (1871-1945)

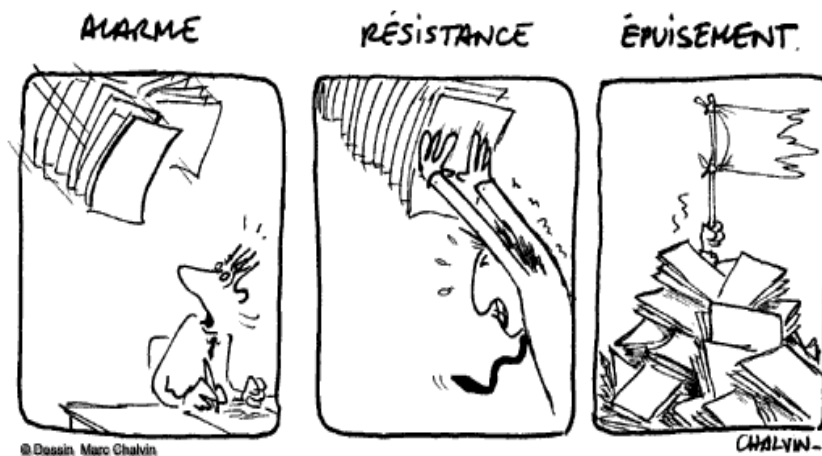
Ο φυσιολόγος Walter Bradford Cannon (1871-1945) διατύπωσε το 1929 την θεωρία της «Ομοιόστασης» με τη διατύπωση «Fight or flight (or freeze) reaction» και την απάντηση του οργανισμού στο στρες, την σύνδεση του αυτόνομου νευρικού συστήματος με τα επινεφρίδια (sympatricoadrenal response 1939) και τη σπουδαιότητα της έκλυσης της αδρεναλίνης στον φλοιό των επινεφριδίων.

Ο Hans Selye διατύπωσε το Σύνδρομο της Προσαρμογής και τα τρία του στάδια και τη σπουδαιότητα της ορμονικής έκκρισης από την υπόφυση κατά τη διάρκεια του στρες (HPA axis)^{4,6,10,11,12,13,14}.

Κατά την ενεργοποίηση του συστήματος του στρες οι κύριες ορμόνες που εκλύονται είναι η ACTH, η κορτιζόλη και οι κατεχολαμίνες αλλά και μια σειρά άλλων ουσιών με αποτέλεσμα μεταβολικές, ενδοκρινολογικές, ανοσοποιητικές και αμυντικές μεταβολές που σκοπό έχουν να διατηρήσουν την ομοιόσταση του οργανισμού και την ισορροπία του. Το ιδανικό είναι η επίτευξη αυτού του στόχου χωρίς όμως αυτό να είναι πάντα εφικτό. Ο οργανισμός ενεργοποιεί **περιοριστικές δυνάμεις** κατά τη διάρκεια του στρες με σκοπό την πρόληψη της υπερ-αντίδρασης από το κεντρικό και περιφερικό σύστημα στρες. Η **ισορροπία** μεταξύ αυτών των δυνάμεων είναι

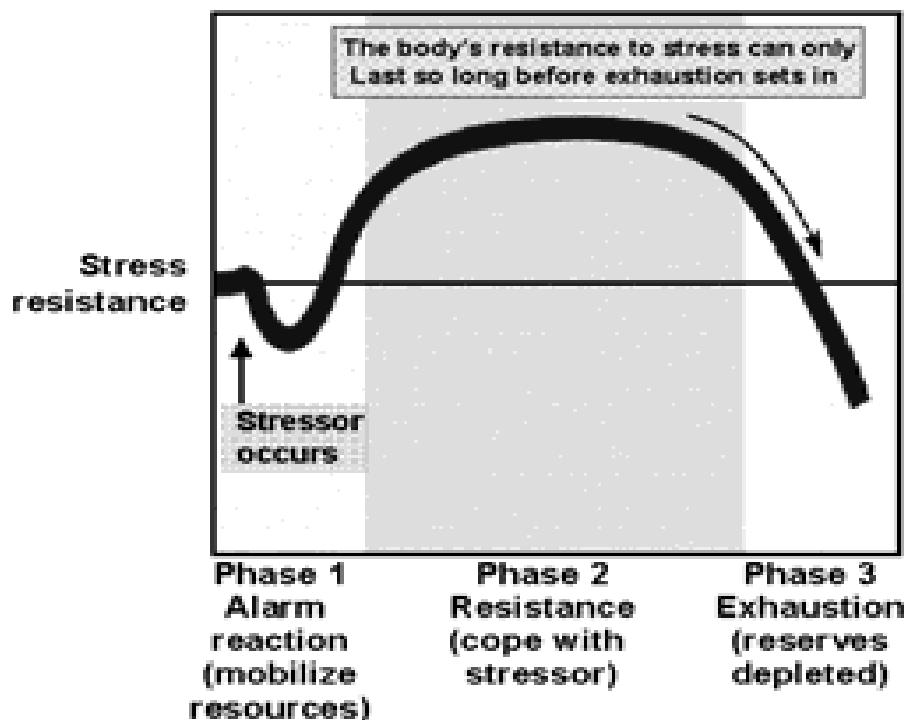
ουσιαστική για την επίτευξη της **προσαρμογής**. Αν το σύστημα του στρες δεν περιοριστεί, οι μηχανισμοί προσαρμογής μπορεί να είναι υπερβολικοί, παρατεταμένοι και να συνεισφέρουν στην παθολογική κατάσταση. Εναλλακτικά, η αντίδραση στο στρες μπορεί να είναι ανεπαρκής για την επανεγκατάσταση της ισορροπίας . Σε άλλες περιπτώσεις η σταθερή κατάσταση υγείας δεν επιτυγχάνεται.^{4,6,12,104} Αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας – ανισορροπίας των φυσιολογικών μεταβολών αυτών είναι η κατάσταση του DISTRESS που μπορεί να επιφέρει ακόμα και το θάνατο.

Σύμφωνα με τη θεωρία του Selye το στρες πάντα έχει εξής τρία στάδια:



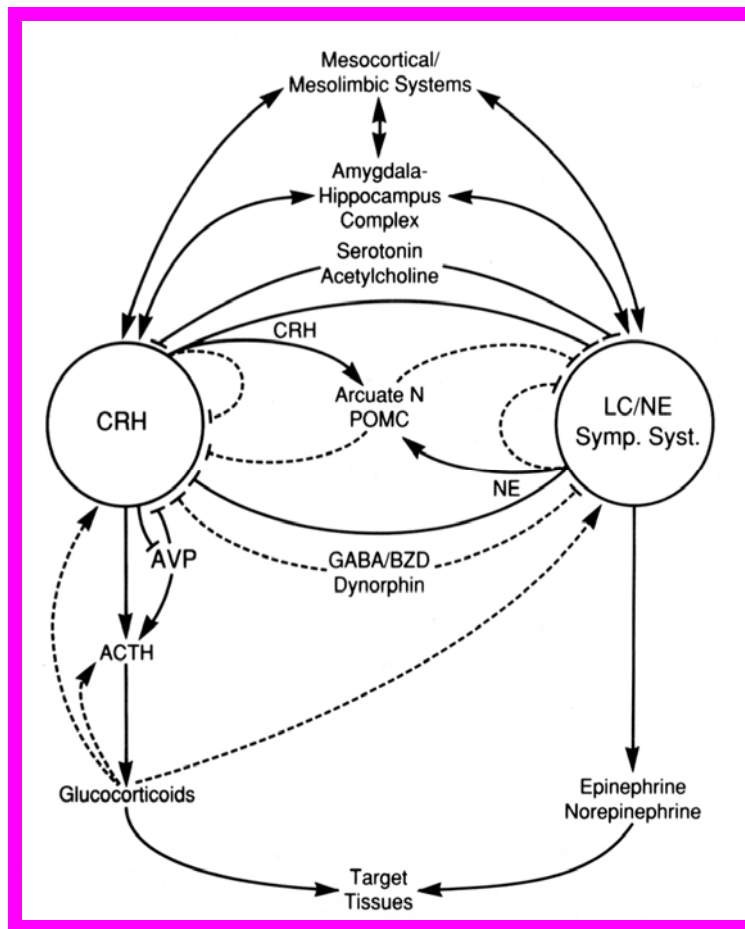
Εικόνα 3: Τα τρία στάδια του στρες κατά τον Selye (Alarme, Resistance, Epuisement)

Συναγερμός Η παρουσία του στρεσογόνου παράγοντα αντιλαμβάνεται από τον οργανισμό.
Αντίσταση Η «flight or fight» διαδικασία λαμβάνει χώρα. Αυτή ασχολείται με το στρες για σύντομο χρονικό διάστημα
Εξάντληση Εάν ο στρεσογόνος παράγοντας δρα παρατεταμένα, το σώμα έχει χάσει την ικανότητα να αντισταθεί και εξαντλείται. Επέρχεται αρρώστια.



Εικόνα 4: Η κλασική καμπύλη του στρες κατά Selye

Το «σύστημα του στρες» στον εγκέφαλο είναι εκείνο που συντονίζει τις αποκρίσεις προσαρμογής του οργανισμού σε οποιουδήποτε τύπου στρεσογόνα ερεθίσματα. Βασικά, αυτό το σύστημα αποτελείται κεντρικά από τον υποθαλαμικό πυρήνα ο οποίος παράγει την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH), η οποία διεγείρει την έκλυση Αδενοκορρτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, τον υπομέλανα τόπο -πυρήνες νοραδρεναλίνης (LC/NE) του στελέχους του εγκεφάλου, και περιφερικά από τον άξονα υπόφυσης- επινεφριδίων και το αυτόνομο νευρικό σύστημα.



Εικόνα 5: Σύστημα του στρες και υιοθέτησης Συμπεριφοράς και κέντρα έκλυσης ορμονών και νευροδιαβιβαστών. Αλληλεπιδράσεις. Επίδραση στα όργανα στόχους. (Πηγή:Chrousos G./ Endotext.com)

Κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, ενεργοποιείται ο μηχανισμός του Στρες σαν αντίδραση του οργανισμού στο τραύμα, στον πόνο, και στην μεγάλη ποικιλία δυσάρεστων και ανεπιθύμητων αισθητικών αλλά και συναισθηματικών εμπειριών που λαμβάνουν χώρα περιεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Σε μεγάλο βαθμό η αντίδραση του οργανισμού εξαρτάται από την έκταση του χειρουργικού τραύματος, δηλαδή την έκταση της ιστικής βλάβης και περιλαμβάνει την **νευροενδοκρινική και μεταβολική** απάντηση, **ενδοκυττάρια μεταβολική δυσλειτουργία** (οξειδωτικό stress), **ανοσολογική φλεγμονώδη** απάντηση και **ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος**.^{5, 12,20,125}

Κεφάλαιο 2^ο

Βιβλιογραφική Επισκόπηση

Φυλές των Χοίρων που Χρησιμοποιούνται για Πειραματόζωα

Ο Αριστοτέλης (384-322) αναφέρεται ότι έκανε τις πρώτες ανατομικές μελέτες σε ζώα. Έκτοτε η αύξηση των γνώσεων μας στην βιοϊατρική επιστήμη υπήρξε αλματώδης και η συμμετοχή των πειραματόζωων σε αυτή καθοριστική. Η επιλογή του ζωικού είδους, της φυλής και της ηλικίας, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το κατά πόσο τα ατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά τους καθώς και η συμπεριφορά τους, αρμόζουν στις ερευνητικές απαιτήσεις.¹⁴ Η στέγαση, η σίτιση, η φροντίδα και η μεταφορά των ζώων εργαστηρίου πρέπει να είναι κατάλληλη ανάλογα με το είδος του ζώου που χρησιμοποιείται¹⁵.

Ο αγριόχοιρος εξημερώθηκε σε διαφορές περιοχές της Ευρώπης και της Ασίας, γύρω στο 7000 π.Χ., όμως στην αρχαία Ελλάδα η εκτροφή του ήταν πολύ διαδεδομένη από το 1000 π.Χ. και παλαιότερα^{16,17,18,19}. Το υποείδος *Sus scrofa domestica* προήλθε από την εξημέρωση και διασταύρωση ατόμων που άνηκαν κυρίως στα τρία υποείδη άγριων χοίρων :

- *S. scrofa scrofa* (Ευρωπαϊκός αγριόχοιρος).
- *S. scrofa vittatus* (Ασιατικός αγριόχοιρος).
- *S. scrofa leucomystax* (Ιαπωνικός αγριόχοιρος).

Φυλές χοίρων : Α) Μεγαλόσωμων χοίρων : Landrace και Large White

B) Μικρόσωμων χοίρων

- *Προέλευσης Η.Π.Α. :* Ο μικρό – χοίρος Hanford , ο μικρός – και μίνι – χοίρος Yucatan. Άλλοι γνωστοί μικρόσωμοι χοίροι είναι ο Pittman – Moore ή Pittmoore, ο Hormel Minnesota και ο Kangaroo island.
- *Προέλευσης Γερμανίας :* Στην Γερμανία, για την δημιουργία μικρόσωμων χοίρων χρησιμοποιήθηκαν μικρόσωμα άτομα της γερμανικής Landrace, μικρόσωμοι χοίροι προερχόμενοι από τις Η.Π.Α. και χοίροι μικρόσωμων

φυλών (κυρίως της Βιετναμέζικης). Ο πιο γνωστός μικρόσωμος χοίρος προέλευσης Γερμανίας είναι ο Gottinger.

Χρήσεις στο εργαστήριο: Ο χοίρος αποτελεί το “ζώο - μοντέλο” του ανθρώπου λόγο των πολλών ομοιοτήτων του με αυτόν σε ό,τι αφορά την δομή και λειτουργικότητα του δέρματος, του σκελετού, του γαστρεντερικού σωλήνα, του παγκρέατος, των νεφρών και του καρδιαγγειακού συστήματος^{15,16,17,18,19}. Η δημιουργία των μικρόσωμων χοίρων σήμερα, ολοένα και περισσότερο επεκτείνεται στην χρήση των ζώων αυτών για πειραματικούς σκοπούς και συγκεκριμένα :

- Στη χειρουργική και ιδιαίτερα στις μεταμοσχεύσεις οργάνων.
- Στη μελέτη της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου.
- Στη διερεύνηση της φυσιοπαθολογίας της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (bypass).
- Στη μελέτη της αρτηριακής υπέρτασης καθώς και της αθηρωμάτωσης.
- Στη δερματολογία και στη θεραπεία τραυμάτων, λόγο των αρκετών ομοιοτήτων του δέρματος του χοίρου με εκείνο του ανθρώπου.
- Στην οδοντιατρική.
- Στην κτηνιατρική.

Λαπαροσκοπική χειρουργική ή Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική^{20,21,22}

Η **Λαπαροσκοπική χειρουργική ή Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική** είναι τρόπος Χειρουργικής επέμβασης

Αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις - από αρκετούς θεωρείται η σημαντικότερη - της Χειρουργικής κατά την διάρκεια του 20ου αιώνα, που αναπτύχθηκε κυρίως τη δεκαετία του 1990 με την χρήση των οπτικών ινών και της τεχνολογίας βίντεο. Η ενδοσκοπική αυτή τεχνική έχει οδηγήσει σε επανάσταση στην πρακτική εφαρμογή της χειρουργικής, όπως παλαιότερα είχαν κάνει η εισαγωγή της γενικής αναισθησίας και των αντιβιοτικών.

Το 1901 ο Georg Kelling, στη Δρέσδη, πραγματοποίησε την πρώτη λαπαροσκοπική επέμβαση σε σκύλους για να ελεγξει την αιμορραγία μέσω αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης μετά από εμφύσηση αέρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Την ίδια χρονιά ο Ott, εξέτασε την περιτοναϊκή κοιλότητα εγκύου με τη βοήθεια κατόπτρου και κολποδιαστολέα. Το 1911 ο Jacobeus από τη Σουηδία περιγράφει λαπαροσκόπηση σε άνθρωπο και ο Bernheimστis Ηνωμένες Πολιτείες πειγράφει την εμπειρία του στην λαπαροσκόπηση με τη βοήθεια πρωκτοσκοπίου και φωτός.

Το 1924 ο Zollikofer χρησιμοποίησε το διοξείδιο του άνθρακα για δημιουργία πνευμοπεριτοναίου. Το 1929 ο Kalk χρησιμοποίησε 135 μοιρών φως για πλάγια όραση. Το 1934 ο Ruddick δημιούργησε εργαλείο λήψης βιοψιών για λαπαροσκοπική χρήση.

Το 1937 ο Veress ανακοινώνει την πρωτοποριακή μέθοδο που χρησιμοποιείται ακόμα , την δημιουργία πνευμοπεριτοναίου με την βοήθεια της βελόνας Veress.Επίσης πρωτοπορία αποτελεί και η προσπέλαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα με το trocar Hasson.

Τη δεκαετία του 1970ο Semm εξέλιξε την αιμάσταση στην λαπαροσκόπηση με την θερμοπηξία, διαθερμία., εισήγαγε την συνεχόμενη εμφύσηση αερίου για τη δημιουργία πνευμοπεριτοναίου και επίσης το loop applicator (1978) και loop ligature (1977) και τη συνεχόμενη λαπαροσκοπική ραφή. Για το λόγο αυτό τον αποκάλεσαν “The magician of Kiel”

Ως το τέλος της δεκαετίας του 1970 οι περισσότερες επεμβάσεις που πραγματοποιούνται λαπαροσκοπικά και υποβοηθούμενα αφορούν σε επεμβάσεις γυναικολογικές, όπως ωοθηκεκτομή, αφαίρεση κύστεων ωοθηκών, απολίνωση σαλπίγγων και αντιμετώπιση έκτοπων κυήσεων.

Στις επόμενες δεκαετίες, πολλά άτομα ανέπτυξαν και εξέλιξαν την λαπαροσκοπική τεχνική και τον εξοπλισμό.

Η εισαγωγή της ψηφιακής τηλεοπτικής κάμερας ήταν μια επανάσταση στον τομέα της λαπαροσκόπησης.Αυτή η καινοτομία στην τεχνολογία δίνει τη δυνατότητα προβολής μεγεθυμένης εικόνας του χειρουργικού πεδίου σε μια οθόνη, και

ταυτόχρονα απελευθέρωσης των χεριών του χειρουργού, διευκολύνοντας έτσι τη διενέργεια ακόμα πιο πολύπλοκων λαπαροσκοπικών επεμβάσεων.

Στις 13/9/1980 ο Kurt Semm, από την Universitäts Frauenklinik, Kiel, Γερμανία, εκτέλεσε την πρώτη Λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή. Μετά την ομιλία του για τη Λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή, ο Πρόεδρος της Γερμανικής Χειρουργικής Εταιρείας απέστειλε επιστολή στο Διοικητικό Συμβούλιο της γερμανικής Γυναικολογικής εταιρείας και προτείνει αναστολή του Semm από την ιατρική πρακτική. Στη συνέχεια, ο Semm υπέβαλε ένα έγγραφο σχετικά με τη λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή στην Αμερικανική Επιθεώρηση Μαιευτικής και Γυναικολογίας, η οποία απορρίφθηκε ως απαράδεκτη για δημοσίευση με την αιτιολογία ότι η τεχνική ήταν «ανήθικη». Η εργασία του τελικά δημοσιεύτηκε στο Gynakol.prax. 1983;7: 131-140 με τίτλο Die Endoskopische appendiktomie και στο “Operationslebre fur Endoscopische Abdominal Chiryrge. Stuttgart, Germany: FK Schattauer Verlag; 1984.

Το 1985 κατασκεύασε το pelvi-trainer = laparo-εκπαιδευτή, ένα πρακτικό μοντέλο χειρουργικής σύμφωνα με το οποίο οι ειδικευόμενοι ιατροί του θα μπορούσαν να εκπαιδευτούν σε λαπαροσκοπικές τεχνικές.

Το 1985, 103 χρόνια μετά την πρώτη χολοκυστεκτομή από τον Carl Langeburg το 1882, ο Erich Mule από την Γερμανία πραγματοποίησε την πρώτη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Το 1986 παρουσίασε την δουλειά του (94 επεμβάσεις) στο Χειρουργικό Γερμανικό Συνέδριο χωρίς όμως την αναμένουσα αποδοχή. Το 1992 όμως βραβεύτηκε από την χειρουργική εταιρεία της Γερμανίας.

Το 1990 στην Ατλαντα στο συνέδριο της SAGES οι Γάλλοι Perissat, Berci, Cuschieri, Dubois και Mouret αναγνωρίστηκαν σαν οι πρωτοπόροι στην λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή .

Το 1997 όμως στη S. Antonio Texas, κλήθηκε ο E. Mule να δώσει την διαλέξη “Storz Lecture” με θέμα: ' The first Laparoscopic Cholecystectomy” και εκεί αναγνωρίστηκε η προσφορά και η πρωτοποριακή του εργασία.

Πριν από το 1990, η μόνη ειδικότητα που εκτελεί λαπαροσκόπηση σε ευρεία βάση ήταν η γυναικολογία, ως επί το πλείστον για σχετικά σύντομες, απλές διαδικασίες, όπως η διαγνωστική λαπαροσκόπηση ή απολίνωση σαλπίγγων.

Η εισαγωγή το 1990 των λαπαροσκοπικών απολινώσεων-κλιπ, που είναι αυτόματοι έκανε τους γενικούς χειρουργούς να κάνουν το άλμα στην λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομές (αφαίρεση της χοληδόχου κύστης).

Πλεονεκτήματα

Οι κλασικές χειρουργικές επεμβάσεις όταν γίνονται με τη μέθοδο της λαπαροσκόπησης, παρουσιάζουν τα εξής πλεονεκτήματα:

1. Μη σημαντικό χειρουργικό τραύμα
2. Μεγέθυνση εικόνας 10-15 φορές και καλύτερος φωτισμός,
3. Μικρότερη απώλεια αίματος,
4. Μικρότερος χειρουργικός τραυματισμός επί των ιστών, με αποτέλεσμα:
 1. Γρήγορη ανάρρωση,
 2. Γρήγορη έξοδο από το νοσοκομείο,
 3. Χαμηλότερο κόστος νοσηλείας,
 4. Ταχεία επάνοδο στην εργασία,
 5. Ελλειψη μετεγχειρητικών επιπλοκών που έχουν σχέση με το τραύμα (διαπύση, διάσπαση, κήλη κ.λπ.),
 6. Μεγάλη ελάττωση μετεγχειρητικού άλγους
 7. Λιγότερες αναπνευστικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές,
 8. Ελλειψη επαφής με το αίμα του ασθενούς προφυλάσσοντας την χειρουργική ομάδα από την μετάδοση ιογενών λοιμώξεων, ηπατίτιδα και AIDS
 9. Μείωση της επίπτωσης δημιουργίας μετεγχειρητικών συμφύσεων.

Ενδοσκοπική Επινεφριδεκτομή

Η ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή σαν μια από τις “ελάχιστα επεμβατικές” τεχνικές της σύγχρονης χειρουργικής, διακρίνεται ανάλογα με την προσπέλαση σε οπισθοπεριτοναϊκή ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή και σε λαπαροσκοπική

επινεφριδεκτομή (ΛΕ) όταν χρησιμοποιείται η διακοιλιακή προσπέλαση, με τη δημιουργία πνευμοπεριτοναίου^{44,45,46,47}.

Από το 1992 και μετά^{38,39,40,41,42,43}, όταν πραγματοποιήθηκε η πρώτη ΛΕ για ασθενή με αδένωμα Cushing, αναδείχθηκε στην εγχείρηση εκλογής για την αντιμετώπιση καλοήθων, λειτουργικών και μη, όγκων των επινεφριδίων. Η διάδοσή της είναι ευρεία,^{48,49,50} όπως και οπισθοπεριτοναϊκή ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή και οφείλεται εν μέρει στη βελτίωση των λαπαροσκοπικών εργαλείων κυρίως όμως στο γεγονός ότι η επέμβαση συνοδεύεται από πολύ μικρή απώλεια αίματος, χαμηλή νοσηρότητα, βραχύ χρόνο νοσηλείας, ταχεία επάνοδο στη συνήθη φυσική δραστηριότητα και εργασία σε συνδυασμό με άριστο αισθητικό αποτέλεσμα και πολύ λιγότερες μετεγχειρητικές κήλες συγκριτικά με την ανοικτή επινεφριδεκτομή^{23,24,25}.

Αποτελεί την κατ' εξοχήν επέμβαση στην Ενδοκρινική χειρουργική που διεξάγεται ενδοσκοπικά και στην οποία ευρίσκει πλήρη εφαρμογή η σύγχρονη τάση της Χειρουργικής για “ελάχιστα επεμβατική προσπέλαση”, δεδομένου ότι για την εκτομή ενός παρασκευάσματος δεν απαιτείται η διενέργεια μιας τομής η οποία υπερβαίνει κατά πολύ το μέγεθός του και η οποία προκαλεί μεγαλύτερη ως επί το πλείστον τραυματική κάκωση στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το αλδοστερίνωμα αποτελεί τη συχνότερη ένδειξη για ΛΕ και αντιπροσωπεύει το 1/3 των ενδοσκοπικών επεμβάσεων που πραγματοποιούνται σήμερα και σε μικρότερο ποσοστό το αδένωμα Cushing^{26,51,52,53,54}.

Η ΛΕ εφαρμόζεται και στις περισσότερες περιπτώσεις φαιοχρωμοκυττώματος μετά από σχετική επιλογή για τεχνικούς κυρίως λόγους. Και αυτό εξαιτίας της αυξημένης αγγειώσεως που έχει σαν συνέπεια να εμφανίζει συχνά αιμορραγική διάθεση σε συνδυασμό με αυξημένη τοπικά ίνωση. Επιπλέον διαταραχές πίεσεως και ρυθμού που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της κινητοποιήσεώς του, δυσχεραίνουν ακόμη παραπάνω την όλη επέμβαση^{33,34,35}.

Εξ αιτίας ακριβώς των τεχνικών δυσχερειών που εμφανίζει η ενδοσκοπική αφαίρεση του φαιοχρωμοκυττώματος, το ποσοστό μετατροπής της επεμβάσεως σε ανοικτή φθάνει το 21% έναντι ποσοστού μετατροπής 5,7% για αντιστοίχου μεγέθους φλοιο-επινεφριδικούς όγκους²⁷. Γενικά επινεφριδικός όγκος μεγαλύτερος των 6cm θεωρείται ότι θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ανοικτή τεχνική.

Με την απόκτηση μεγαλύτερης εμπειρίας έχουν περιγραφεί περιπτώσεις επιτυχούς ενδοσκοπικής εκτομής όγκων μέχρι και 15cm. Όμως μολονότι έχει δειχθεί ότι η

λαπαροσκοπική αφαίρεση όγκων μεγαλύτερων των 6cm είναι εφικτή, με νοσηρότητα παρόμοια αυτής μικρότερου μεγέθους, οι μεγάλοι όγκοι συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο υπέρξεως κακοήθειας. Η ΛΕ θα μπορούσε σε αυτές τις περιπτώσεις να οδηγήσει σε αυξημένο ποσοστό τοπικής κυρίως υποτροπής ή και ενδοπεριτοναϊκής διασποράς με επακόλουθη μείωση της συνολικής επιβιώσεως^{28,29}. Παρ' όλα αυτά θεωρείται από μερικούς ότι ακόμη και όγκοι άνω των 6cm επιτρέπεται να αφαιρούνται ενδοσκοπικά με ασφάλεια, εφόσον δεν διαπιστώνονται ακτινολογικά ευρήματα κακοήθειας στον προεγχειρητικό έλεγχο καθώς και διεγχειρητικά και ότι κάθε περίπτωση ασθενούς πρέπει να εξατομικεύεται^{36,37}. Οπωσδήποτε όμως και για οποιονδήποτε λόγο, δε θα πρέπει να παραβιάζονται οι θεμελιώδεις αρχές της Ογκολογικής Χειρουργικής και ο όγκος θα αφαιρείται εξ ολοκλήρου, χωρίς διάσπαση της κάψας του επινεφριδίου μαζί με περιβάλλον οπισθοπεριτοναϊκό λίπος³⁰.

Άλλοι προτείνουν ανάλογα με τα λαπαροσκοπικά ευρήματα, αν δηλαδή δεν διαπιστώνονται σημεία κακοήθειας, όπως τοπική ίνωση και διήθηση, να εξελίσσεται μέχρι πέρας η επέμβαση ενδοσκοπικά, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου³¹.

Η ανοιχτή χειρουργική μέθοδος ακολουθείται συνήθως όταν υπάρχει:

- α) μέγεθος όγκου άνω των 6cm,
- β) ακτινολογικά ευρήματα υποδηλωτικά κακοήθειας,
- γ) κλινικά-εργαστηριακά ευρήματα φλοιο-επινεφριδικού όγκου.

Όσον αφορά τους “τυχαίους” μη εκκριτικούς όγκους των επινεφριδίων, λόγω ελλείψεως κλινικών ενδείξεων, επειδή δεν υπάρχει ομοφωνία για την αφαίρεση όγκων μεγέθους 4 έως 6 cm³², έχει οδηγήσει πολλούς στη ΛΕ τυχαίων όγκων μεγέθους 3-5cm ανάλογα με το νεαρό ή όχι της ηλικίας και ανάλογα με άλλες συνοδές παθήσεις³⁰.

Αποτελέσματα από διεθνείς μελέτες που αφορούν σε Επινεφριδεκτομές

Πίνακας No.1 – Απεικόνιση Τιμών σε Συγκριτικές Δοκιμές Λαπαροσκοπικής Διαπεριτοναϊκής vs Οπισθοπεριτοναϊκής Ενδοσκοπικής Επινεφριδεκτομής από Διεθνής Μελέτες

Comparative trials of laparoscopic transperitoneal versus retroperitoneal endoscopic adrenalectomy.						
Prostoperative		No. of		Mean operative	Mean blood	
Series	Year	Approach hospital days	cases	Conversions	time (min)	loss (ml)
Duh et al. ⁵⁸	1996	Transperitoneal 2.2	23	0	226	—
		Retroperitoneal 1.5	14	0	202	—
Baba et al. ⁵⁹	1997	Transperitoneal 6.1	33	3 (9%)	252	101
		Retroperitoneal/post 5.6	13	1 (7.7%)	142	32
		Retroperitoneal/lat 5.6	5	0	194	22
Bonjer et al. ⁶⁰	1997	Transperitoneal 6	9	2 (22%)	150	150
		Retroperitoneal 4	10	1 (10%)	75	20
Takeda et al. ⁶¹	1997	Transperitoneal —	27	—	232	155
		Retroperitoneal —	11	1	248	151
Fenandez-Cruz ⁶²	1999	Transperitoneal 3	22 (19)	2 (10.5%)	89	160
		Retroperitoneal 2.8	20 (17)	2 (10%)	105	180

Από τον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε ότι σε μελέτες της δεκαετίας του 1990 - 2000 η σύγκριση της διακοιλιακής με την οπισθοπεριτοναϊκή λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή που αφορά σε μέσο χρόνο διάρκειας των επεμβάσεων και απώλειας αίματος αναδεικνύει ότι σε γενικές γραμμές την οπισθοπεριτοναϊκή λαπαροσκοπική προσπέλαση είναι προτιμότερη λόγω μειωμένου χρόνου της διάρκειας της επέμβασης αλλά και λιγότερη απώλεια αίματος.

Σε μια πρόσφαση αναδρομική μελέτη του 2013 ⁵⁵ που αφορούσε στην ανάλυση δεδομένων από 22 διεθνείς μελέτες αναλύθηκαν 1257 περιπτώσεις λαπαροσκοπικής πλάγιας οπισθοπεριτοναϊκής επινεφριδεκτομής και 238 περιπτώσεις λαπαροσκοπικής οπίσθιας οπισθοπεριτοναϊκής επινεφριδεκτομής. Τα αποτελέσματα που αφορούσαν διάρκεια επέμβασης, απώλεια αίματος, μετεγχειρητικό πόνο και χρόνο λήψης τροφής είναι χωρίς σημαντική διαφορά. Στην πλάγια οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση παρατηρήθηκε μειωμένος χρόνος νοσηλείας.

Πίνακας Νο.2 – Απεικόνιση Τιμών σε Συγκριτικές Σειρές Δοκιμών Λαπαροσκοπικής vs Ανοικτής Επινεφριδεκτομής από Διεθνής Μελέτες

. Comparative series of laparoscopic versus open adrenalectomy.							
Costs		No. of cases		Operative	Blood	Length of hospital	Return to
Series	Year	Approach	(patients)	time (min)	loss (ml)	stay (days)	work (days)
(US\$)							
Guazzoni et al.(63)	1995	Laparoscopic	20	170	100	3.4	9.7
—		Open	20	145	450	9	16
Prinz et al. (64)	1995	Laparoscopic	10	212	228	2.1	—
—		Open posterior	13	139	288	5.5	—
—		Open anterior	11	174	391	6.4	—
Brunt et al.(65)	1996	Laparoscopic	24	183	104	3.2	10.7
13,184		Open posterior	17	136	366	6.2	—
12,267		Open anterior	25	142	408	8.7	—
16,972							
MacGillivray et al (66)	1996	Laparoscopic	17 (14)	289	198	3	8.9
271	—						

—	Open	12 (9)	201	500	7.9	14.6
Jacobs et al. (67) 1997 10,929	Laparoscopic	19 (19)	164	109	2.3	—
13,720	Open	19 (19)	151	263	5.1	—
Thompson et al.(68) 1997 7,000	Laparoscopic	50	167	—	3.1	26
6,000	Open posterior	50	127	—	5.7	49
Linós et al.(69) 1997 2,920	Laparoscopic	18	116	—	2.3	—
2,724	Open posterior	61	109	—	4.5	—
—	Open anterior	86	155	—	8	—
Vargas et al.(70) 1997 —	Laparoscopic	20	193	245	3.1	21
—	Open	20	178	283	7.2	49
Winfield et al.(71) 1998 —	Laparoscopic	21	219	183	2.7	22
—	Open	17	140	266	6.2	45
Imai et al.(72) 1999 7,000	Laparoscopic	41	180	40	12	—
8,000	Open	40	127	162	18	—
Schell et al.(73) 1999 8,698	Laparoscopic	22	280	—	1.7	—
12,610	Open	17	260	—	7.8	—
Dudley et al(74) 1999 —	Laparoscopic	36	158	—	3.5	—
—	Open	23	85	—	8.5	—
—						

Στον παραπάνω πίνακα βλέπουμε ότι από τη σύγκριση ανοιχτών και λαπαροσκοπικών επινεφριδεκτομών στη δεκαετία 1990-2000 η διάρκεια των επεμβάσεων στην ανοιχτή επινεφριδεκτομή είναι μικρότερη σε σχέση με την λαπαροσκοπική πορσπέλαση και αυτό ίσως εξηγείται με την χειρουργική εμπειρία και εξοικείωση των χειρουργών. Από την άλλη η απώλεια αίματος , η επιστροφή

στην εργασία και το κόστος των επεμβάσεων φαίνεται να είναι μικρότερες στην λαπαροσκοπική ομάδα ασθενών.

Σε μελέτη του Mohammadami et al⁵⁶ σε σύνολο 24 ασθενών που υποβλήθηκαν σε διακοιλιακή λαπαροσκοπική (11 ασθενείς) και οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή (13 ασθενείς) συγκρίνοντας τη διάρκεια επέμβασης του χειρουργείου, την απώλεια αίματος, το χρόνο νοσηλείας, την αναλγησία που χρησιμοποιήθηκε και τον μετεγχειρητικό πόνο δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν αφορούσαν στην πιο γρήγορη ανάρρωση και την νωρίτερη λήψη τροφής στην οπισθοπεριτοναϊκή λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή σε σύγκριση με την διακοιλιακή λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή.

Σε μια αναδρομική μελέτη που έκανε ο Nigri G et al⁵⁷ το 2013 συγκεντρώνοντας 21 διεθνείς μελέτες, σε σύνολο 1205 ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαπεριτοναϊκή λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή και σε 688 που υποβλήθηκαν σε οπισθοπεριτοναϊκή λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη διάρκεια του χρόνου των επεμβάσεων, στην απώλεια αίματος, στο μέσο χρόνο νοσηλείας και στην ταχύτερη λήψη τροφής μετεγχειρητικά.

Πίνακας Νο.3 – Απεικόνιση Τιμών σε Συγκριτικές Σειρές Δοκιμών Ελάχιστης Πρόσβασης σε Επεμβάσεις Λαπαροσκοπικής Επινεφριδεκτομής από Διεθνείς Μελέτες

<i>Results for major institutional series of laparoscopic adrenalectomy</i>					
Series	n	Approach Morbidity (%)	Conversions n (%)	OR time (min)	LOS (days)
Gagner et al. (1997) ^[75]	88	TA flank 12	3 (3.4)	123	2.7
Bonjer et al. (2000) ^[76]	95	RP 11	5 (4.5)	114	2
Henry et al. (2000) ^[77]	159	TA flank 7.5	8 (5)	129	5.4
Salomon et al. (78-80) ^l	106	RP 15.5	1 (0.8)	240	4

Κεφάλαιο 3

3.1. Ενδοκρινικό σύστημα^{82, 98}

- Οι **ενδοκρινείς αδένες** είναι η υπόφυση, η επίφυση, τα επινεφρίδια, ο θυρεοειδής αδένας, οι παραθυρεοειδείς αδένες, οι ωοθήκες και οι όρχεις και παράγουν ορμόνες. Σε αρκετά άλλα όργανα υπάρχουν κύτταρα για την παραγωγή ορμονών π.χ. τα νησίδια του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη, γλυκαγόνο, σωματοστατίνη, η παρασπειραματική συσκευή του νεφρού που παράγει ρενίνη.
- **Οι ορμόνες** είναι ουσίες ωστής χημικής δράσης και σύστασης Συνήθως μετά την έκκρισή τους, μεταφέρονται με την κυκλοφορία του αίματος στους ιστούς ή τα όργανα που εμφανίζουν ειδικότητα για αυτές και εκεί ασκούν την ορμονική τους δράση. Ο τρόπος αυτός επικοινωνίας μεταξύ των οργάνων χαρακτηρίζεται ενδοκρινικός, σε αντιδιαστολή με τον τρόπο επικοινωνίας στο νευρικό σύστημα, που εξασφαλίζεται μέσω των συνάψεων των νευρικών κυττάρων. Διακρίνεται επίσης ο παρακρινικός τρόπος επικοινωνίας, όταν ένα χημικό μήνυμα μεταφέρεται από ένα κύτταρο σε γειτονικά κύτταρα και ο αυτοκρινικός τρόπος επικοινωνίας, όταν το χημικό μήνυμα δρα στο ίδιο κύτταρο που το παρήγαγε.

Βασική διάκριση γίνεται μεταξύ **πεπτιδικών ορμονών**, που απαρτίζονται από αλύσους αμινοξέων, **στεροειδών ορμονών**, που έχουν ως πρόδρομη ουσία τη χοληστερόλη, και **ορμονών αμινών**, που αποτελούν παράγωγα αμινοξέων (θυρεοειδικές ορμόνες, κατεχολαμίνες και μελατονίνη)

Σε έναν ευρύτερο ορισμό των ορμονών θα μπορούσαμε να κατατάξουμε και ουσίες με μεικτό τρόπο δράσης (αυτοκρινικό, παρακρινικό και ενδοκρινικό), όπως οι κυτταροκίνες (π.χ. ιντερλευκίνες), οι προσταγλανδίνες, οι προστακυκλίνες, τα λευκοτριένια, οι θρομβοξάνες και οι αυξητικοί παράγοντες. Οι ορμόνες ασκούν τη δράση τους, μετά από τη σύνδεσή τους με τους αντίστοιχους υποδοχείς των οργάνων-στόχων που εμφανίζουν εξειδίκευση για αυτές. Μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα, πυροδοτείται μια αλληλουχία βιοχημικών αντιδράσεων, που έχει ως αποτέλεσμα τη βιολογική δράση της ορμόνης.

Βασικό χαρακτηριστικό του ενδοκρινικού συστήματος είναι η **ικανότητα αυτορρύθμισης της λειτουργίας του** για την εξασφάλιση της ομοιόστασης,

της διατήρησης δηλαδή ενός σταθερού εσωτερικού περιβάλλοντος. Για το σκοπό αυτό οι ενδοκρινείς αδένες συνεργάζονται στενά μεταξύ τους. Πολλές φορές δημιουργούνται **κυκλώματα αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης ή αλλιώς αρνητικής ανατροφοδότησης** (feedback), όπου το αποτέλεσμα της δράσης μιας ορμόνης ασκεί ανασταλτικό έλεγχο στην έκκρισή της ορμόνης.

Το ενδοκρινικό σύστημα εμφανίζει επίσης **ικανότητα επικοινωνίας με άλλα συστήματα** όπως το νευρικό (νευροενδοκρινολογία) και το ανοσοποιητικό (ανοσοενδοκρινολογία).

- Ο **υποθάλαμος** είναι μια περιοχή του διεγκεφάλου, που βρίσκεται ακριβώς κάτω από το θάλαμο και σε στενή σχέση με την τρίτη κοιλία του εγκεφάλου. Οι υποθαλαμικοί πυρήνες αποτελούν αθροίσματα νευρικών κυττάρων, που έχουν εξειδικευτεί στην εποπτεία της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Δέχεται σημαντικές προβολές από περιοχές που επεξεργάζονται την πληροφορία σχετικά με το συναίσθημα, όπως η αμυγδαλή και από περιοχές του στελέχους που ελέγχουν απαντήσεις του συμπαθητικού συστήματος.

Ο υποθάλαμος συνδέει το νευρικό με το ενδοκρινικό σύστημα, παίζει σημαντικό ρόλο στη **διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού** σε καταστάσεις στρες μέσω ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης – επινεφριδίων (HPA) και της διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στη ρύθμιση του μεταβολισμού του σώματος, ελέγχοντας το αίσθημα της όρεξης, του κορεσμού. Παράλληλα ελέγχει το αίσθημα της δίψας και το ισοζύγιο νερού μέσω ειδικών κυττάρων στο τοίχωμα της τρίτης κοιλίας που αντιλαμβάνονται την περιεκτικότητα σε Νάτριο στο αίμα ρυθμίζοντας έτσι και την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης.

Στο υποθάλαμο διακρίνονται επίσης το κέντρο θερμορρύθμισης όπου εκεί δρουν τα αντιπυρετικά φάρμακα, το κέντρο ελέγχου της αρτηριακής πίεσης και των λειτουργιών γαστρεντερικού συστήματος.

Παρουσιάζει στενή ανατομική σχέση με το **μεταιχμιακό σύστημα** του εγκεφάλου, που συμμετέχει στη διαμόρφωση των συναισθημάτων και τον καθορισμό της γενετήσιας συμπεριφοράς (libido). Στον υποθάλαμο υπάρχουν **κέντρα ανταμοιβής και τιμωρίας**. Ο ισχυρός ερεθισμός των περιοχών αυτών μπορεί να εκλύσει αντιδράσεις οργής ή μανίας. Στον άνθρωπο πιστεύεται ότι

με ανάλογο μηχανισμό οι εμπειρίες του ατόμου προκαλούν αίσθημα ανταμοιβής ή τιμωρίας. Θεωρείται, εξάλλου, ότι για την εγγραφή μιας εμπειρίας στη μνήμη θα πρέπει να έχει προηγηθεί συναισθηματική αντίδραση ανταμοιβής ή τιμωρίας και έτσι επιτυγχάνεται και η μάθηση.

Μέσω νευρικών ώσεων που καταφτάνουν στον υποθάλαμο από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού, επιτυγχάνεται η δημιουργία και η διατήρηση του **κικκάδιου ρυθμού** και πολλές από τις λειτουργίες του υποθαλάμου ακολουθούν τον ρυθμό αυτό (CRH, ACTH , κορτιζόλη).

Η σύνδεση νευρικού και ενδοκρινικού συστήματος επιτυγχάνεται με την έκκριση από τον υποθάλαμο ουσιών ορμονικής φύσεως, οι οποίες μεταφέρονται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση) και επηρεάζουν τη λειτουργία της. Η μεταφορά γίνεται μέσω ενός αγγειακού δικτύου κατά μήκος του μίσχου της υπόφυσης, του πυλαίου συστήματος. Οι ουσίες αυτές είναι:

- GHRH, Growth Hormone Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης GH), η οποία επάγει την έκκριση GH από την αδενοϋπόφυση
- TRH, Thyrotropin Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης TSH), η οποία επάγει την έκκριση της TSH από την αδενοϋπόφυση
- GnRH, Gonadotropin Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης FSH και LH), η οποία επάγει την έκκριση των γοναδοτροπινών (δηλαδή της FSH και της LH) από την αδενοϋπόφυση.
- **CRH, Corticotropin Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης ACTH, η οποία επάγει την έκκριση ACTH από την αδενοϋπόφυση**
- Η ντοπαμίνη (Dopamine, PIF, Prolactin Inhibiting Factor, ορμόνη ανασταλτική της έκκρισης PRL), η οποία αναστέλλει την έκκριση PRL από την αδενοϋπόφυση.

Αρχή φόρμας

- Η **υπόφυση** είναι ένας αδένας στο μέγεθος μπιζελιού, που βρίσκεται σε μια εσοχή της βάσης του κρανίου, το βόθρο της υπόφυσης. Το οστικό υπόβαθρο του βόθρου της υπόφυσης είναι το τουρκικό εφίππιο, μια περιοχή του σφηνοειδούς οστού ανάμεσα στην πρόσθια και την οπίσθια κλινοειδή απόφυση. Η υπόφυση χωρίζεται σε έναν πρόσθιο και έναν

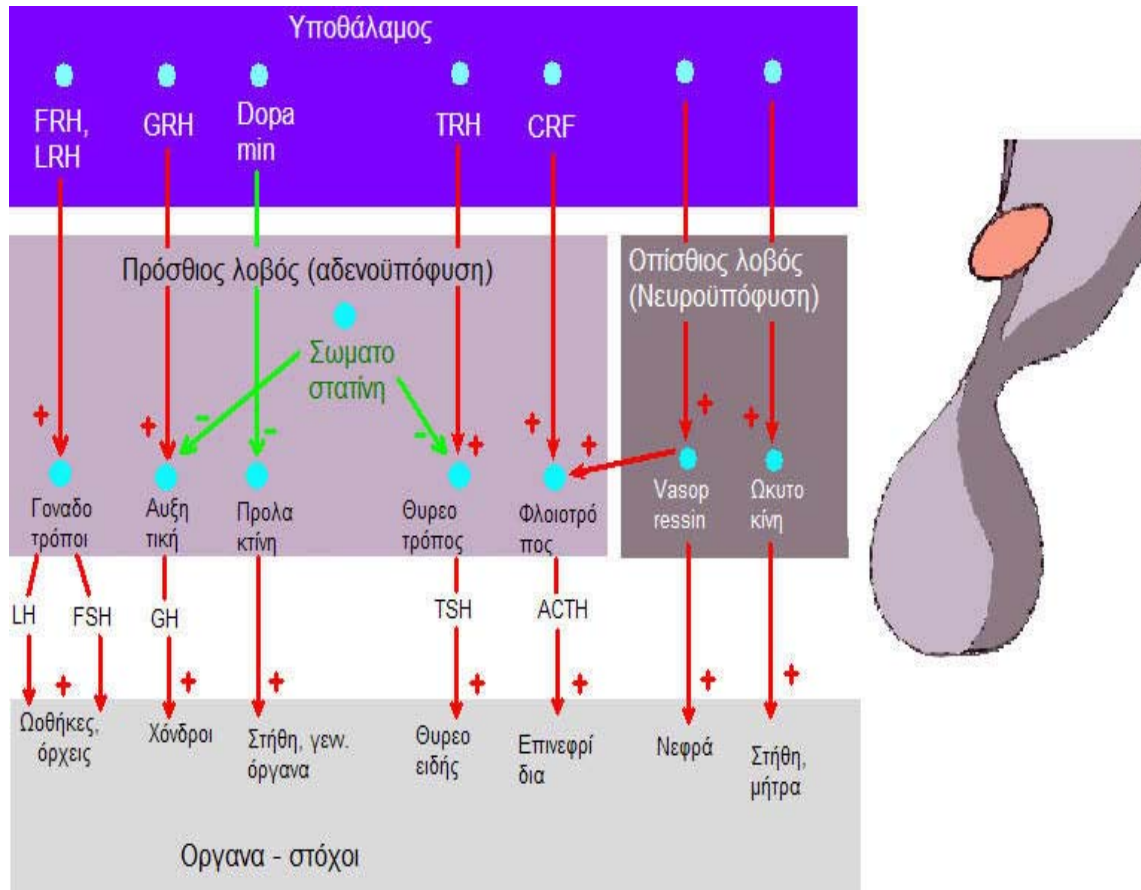
οπίσθιο λοβό. Και οι δύο λοβοί της υπόφυσης βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο του υποθαλάμου. Η υπόφυση συνδέεται με τον υποθάλαμο μέσω του μίσχου της υπόφυσης.

- Ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης ονομάζεται και αδενούποφυση. Τα αδενικά κύτταρα του προσθίου λοβού παράγουν ένα πλήθος ορμονών, που ελέγχουν σημαντικές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος. Οι ορμόνες αυτές είναι :
 - η αυξητική ή σωματοτρόπος ορμόνη (GH, Growth Hormone) που προάγει την ανάπτυξη του σώματος.
 - η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη ή θυρεοτροπίνη (TSH, Thyroid-Stimulating Hormone) που διεγείρει το θυρεοειδή αδένα για παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών.
 - η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH, Follicle-Stimulating Hormone), η οποία στη γυναίκα προάγει την ωρίμανση των ωοθυλακίων, ενώ στον άνδρα προάγει την ωρίμανση των σπερματοκυττάρων.
 - η ωχρινοποιητική ορμόνη (LH, Luteinizing Hormone), η οποία στην γυναίκα προάγει την ωοθυλακιορρηξία και την έκκριση οιστρογόνων από τις ωοθήκες, ενώ στον άνδρα προάγει την έκκριση τεστοστερόνης από τους όρχεις. Οι ορμόνες FSH και LH καλούνται γοναδοτροπίνες.
 - η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη ή αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη ή κορτικοτροπίνη (ACTH, Adrenocorticotropic Hormone) που διεγείρει τα επινεφρίδια για την παραγωγή κορτιζόλης, αλδοστερόνης και ανδρογόνων.
- η προλακτίνη (PRL, Prolactin) που προάγει τη παραγωγή γάλακτος από τους γαλακτοφόρους αδένες του μαστού.

Ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης ονομάζεται και **νευροϋπόφυση**. Δεν αποτελείται από αδενικά κύτταρα, αλλά αποτελεί στην ουσία προέκταση νευρικών κυττάρων του υπεροπτικού και παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου. Ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης παράγει τις ορμόνες :

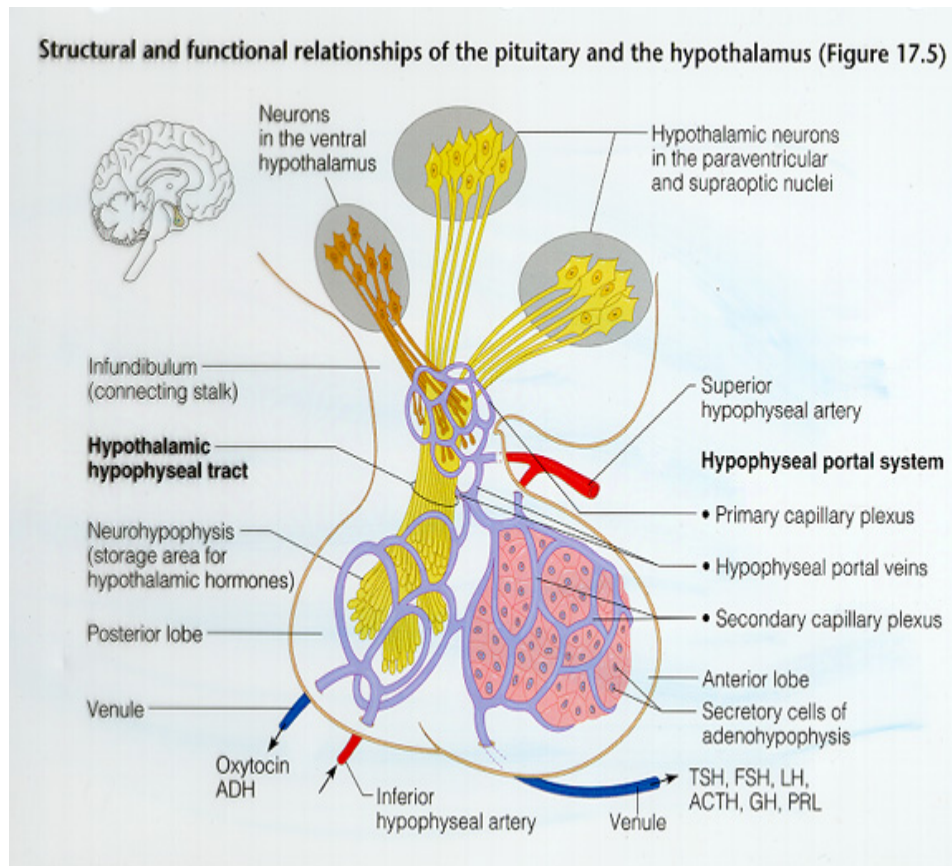
- ωκυτοκίνη, η οποία προάγει τις συσπάσεις της μήτρας κατά τον τοκετό και βοηθά στο θηλασμό

- αντιδιουρητική ορμόνη (ADH, Antidiuretic Hormone ή αλλιώς βαζοπρεσσίνη), η οποία περιορίζει την αποβολή νερού από τους νεφρούς.



Εικόνα 6 : Όργανα στόχοι των Ορμονών

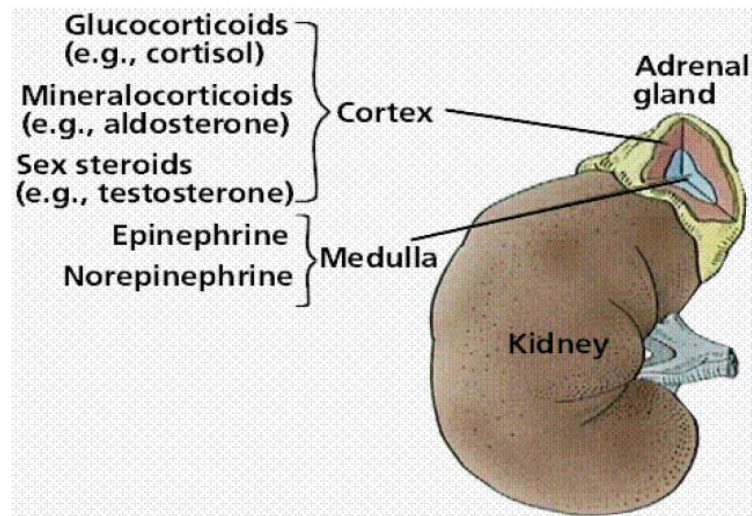
Σε πολλά ζώα διακρίνεται και ένας μέσος λοβός. Στον άνθρωπο ο μέσος λοβός αποτελεί μια μικρή στιβάδα κυττάρων προσκολλημένη στην αδενουπόφυση. Τα κύτταρα αυτά έχουν ειδικευτεί στην παραγωγή της μελανοτρόπου ορμόνης (MSH, Melanocyte-Stimulating Hormone), η οποία επάγει την παραγωγή μελανίνης από τα μελανοκύτταρα του δέρματος.



Εικόνα 7 : Ανατομική και λειτουργική σύνδεση υποθαλάμου και υπόφυσης

Τα **επινεφρίδια**⁹⁵ είναι δύο μικρά μορφώματα σε σχήμα πυραμίδας. Το καθένα βρίσκεται πάνω από τον άνω πόλο του σύστοιχου νεφρού. Ανήκουν στο ενδοκρινικό σύστημα και παράγουν σημαντικές ορμόνες για τη λειτουργία του οργανισμού.

Τα Επινεφρίδια



Εικόνα 8: Επινεφρίδιο

Μακροσκοπικά διακρίνεται στο εξωτερικό ο φλοιός των επινεφριδίων, με χρώμα ωχροκίτρινο. Στο εσωτερικό διακρίνεται ο μυελός των επινεφριδίων με χρώμα ερυθροκαφεοειδές. Οι δύο μοίρες των επινεφριδίων παρουσιάζουν διαφορετική εμβρυογενετική προέλευση και λειτουργία. Η κάθε μοίρα έχει εξειδικευτεί στην παραγωγή συγκεκριμένων ορμονών.

Οι σημαντικότερες ορμόνες που παράγονται από το φλοιό των επινεφριδίων είναι :

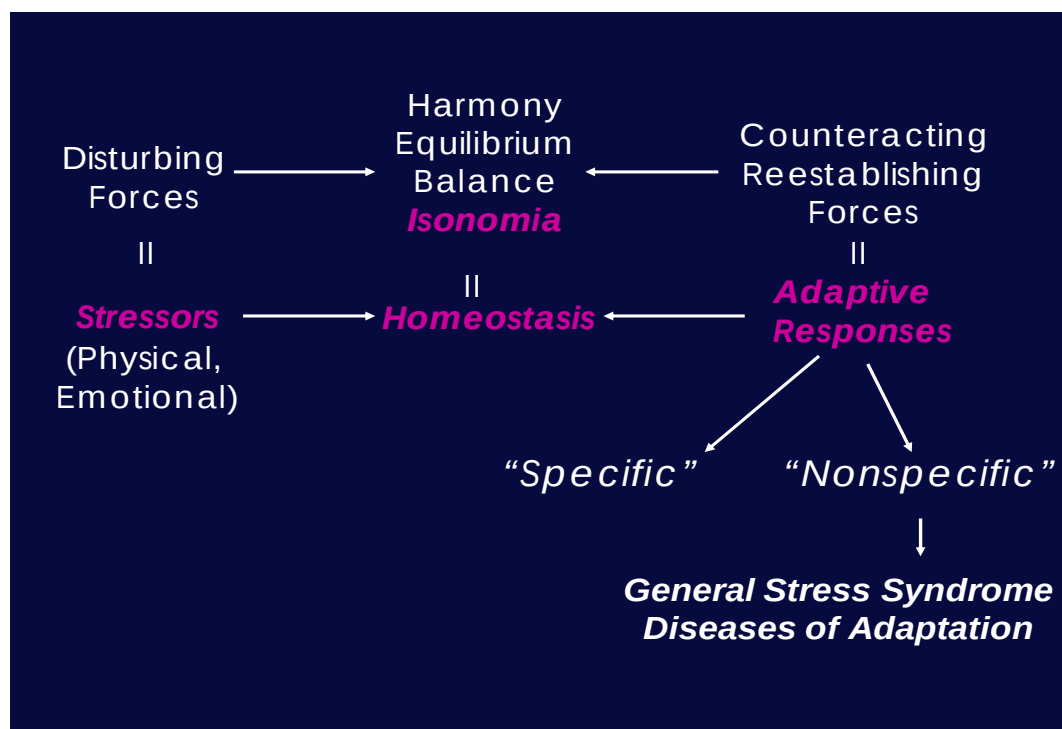
- Η αλδοστερόνη,
- Η κορτιζόλη
- Τα ανδρογόνα του φλοιού των επινεφριδίων,

Οι ορμόνες που παράγονται από το μυελό των επινεφριδίων είναι :

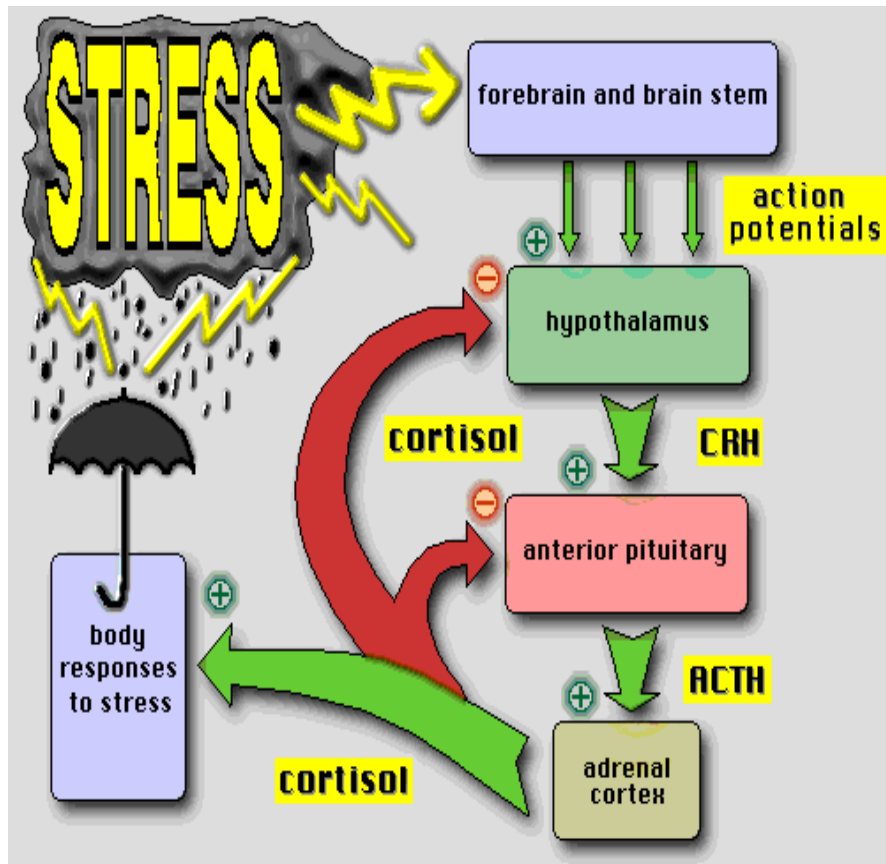
- Η αδρεναλίνη και
- η νοραδρεναλίνη,

3.2 Νευροφυσιολογία του στρες

Αποτελεί γεγονός πως η διατήρηση μιας σταθερής κατάστασης του σώματος ή και της ομοιόστασης, χαρακτηρίζεται ως ιδιαίτερα βασική για τη ζωή. Αυτή η συγκεκριμένη σύνθετη δυναμική ισορροπία προκαλείται από ενδογενείς ή εξωγενείς δυνάμεις. Το στρες στις μέρες μας ορίζεται ως μια κατάσταση επαπειλούμενης ομοιόστασης ή δυσαρμονίας και αντιμετωπίζεται ουσιαστικά με ένα σύμπλεγμα συγκεκριμένων αντιδράσεων φυσιολογίας αλλά και συμπεριφοράς και επανεγκαθιστούν την ομοιόσταση^{1,2,3,5,12,98}



Εικόνα 9: Σχηματική αποεικόνιση του General Stress Syndrome



Εικόνα 10: Σχηματική σύνδεση ερεθίσματος (Stressor) ,ΚΝΣ, Οργάνου στόχου(επινεφρίδιο) και έκλυσης ορμονών του ΣΤΠΕΣ.

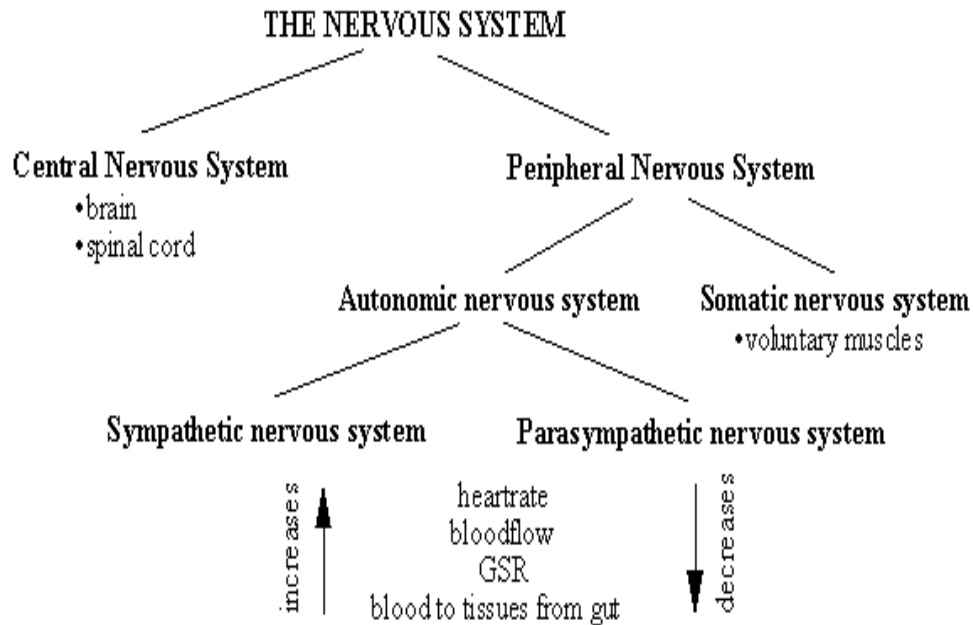
Ολόκληρο το κεντρικό νευρικό σύστημα σε έναν οργανισμό, σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με την ανταπόκριση του οργανισμού στο στρες και συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο σε αυτούς τους μηχανισμούς. Η ενεργοποίηση του συγκεκριμένου συστήματος απάντησης στο στρες κεντρικά αλλά και περιφερικά στο επίπεδο του άξονα υποθαλάμου –υπόφυσης – επινεφριδίων και του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχή προσαρμογή του οργανισμού στο στρες. Τα κεντρικά «διαμερίσματα» στο Κ.Ν.Σ. εντοπίζονται αντίστοιχα στον υποθάλαμο και στο εγκεφαλικό στέλεχος και περιλαμβάνουν νευρώνες που εκκρίνουν τη ρυθμιστική υποθαλαμική ορμόνη για τη φλοιοτρόπο ορμόνη – CRH και την αργινίνη – βασοπρεσίνη – AVP αλλά και χολινεργικούς νευρώνες στο προμήκη μυελό και στη «γέφυρα».¹²

Τα **κεντρικά συστατικά του συστήματος του στρες** εντοπίζονται στο μεταχιακό σύστημα, στον υποθάλαμο και στο εγκεφαλικό στέλεχος. (εικόνα 13) Περιλαμβάνουν μικροκυτταρικούς νευρώνες των παρακοιλιαλών πυρήνων του

υποθαλάμου που εκκρίνουν CRH, AVP (ένας μέσος σχηματισμός παράγει κυρίως CRH που εκκρίνεται στην υπόφυση μέσω του πυλαίου συστήματος, ένας ενδιάμεσος σχηματισμός που εκκρίνει AVP κυρίως επίσης στην υπόφυση μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας και ένας πλάγιος σχηματισμός που εκκρίνει CRH και εννευρώνει νοραδρενεργικούς και άλλους νευρώνες στο στέλεχος) και CRH νευρώνες των παραγιναντοκυτταρικών και παραβραγχιακών πυρήνων του προμήκη και επίσης A1, A2, A6 (LC) νοραδρενεργικούς κυρίως κυτταρικούς σχηματισμούς στον προμήκη και τη γηέφυρα. Άλλοι παρακοιλιακοί CRH νευρώνες διεγείρουν την έκκριση προοπιομελενινοκορτίνης (POMC) στον τοξοειδή πυρήνα του Υποθαλάμου και σε νευρώνες σε περιοχές ελέγχου του πόνου στον ρομβοειδή εγκέφαλο. Άρα ενεργοποίηση του συστήματος του στρες μέσω της CRH , ενεργοποιεί την έκκριση POMC και άλλων οποιοειδών πεπτιδίων για αναλγησία. Αυτά με τη σειρά τους δρούν ανασταλτικά στο σύστημα του στρες καταστάλλοντας την έκκριση CRH και ναραδρεναλίνης.^{11,12,96,98}

Το περιφερικό βέβαια σκέλος του άξονα του υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων μαζί με το συμπαθητικό – αδρενεργικό σύστημα (εικόνα 13) αντιπροσωπεύουν τα περιφερικά διαμερίσματα αντίστοιχα^{10,11,12,13,,93,96, 98}

Η CRH διεγείρει την έκκριση της ACTH από την υπόφυση η οποία είναι το κλειδί για την έκκριση γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια, όπως επίσης διεγείρει και την έκκριση κατεχολαμινών, νευροπεπτιδίου Υ και CRH από το μυελό των επινεφριδίων που επηρεάζουν επιπρόσθετα την έκκριση κορτιζόλης.^{10,12, 98}



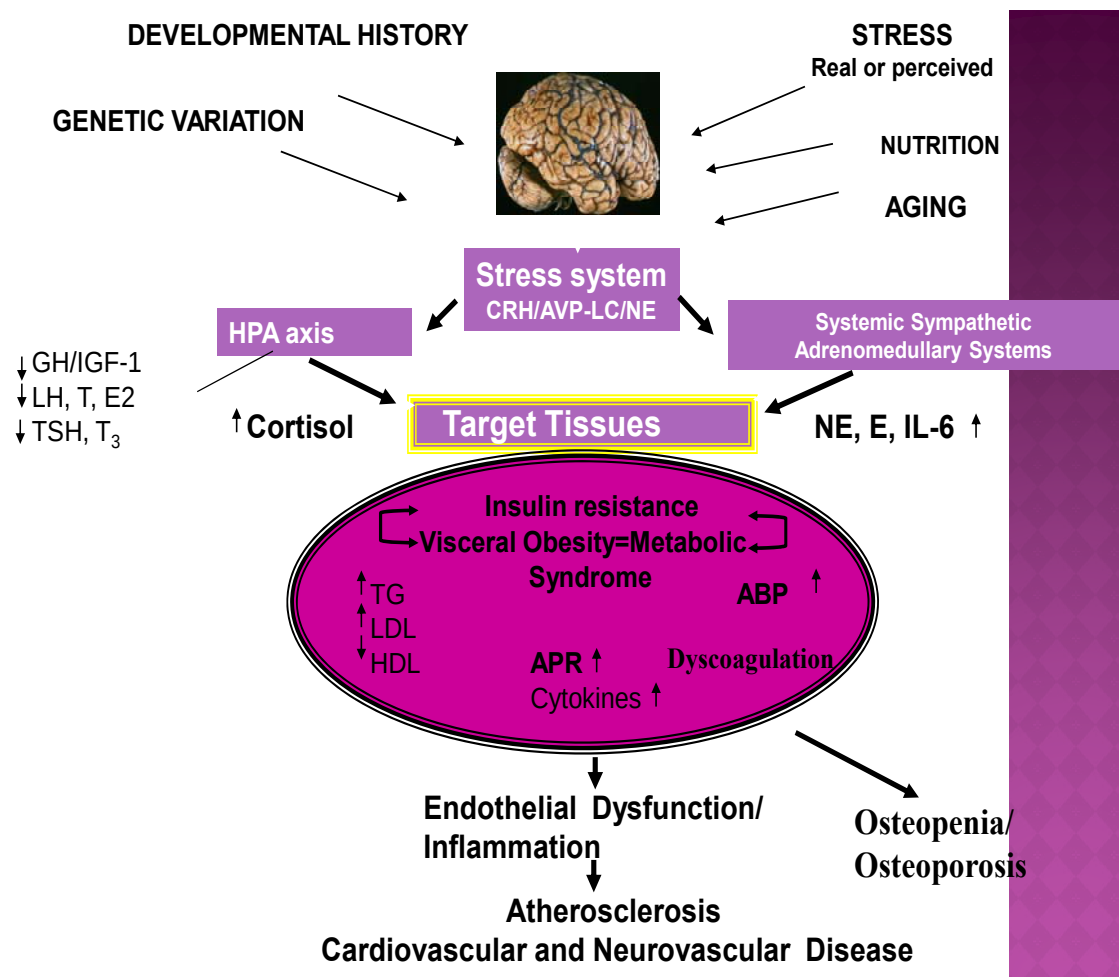
Εικόνα 11: Νευρικό σύστημα

α) CRH και CRH-AVP και Χολινεργικοί Νευρώνες⁹⁸

Η CRH, Corticotropin Releasing Hormone, είναι ορμόνη εκλυτική της έκκρισης ACTH, επάγει την έκκριση ACTH από την αδενοϋπόφυση.

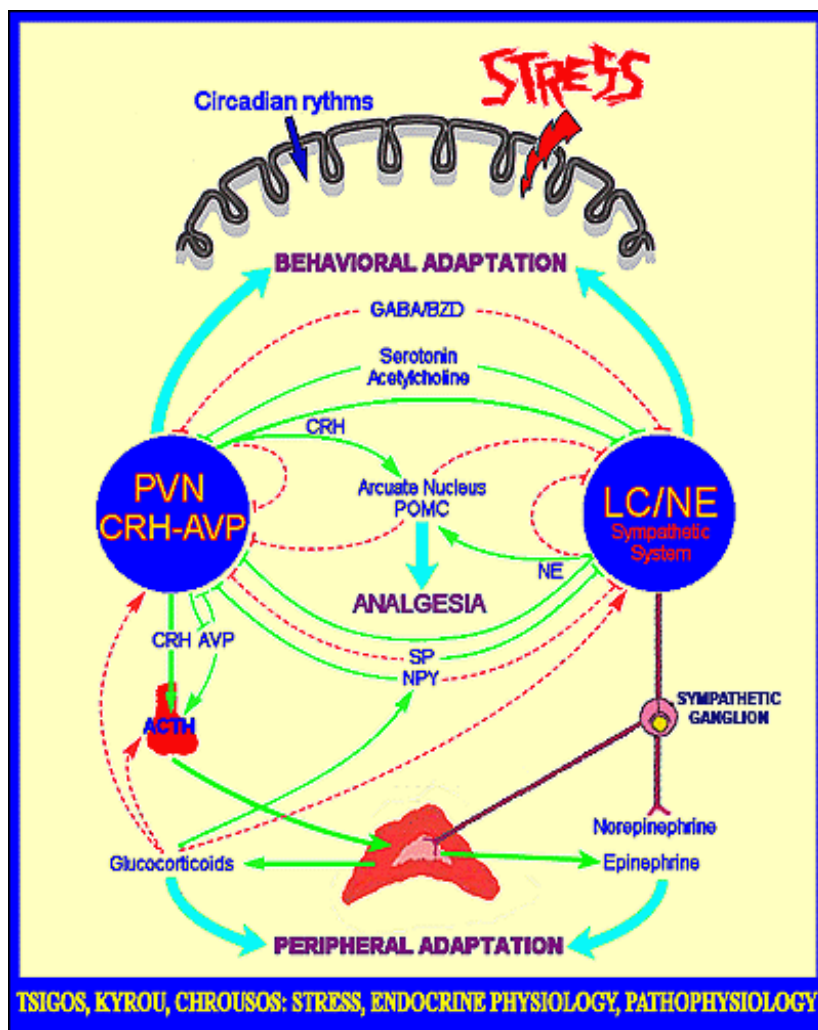
Η CRH και το σύστημα LC/NE διεγείρουν την εγρήγορση και την προσοχή, ερεθίζουν το ντοπαμινεργικό σύστημα της αμοιβής, και ευοδώνουν το αναλγητικό σύστημα της β-ενδορφίνης του υποθάλαμου. Αμοιβαίες παλίνδρομες αλληλεπιδράσεις υφίστανται ανάμεσα στο σύστημα του στρες και των αμυγδαλών του εγκεφάλου, οι οποίες ρυθμίζουν το αίσθημα του φόβου. Κατά τη διάρκεια του στρες, η CRH καταστέλλει την όρεξη και ενεργοποιεί τη θερμογένεση, μέσω του νοραδρενεργικού συστήματος. Επίσης, η CRH παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), ενώ, μέσω της σωματοστατίνης, αναστέλλει, επίσης, την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) και της εκλυτικής ορμόνης της θυρεοειδοτροπίνης (TRH) καταστέλλοντας, με αυτό τον τρόπο, τις λειτουργίες της αναπαραγωγής και της αύξησης, καθώς και τις καύσεις⁹⁹.

Είναι ενδιαφέρον ότι το γονίδιο της CRH δέχεται θετική ρύθμιση από τα οιστρογόνα, τα οποία, κατ' αυτό τον τρόπο, συμβάλλουν στον φυλετικό διμορφισμό της απόκρισης του στρες, δηλαδή στη μεγαλύτερη δραστικότητα του συστήματος CRH/LC-NE, που έχουν οι γυναίκες έναντι των ανδρών.



Εικόνα 12: Stress System και μεταβολές σε ανοσοποιητικό, ορμονολογικό επίπεδο και στον μεταβολισμό.

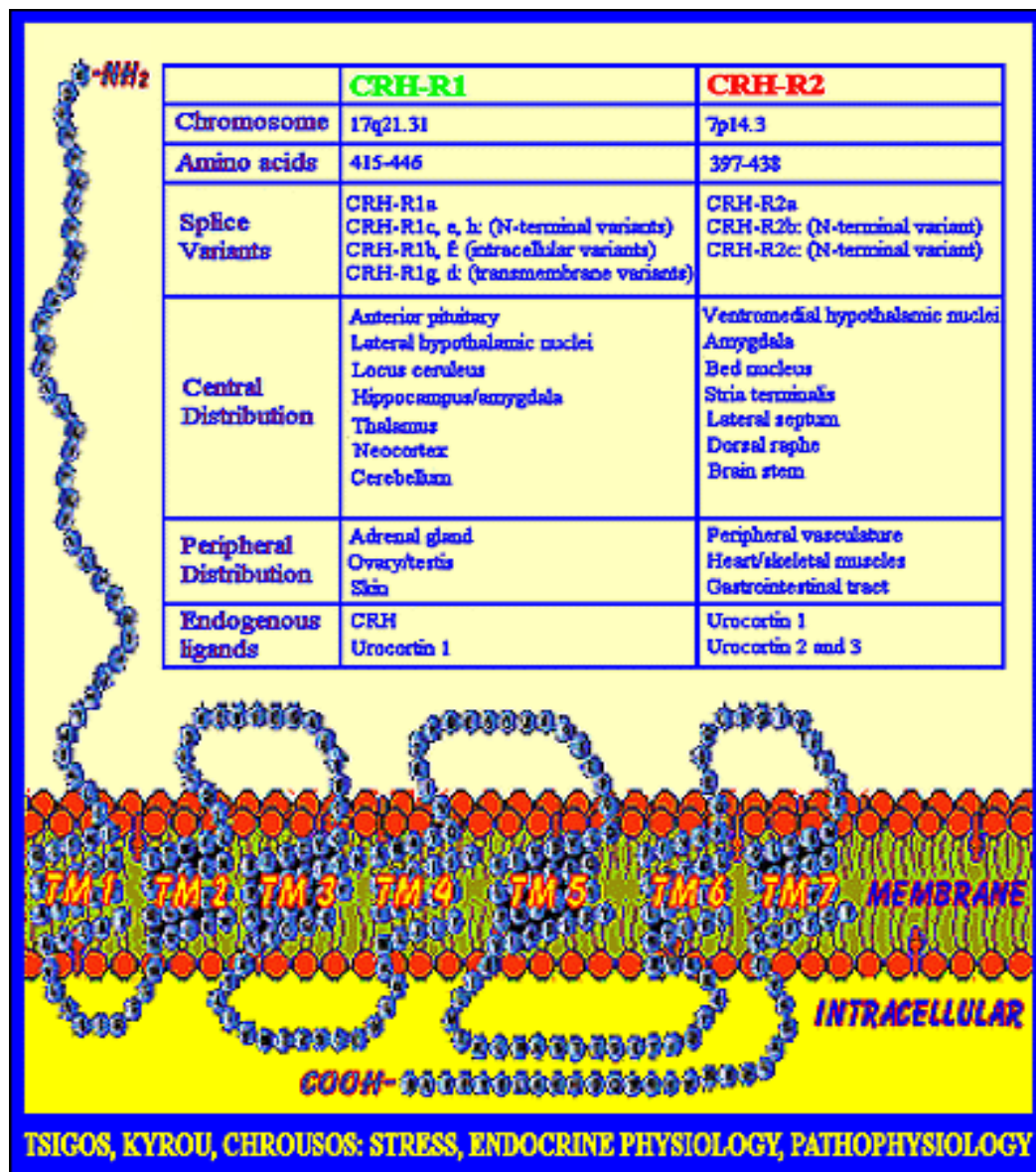
Το κεντρικό νευροχημικό κύκλωμα που είναι υπεύθυνο για την ενεργοποίηση της απάντησης στο στρες, αποτελείται από διεγερτικά και ανασταλτικά κυκλώματα με πολλαπλά σημεία αλληλεπίδρασης. Οι νευρώνες της CRH (PVN CRH) και της AVP σε συνδυασμό με τους χολινεργικούς νευρώνες (LC/NE) είναι το **κλειδί του συστήματος της υιοθέτησης συμπεριφοράς** και το οποίο αναφέρεται ως εξής: ^{12, 83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,97, 98}



Εικόνα 13 : Οι νευρώνες της CRH (PVN CRH) και της AVP σε συνδυασμό με τους χολινεργικούς νευρώνες (LC/NE) είναι το κλειδί του συστήματος Υιοθέτησης Συμπεριφοράς

www.endotext.com/ Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G., Stress, endocrine physiology and patophysiology, Chapter 8 (2012)

Οι νευρώνες PVN CRH και LC/NE διεγείρουν την έκκριση της CRH και της αδρεναλίνης μέσω των CRH-R1 και α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων αντίστοιχα. Είναι αξιοσημείωτο ότι η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση παρατηρείται τόσο στους PVN CRH όσο και στους LC/NE μέσω της αναστολής των αντίστοιχων προσυναπτικών CRH- R2 και α_2 -νοραδρενεργικών υποδοχέων.^{83,84,85,86,87,88,89,90,91,96,98}



Εικόνα 14: Υποδοχείς CRH –R1 και CRH –R2 (www.endotext.com/ Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G., Stress, endocrine physiology and patophysiology, Chapter 8 (2012)

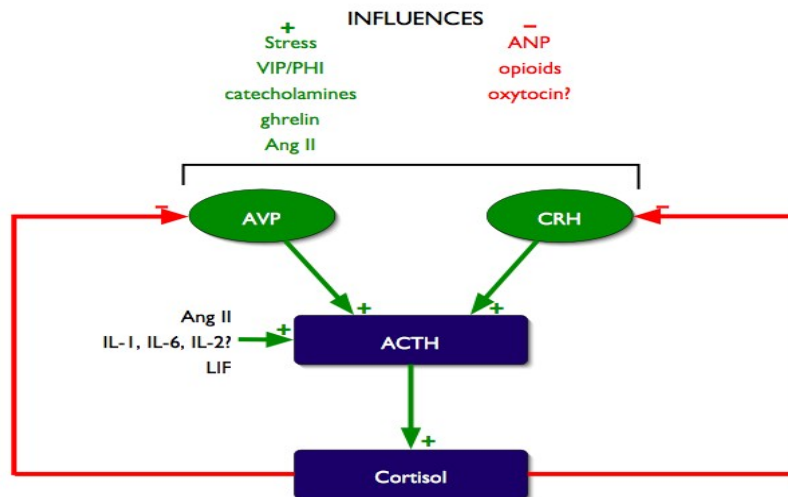
Από το παραπάνω σχήμα παρατηρούμε ότι οι υποδοχείς CRH απαντώνται εκτός του εγκεφάλου και σε πληθώρα συγκεκριμένων περιφερικών σημείων, όπως το μυελό των επινεφριδίων, το προστάτη, το έντερο, τη σπλήνα, το ήπαρ, το νεφρό και τους όρχεις. Υπάρχουν δύο υπο-ομάδες όμως υποδοχέων CRH οι CRH-R1 και οι CRH- R2 και όπως αναφέρονται παραπάνω, οι οποίοι κωδικοποιούνται από διαφορετικά

γονίδια στα χρωμοσώματα 17 και 7 αντίστοιχα. **Οι CRH –R1** είναι στον εγκέφαλο, κυρίως στην αδενουπόφυση και στον νεοφλοιό, στην παρεγκεφαλίδα, στον ιππόκαμπο, στην αμυγδαλή και περιφερικά στα επινεφρίδια, το δέρμα, στους όρχεις/ωοθήκες. **Παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εισαγωγή της οξείας φάσης της επαγόμενης από το στρες απόκρισης του HPA άξονα.** Οι **CRH-R2** και περιφερικά στην καρδιά, το πεπτικό σύστημα, στους σκελετικούς μύες, τον προστάτη, το σπλήνα, το ήπαρ, το νεφρό..Παρατηρούνται κυρίως στον υποθάλαμο, στην αμυγδαλή, στο εγκεφαλικό στέλεχος **και σχετίζονται λειτουργικά με τη φάση αποκατάστασης της απόκρισης του HPA άξονα κατά τη διάρκεια του στρες.**^{83,84,85,86,87,88,89,90,91,92, 94,96,97 98}

Από την κατανομή των CRH διαφάνεται ότι εκτός από τον άξονα HPA σημαντικό ρόλο για την απάντηση στο στρες παίζουν και περιφερικοί άλλοι μηχανισμοί για την έκλυση ACTH και της κορτιζόλης. **Η CRH μέσω της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών, αναστέλλει κεντρικά τη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ εκκρινόμενη άμεσα από τα περιφερικά νεύρα, διεγείρει τη φλεγμονή**^{92,97, 98}

β) ACTH

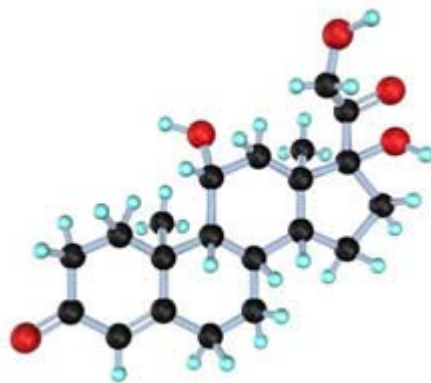
Η ACTH είναι μία ορμόνη που παράγεται από την υπόφυση, έναν ενδοκρινή αδένά που βρίσκεται στον εγκέφαλο και ρυθμίζει την παραγωγή κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Η παραγωγή της ACTH από την υπόφυση ρυθμίζεται από μία άλλη ορμόνη, την εκλυτική ορμόνη της φλοιοτρόπου ορμόνης (CRH) που παράγεται από έναν άλλο ενδοκρινή αδένά, τον υποθάλαμο, που βρίσκεται κι αυτός στον εγκέφαλο. Έτσι δημιουργείται ένα λειτουργικό κύκλωμα όπου ο υποθάλαμος παράγει την CRH, που επιδρά στην υπόφυση και προκαλεί την παραγωγή ACTH, η οποία με την σειρά της επιδρά στα επινεφρίδια και προκαλεί την παραγωγή κορτιζόλης, όταν όμως τα επίπεδα της κορτιζόλης στο αίμα ξεπεράσουν κάποιο όριο, τότε επιδρούν στον υποθάλαμο και στην υπόφυση και εμποδίζουν την παραγωγή CRH και ACTH, αντίστοιχα.(feedback μηχανισμός) Το λειτουργικό αυτό κύκλωμα ονομάζεται υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικός άξονας^{92,93,94,98}



ΕΙΚΟΝΑ 15: Ρύθμιση της ACTH. Τα πράσινα βέλη υποδεικνύουν ανασταλτική δράση ενώ τα κόκκινα κατασταλτική δράση. (Bernard Khoo, Prof Ashley B. Grossman M.A.)

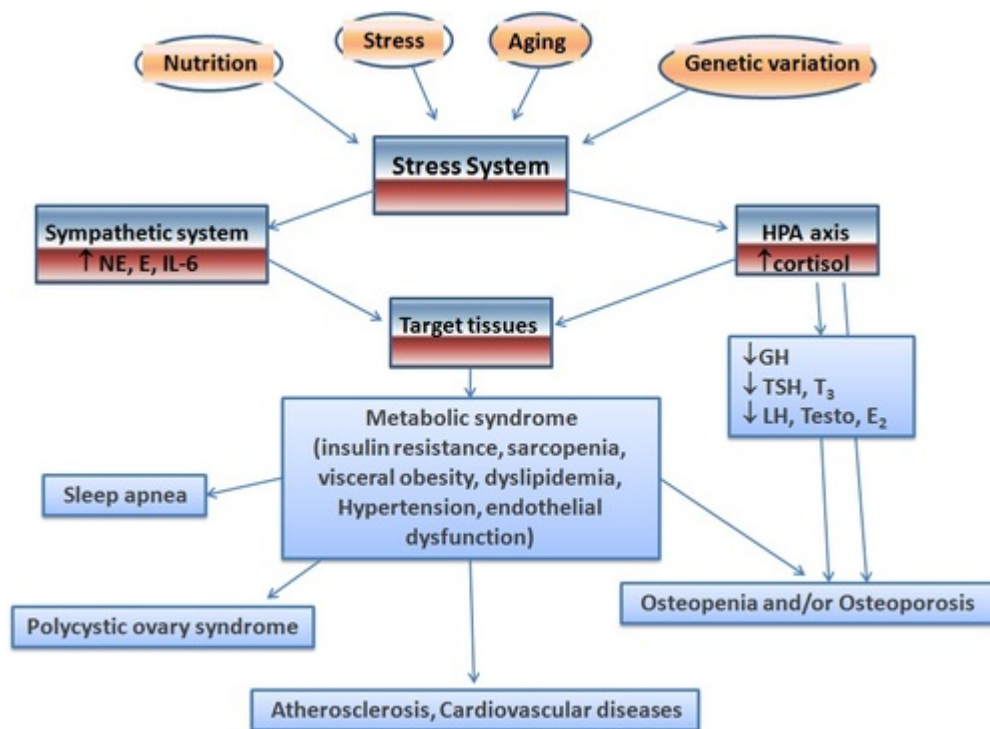
Πηγή: <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo1/neuroendoframe1.htm>

γ) Κορτιζόλη. Ο Ρόλος της στο στρες.^{96,97,98, 99,100, ,102,103,104,105,106,107,108}



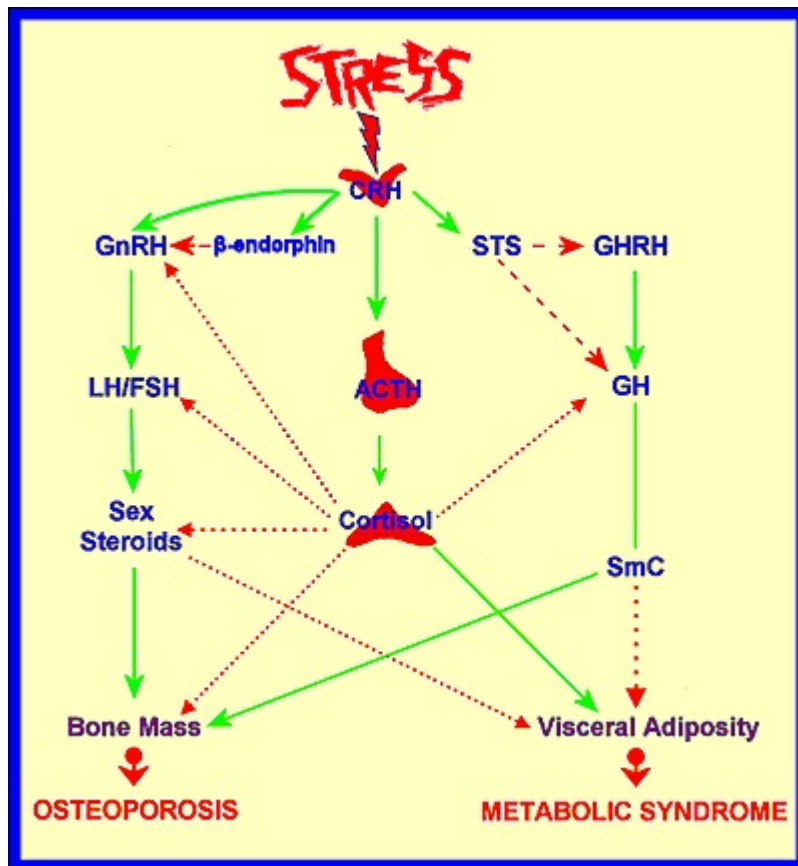
Εικόνα 16: Μόριο κορτιζόλης

Η τελική ορμόνη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), η κορτιζόλη, παίζει, από την άλλη μεριά, πολλαπλούς ρόλους:



Εικόνα 17: www.endotext.com/ Tsigos C., Kyrrou I., Chrousos G., Stress, endocrine physiology and pathophysiology, Chapter 8 (2012)

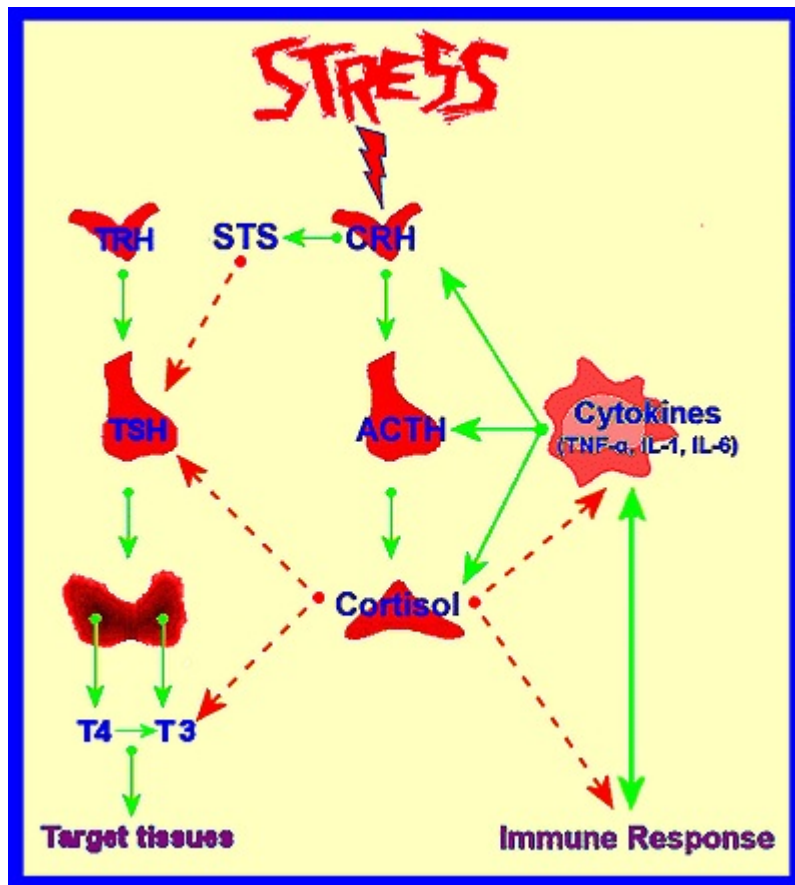
Αναστέλλει ταυτόχρονα τη CRH, το σύστημα LC/NE και το σύστημα της β-ενδορφίνης, **βάζοντας τέλος στη διέγερση του συστήματος στρες**, ενώ διεγείρει το **ντοπαμινεργικό σύστημα της αμοιβής και τον κεντρικό πυρήνα των αμυγδαλών** του εγκεφάλου, ο οποίος παράγει επίσης CRH. Επιπλέον, **αναστέλλει άμεσα την έκκριση της υποφυσιακής γοναδοτροπίνης, της αυξητικής ορμόνης (GH) και της θυρεοτροπίνης**, ενώ καθιστά τους ιστούς-στόχους των στεροειδών του φύλου και των αυξητικών παραγόντων ανθεκτικούς στις ορμόνες αυτές 97,98,99,100,102,103,104,105,106,107,108 .



Εικόνα 18: Σχηματική αναπαράσταση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων άξονα και την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη αξόνων. Χρόνια υπερενεργοποίηση του συστήματος στρες μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και το μεταβολικό σύνδρομο. CRH: κορτικοτροπίνης απελευθέρωσης ορμόνης, GnRH: γοναδοτροπίνη που απελευθερώνει ορμόνη, ACTH: φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη, LH: ωχρινοτρόπου ορμόνης, FSH: ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, GHRH: αυξητική ορμόνη που απελευθερώνει την ορμόνη, STS: σωματοστατίνη, GH: αυξητική ορμόνη, SmC: somatomedin C. Η ενεργοποίηση αντιπροσωπεύεται από στερεά πράσινες γραμμές και η αναστολή με διακεκομμένες κόκκινες γραμμές. Η διέγερση αντιπροσωπεύεται από τις πράσινες γραμμές και η αναστολή με διακεκομμένες κόκκινες γραμμές.

Πηγή: www.endotext.com/ Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G., Stress, endocrine physiology and pathophysiology, Chapter 8 (2012)

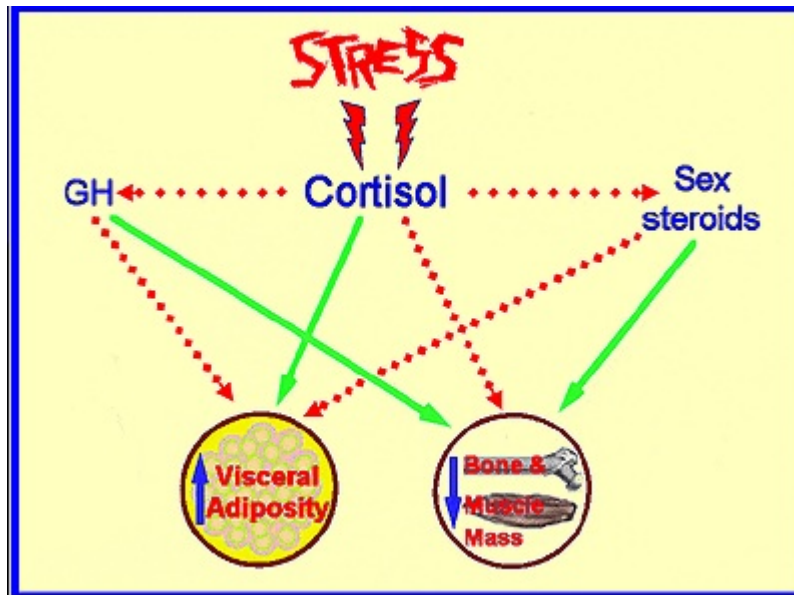
Ταυτόχρονα, **καταστέλλει την 5'-δεϊωδινάση**, η οποία μετατρέπει τη σχετικώς αδρανή τετραϊωδοθυρονίνη (T4) σε δραστική τριϊωδοθυρονίνη (T3). Έτσι **συνεισφέρει στην καταστολή της αναπαραγωγής, της αύξησης και των καύσεων.**



Εικόνα 19: Σχηματική απεικόνιση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και του θυρεοειδούς και το ανοσοποιητικό σύστημα CRH: ορμόνη απελευθερώσεως κορτικοτροπίνης, STS: σωματοστατίνη, TRH: ορμόνη απελευθέρωσης θυροτροπίνης, TSH: θυρεοειδούς ορμόνης, t4: θυροξίνη, t3: τριιωδοθυρονίνη, TNP-α: παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α, IL-1: ιντερλευκίνη-1, IL -6: ιντερλευκίνη-6. Η ενεργοποίηση αντιπροσωπεύεται από τις πράσινες γραμμές και η αναστολή με διακεκομμένες κόκκινες γραμμές.

Πηγή: www.endotext.com/ Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G., Stress, endocrine physiology and pathophysiology, Chapter 8 (2012)

Ακόμα, έχει άμεση (αλλά και μέσω ινσουλίνης) επίδραση στον λιπώδη ιστό, προάγοντας τελικά τη σπλαχνική εναπόθεση λίπους, την αντοχή στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση (μεταβολικό σύνδρομο X). Επιπλέον, έχει άμεση επίδραση στα οστά, προκαλώντας οστεοπόρωση.



Εικόνα 20: Σχηματική απεικόνιση από τις καταστροφικές συνέπειες του χρόνιου στρες στο λιπώδη ιστό, των οστών και του μεταβολισμού των μυών. gh: αυξητική ορμόνη. Η διέγερση αντιπροσωπεύεται από πράσινες γραμμές και η αναστολή με διακεκομμένες κόκκινες γραμμές.

Πηγή: www.endotext.com/ Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G., Stress, endocrine physiology and patophysiology, Chapter 8 (2012)

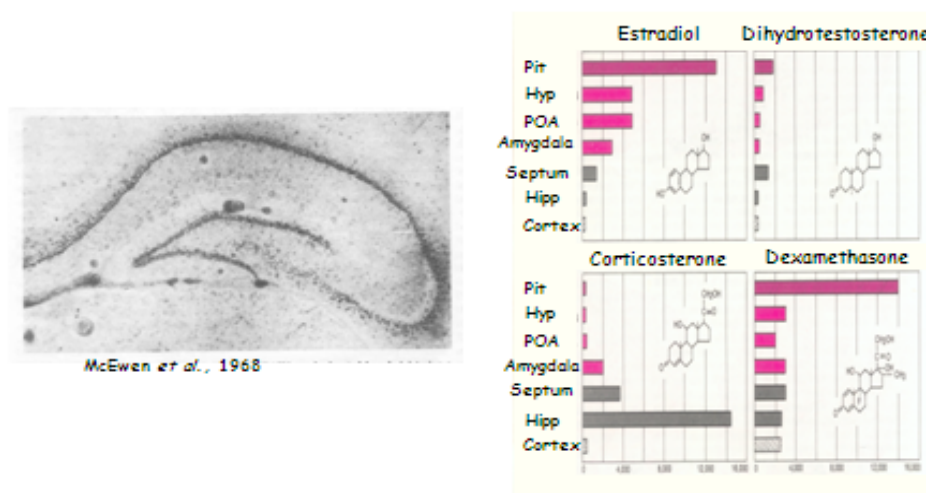
Η υψηλότερη πυκνότητα υποδοχέων κορτιζόλης εντοπίζεται στον ιππόκαμπο, μία βασική δομή για τη μάθηση και τη μνήμη, αλλά η κορτιζόλη ασκεί τη δράση της και στην αμυγδαλή, στην οποία διενεργείται η διεργασία **ενεργοποίηση της αμυγδαλής** του φόβου και του άγχους. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση της – για να επιτραπεί η εκμάθηση της πληροφορίας σχετικά με το **φόβο** -και η **απενεργοποίηση του ιπποκάμπου** – για να εξασφαλισθεί ότι δε θα καταναλωθεί άδικα ενέργεια σε πιο πολύπλοκες αλλά περιττές διαστάσεις της μάθησης. Η κορτιζόλη είναι το βασικό συστατικό για την εστίαση στο έργο.⁹⁹

Η επίδραση της κορτιζόλης στο ανοσοποιητικό είναι σημαντική: **Καταστέλει** την παραγωγή τύπου I κυτοκινών (TNFα , IFNγ, IL-2 , IL-12) κυρίων επαγωγέων της **Th1**, απόκρισης (Αρα στο στρες έχουμε μείωση των Th1 σημαίνει μείωση κυτταρικής ανοσίας και μειωμένη συσώρευση φλεγμονωδών κυτοκινών στην περιοχή του τραυματος). Από την άλλη **διεγείρει** την παραγωγή κυτοκινών όπως οι

IL-12, IL-4, IL-13 που επάγουν την παραγωγή Th2 λεμφοκυττάρων (χυμική ανοσία).^{12,98}

δ) Η Θεωρία των δύο υποδοχέων κορτιζόλης και του συρρικνούμενου ιπποκάμπου^{81,111}

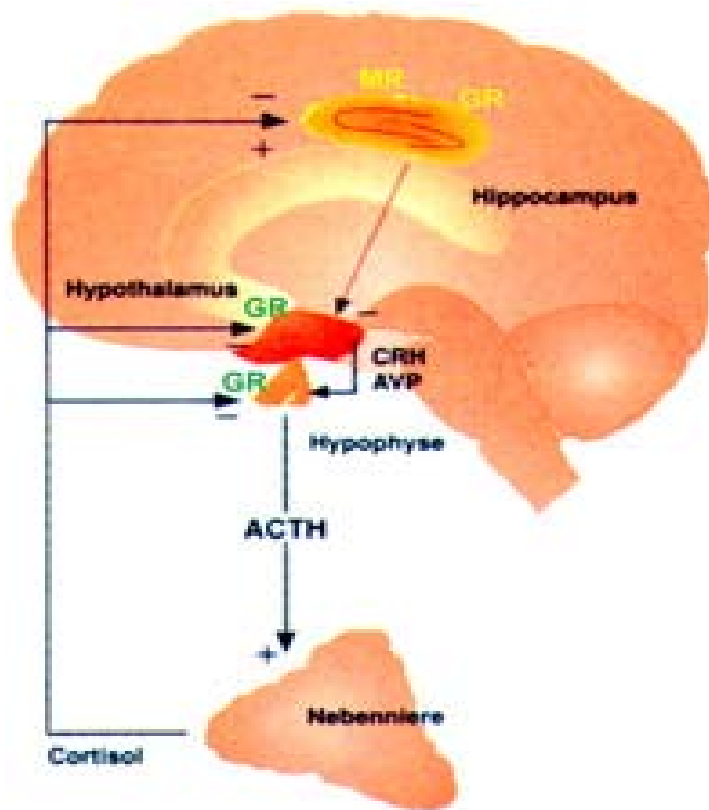
Corticosterone Receptors are localized primarily in the Hippocampus



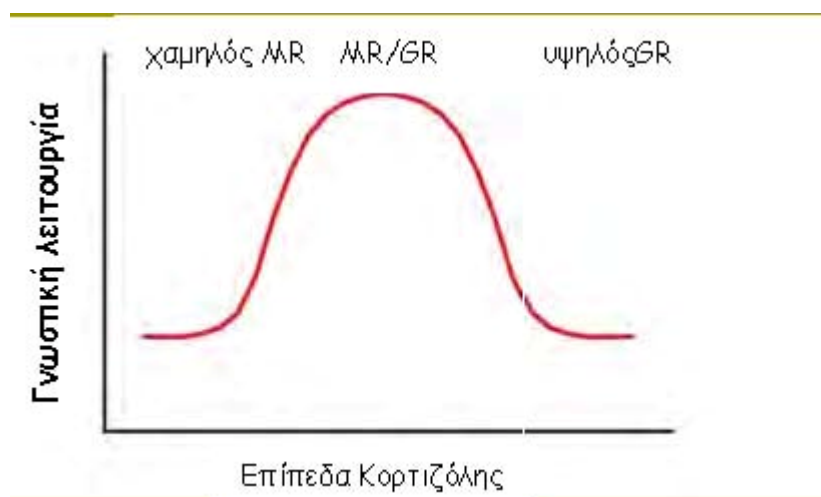
Εικόνα 21: Κατανομή υποδοχέων κορτιζόνης στον εγκέφαλο (ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο)

Ο ιππόκαμπος διαθέτει υψηλά επίπεδα από δύο είδη υποδοχέων κορτιζόλης – τους ονομάσουμε χαμηλούς MR και υψηλούς GR υποδοχείς. Ο χαμηλός MR υποδοχέας ενεργοποιείται από την κορτιζόλη που φυσιολογικά κυκλοφορεί στην αιματική ροή από τον ΥΥΕ άξονα. Με τον τρόπο αυτό ο γενικός μεταβολισμός μας και οι διεργασίες του εγκεφάλου λειτουργούν καλά. Ωστόσο, καθώς τα επίπεδα κορτιζόλης αυξάνονται, κυρίως το πρωί, ο υψηλός GR υποδοχέας ενεργοποιείται όλο και περισσότερο. Όταν υποστούμε στρες, τα επίπεδα της κορτιζόλης αυξάνονται πάρα πολύ, διατηρείται η ενεργοποίηση του GR υποδοχέα και ο ιππόκαμπος απενεργοποιείται μέσω ενός γενετικά ελεγχόμενου προγράμματος. Έτσι δημιουργείται αυτό που ονομάζουμε κωδωνοειδή καμπύλη. Πρόκειται για την κλασική καμπύλη που δείχνει τη σχέση του στρες με τη λειτουργία του εγκεφάλου –

λίγο στρες είναι καλό, λίγο περισσότερο είναι καλύτερο, αλλά το υπερβολικό είναι κακό⁸¹



Εικόνα 19: Υποδοχείς GR και MR κορτιζόνης



Εικόνα 22: Η κωδωνοειδής καμπύλη για το στρες.

ε) Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (Συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό)

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα παρέχει ένα ταχύτατο μηχανισμό ελέγχου ένος ευρέως φάσματος λειτουργιών. Το Καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, γαστρεντερικό, νεφρικό, ενδοκρινικό, και άλλα συστήματα ρυθμίζονται είτε από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ή το παρασυμπαθητικό σύστημα ή και τα δύο ⁹⁸. Η διαμόρφωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος επιτυγχάνεται γενικά μέσω μιας διπλής αντιδράσεως, δεδομένου ότι το παρασυμπαθητικό σύστημα μπορεί εξίσου βοηθήσουν ή να ανταγωνίζονται τις περισσότερες από τις λειτουργίες συμπαθητικού αποσύροντας ή αυξάνοντας τη δραστηριότητά του, αντίστοιχα.

Συμπαθητική νεύρωση των περιφερικών οργάνων προέρχεται από τις απαγωγές προγαγγλιακές ίνες των κυττάρων που βρίσκονται στο διάμεση στήλη του νωτιαίου μυελού. Μεταγαγγλιακοί συμπαθητικοί νευρώνες, νευρώνουν ευρέως τις λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού συστήματος, των σκελετικών μυών, της καρδιάς, των νεφρών, του εντέρου, λιπώδη ιστό, και πολλά άλλα όργανα ⁹⁸. Οι προγαγγλιακοί νευρώνες είναι κυρίως χολινεργικοί, ενώ οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες απελευθερώνουν κυρίως Νοραδρεναλίνη. **Η δραστηριότητα του του συμπαθητικού συστήματος ενισχύεται από την Αδρεναλίνη και, σε μικρότερο βαθμό, της νοραδρεναλίνη** που απελευθερώνεται από το μυελό των επινεφριδίων, το οποία μπορεί να θεωρηθούν τροποποιημένο συμπαθητικό γάγγλιο.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα ρυθμίζεται επικουρικά και από ένα ευρύτερο φάσμα νευροδιαβιβαστών που συμπληρώνουν τις δράσεις της ακετυλοχολίνης και της νορεπινεφρίνης. Τόσο το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό σύστημα περιέχει πολλούς υποπληθυσμούς κωδικοποιημένων νευρώνων που εκφράζουν μια ποικιλία των νευροπεπτιδίων και, σε ορισμένες περιπτώσεις, τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), μονοξειδίο του αζώτου, ή λιπιδικών μεσολαβητών της φλεγμονής ⁹⁸. Είναι ενδιαφέρον ότι η CRH, το NPY, η σωματοστατίνη, και η γαλανίνη εντοπίζονται σε νοραδρενεργικούς αγγειοσυσπαστικών νευρώνες, ενώ το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP) και, σε μικρότερο βαθμό, η ουσία P (SP) και η καλσιτονίνη σχετιζόμενο με γονίδιο

πεπτίδιο (CGRP) εντοπίζονται σε χολινεργικούς νευρώνες . Επιπροσθέτως, η μετάδοση σήματος στα συμπαθητικά γάγγλια διαμορφώνεται επιπλέον από νευροπεπτίδια απελευθερώνονται από προγαγγλιακές ίνες και άλλες ουσίες . Έτσι, ο συγκεκριμένος συνδυασμός των νευροδιαβιβαστών στους συμπαθητικούς νευρώνες επηρεάζονται έντονα από την κεντρικούς και τοπικούς παράγοντες, που μπορεί να προκαλέσουν ή να καταστείλουν συγκεκριμένα γονίδια.

Ορμόνες υπό τον έλεγχο του ΑΝΣ

Σχετικά με τις κατεχολαμίνες, θα πρέπει να σημειωθεί πως η επινεφρίνη/ αδρεναλίνη εκκρίνεται κυρίως από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων και δρα κυρίως ως ορμόνη, ενώ η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη/νοραδρεναλίνη εκκρίνονται κυρίως από νευρικές απολήξεις και κυρίως δρουν ως νευροδιαβιβαστές. Επίσης αναφέρονται και τα εξής χαρακτηριστικά των κατεχολαμινών, ως εξής ¹⁰⁹.

- ❖ Η ενέργειά τους είναι ρυθμιστική, μεταβολική και καρδιαγγειακή.
- ❖ Προάγουν τη γλυκογονόλυση, γλυκονεογένεση, λιπόλυση και κετογένεση, ενώ ελαττώνουν το ρυθμό πρόσληψης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς.
- ❖ Αυξάνουν την έκκριση του γλυκαγόνου και ελαττώνουν την έκκριση της ινσουλίνης.
- ❖ Προκαλούν ποικίλες μεταβολές στον τόνο των αγγείων, ανάλογα με τους υποδοχείς και αυξάνουν την καρδιακή συχνότητα και συσταλτικότητα του μυοκαρδίου.
- ❖ Για την έκκρισή τους συμμετέχουν πολυάριθμοι μηχανισμοί, που δεν έχουν πλήρως εξετασθεί.
- ❖ Ο κυριότερος μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ως απάντηση σε ερεθίσματα, όπως υποογκαιμία, υποξία, υπογλυκαιμία, άλγος και φόβο. Παρ' όλ' αυτά, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δε σημαίνει απαραίτητα αύξηση της έκκρισης των κατεχολαμινών και αντίστροφα.

- ❖ Στο τραύμα, όπου σε κάποιο βαθμό συμμετέχουν ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω ερεθίσματα, είναι λογικό να έχουμε αύξηση των κατεχολαμινών.
- ❖ Η αύξηση συνεχίζεται επί 24 ως 48 ώρες και ακολούθως οι τιμές τους πέφτουν σταδιακά σε φυσιολογικά επίπεδα.
- ❖ Είναι ανάλογος με τη βαρύτητα της κάκωσης. Όσο βαρύτερη είναι η κάκωση, τόσο αυξάνεται σε μέγεθος και διάρκεια η έκκριση των κατεχολαμινών.
- ❖ Λόγω των παραπάνω ενεργειών, οι κατεχολαμίνες έχουν σημαντικό ρόλο στην υπεργλυκαιμία που συνοδεύει το τραύμα.
- ❖ Αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών συνοδεύονται από αναστολή της μη ειδικής ανοσίας ειδικά των NK κυττάρων (κύτταρα φονιάδες). Αν δράσουν για λίγο κινητοποιούν τα NK κύτταρα από το χώρο άθροισης τους, ενώ μακροχρόνια μειώνουν τον αριθμό των λεμφοκυττάρων και ειδικά τα NK.
- ❖ Προκαλούν ισχυρή αναστολή των Th2 λεμφοκυττάρων και των κυτοκινών IL-12, IL-10 και αυτό γιατί έχουμε β αδρενεργικούς υποδοχείς στα Th 1 αλλά όχι στα Th2.

Στ) Ανοσοποιητικό και Στρες. Κυτοκίνες^{12, 92, 11}

Το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω των κυτοκινών και άλλων διαμεσολαβητών της φλεγμονής είναι ισχυροί ενεργοποιητές του κεντρικού συστήματος του στρες και που αποτελούν «τη σύνδεση» ανοσοποιητικού / φλεγμονώδους συστήματος και κεντρικού Νευρικού Συστήματος.^{92, 98}

Οι κυτταροκίνες είναι μικρού μοριακού βάρους συχνά γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες. Αν και δομικά παρουσιάζουν εξαιρετική ποικιλία μοιράζονται ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά:

- ❖ συμμετέχουν στην εκτελεστική φάση τόσο της ειδικής (κύρια από τα T λεμφοκύτταρα σε απάντηση ειδικής αναγνώρισης ξένων αντιγόνων) όσο και

της μη ειδικής ανοσίας (παράγονται κύρια από τα μακροφάγα σε απάντηση προς λοιμογόνους παράγοντες και συμμετέχουν στη φλεγμονή και στην ενεργοποίηση των NK κυττάρων).

- ❖ Κάθε κυτταροκίνη παράγεται από πολλαπλούς κυτταρικούς τύπους. Η έκκριση της κυτταροκίνης αποτελεί σύντομο, αυτοπεριοριζόμενο φαινόμενο. Οι κυτταροκίνες δεν υπάρχουν προσχηματισμένες μέσα στα κύτταρα, αλλά παράγονται σύμφωνα με τη ζήτηση. Αφού συντεθούν οι κυτταροκίνες ταχέως εκκρίνονται με αποτέλεσμα μια έκρηξη έκκρισης, όπου απαιτείται.
- ❖ Οι δράσεις των κυτταροκινών είναι συχνά πλειοτροπικές και μη αποκλειστικές. Με τον όρο πλειοτροπισμός αναφέρεται η ικανότητα κάθε κυτταροκίνης να δρα σε ποικίλους διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους προκαλώντας διαφορετικές βιολογικές δράσεις.
- ❖ Ο TNF σε μικρές ποσότητες συμμετέχει στην τοπική φλεγμονή, σε μέτριες ποσότητες έχει συστηματική δράση στο ήπαρ (το οποίο εκκρίνει πρωτεΐνες οξείας φάσης), στον εγκέφαλο (προκαλείται πυρετός), στο μυελό των οστών (αυξάνεται η παραγωγή λευκοκυττάρων) ενώ σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να προκαλέσει σηπτική καταπληξία δρώντας στην καρδιά, τα αγγεία, το ήπαρ.
- ❖ Η IL-6 μπορεί να ενεργοποιήσει και να διαφοροποιήσει τα T και B λεμφοκύτταρα, να προκαλέσει πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, έκκριση πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα, διαφοροποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, να δράσει στα νεφρικά και στα μεσαγγειακά κύτταρα..
- ❖ Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η IL-6, παίζει πρωταρχικό ρόλο στην διέγερση του ανοσοποιητικού και επίσης στη διέγερση του άξονα HPA, ειδικά σε μακροπρόθεσμη βάση. Ετσι, στους ανθρώπους, η IL-6 είναι ένας εξαιρετικά ισχυρός ενεργοποιητής του άξονα HPA⁹⁸. Οι αυξήσεις της ACTH και της κορτιζόλης επιτυγχάνονται από την IL-6 και επίσης η AVP διεγείρεται από την κυτοκίνη αυτή. Σε υψηλές δόσεις, η IL-6 διεγείρει επίσης περιφερική αυξήσεις της AVP, πιθανόν σαν αποτέλεσμα μιας διεγερτικής επίδρασης σε AVP-εκκριτικούς νευρώνες⁹⁸ Αυτό υποδηλώνει ότι η IL-6 μπορεί να εμπλέκονται στη γένεση του συνδρόμου μη κατάλληλης έκκρισης

αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), η οποία παρατηρείται κατά τη διάρκεια της μολυσματικής / φλεγμονώδους νόσου ή κατά τη διάρκεια τραύματος.

- ❖ Είναι γνωστοί οι λεγόμενοι «καταρράκτες» κυτταροκινών. Ένα κύτταρο εκκρίνει κάποια κυτταροκίνη, η οποία δρώντας σε άλλο κυτταρικό τύπο, προκαλεί έκκριση άλλης κυτταροκίνης και αυτή με τη σειρά της δρα σε άλλο είδος κυττάρου κ.ο.κ.
- ❖ Οι κυτταροκίνες δρουν ανταγωνιστικά, προσθετικά ή συνεργικά. Η ανταγωνιστική δράση συμμετέχει στη ρύθμιση των ανοσιακών απαντήσεων. Η προσθετική δράση δύο ή περισσότερων κυτταροκινών έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της δράσης καθεμιάς από αυτές αν δρούσαν μεμονωμένα.
- ❖ Η δράση των κυτταροκινών μπορεί να είναι αυτοκρινής (δρα στο ίδιο το κύτταρο από το οποίο παράγεται προκαλώντας περαιτέρω ενεργοποίηση του κυττάρου και ακόμη περισσότερη παραγωγή της κυτταροκίνης αυτής), ενδοκρινής (δρα στα γειτονικά κύτταρα αυτού που την παράγει), ή παρακρινής (εκκρίνεται στην κυκλοφορία και επιδρά σε απομακρυσμένες θέσεις του οργανισμού).
- ❖ Η κυτταρική απάντηση στη δράση των κυτταροκινών περιλαμβάνει μεταγραφή νέου mRNA και σύνθεση πρωτεΐνης, έκφραση νέων λειτουργιών, και πιθανά πολλαπλασιασμό των κυττάρων στόχων. Εξαίρεση στη δράση των κυτταροκινών μέσω αλλαγής της έκφρασης των γονιδίων αποτελεί η χημειοτακτική δράση των χημειοκινών, και η πρόκληση απόπτωσης από τον TNFα.
- ❖ Οι κυτταροκίνες δρουν σαν αυξητικοί παράγοντες. Αν και οι IL-2, IL-4, IL-7 δρουν ως αυξητικοί παράγοντες των T λεμφοκυττάρων, η IL-7 αποτελεί καθαρό αυξητικό παράγοντα, διότι προκαλεί μόνο πολλαπλασιασμό των κυττάρων σε όποιο στάδιο βρίσκονται και όχι διαφοροποίηση.
- ❖ Η αιμοποίηση όλων των κυτταρικών σειρών βασίζεται στη δράση κυτταροκινών, οι οποίες προκαλούν πολλαπλασιασμό αλλά και διαφοροποίηση των κυττάρων.

- ❖ Οι κυτταροκίνες έχουν και πολλαπλές άλλες δράσεις. Πολλές κυτταροκίνες έχουν αντινεοπλασματική δράση (IL-2, IL-4, IL-7, IFN-γ, TNF, G-CSF, GM-CSF).
- ❖ Οι χημειοκίνες αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια κυτταροκινών με χαρακτηριστική κοινή ιδιότητα την ικανότητα να προκαλούν χημειοταξία των κυττάρων που φέρουν τους υποδοχείς τους. Πολύ σημαντικό ρόλο παίζουν οι χημειοκίνες στη φλεγμονή. Αυξανόμενης της συγκέντρωσής τους τα λευκοκύτταρα οδηγούνται και συσσωρεύονται στη θέση της φλεγμονής.

3.3. Το Χειρουργικό Στρες

Το 1932 **Patten Cuthbertson** μελέτησε τις **αλλαγές στον μεταβολισμό** σε ασθενείς με κατάγματα μακρών οστών και το χρόνο των αλλαγών αυτών^{112,113,114}. Διατύπωσε την διφασική μεταβολή που πραγματοποιείται στο μεταβολισμό κατά τη διάρκεια του τραύματος, χρησιμοποιώντας τους όρους **“ebb” και “flow” φάση στον μεταβολισμό διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά**. Η “ebb” είναι η έντονη καταβολική φάση και “flow” είναι η μετεγχειρητική και αργότρα αναβολική φάση, με ενταση έκφρασης ανάλογα τη βαρύτητα του χειρουργείου.

Στο 2^ο παγκόσμιο πόλεμο δημοσιεύονται χημικές και βιολογικές έρευνες και μετρήσεις που αφορούν σε τιμές αύξημενης κορτιζόλης μετά από τραύμα.

Το 1959 ο Hume¹¹⁵ και Edgahl¹¹⁶ μελέτησαν τα αποτελέσματα της διατομής νεύρων μετά από ακρωτηριασμό άκρου λόγω εγκαύματος 3^{ου} βαθμού σε σκύλους. Υπήρξε αποκλεισμός στην έκκριση της ACTH και της κορτιζόλης που φυσιολογικά πρέπει να υπάρχει στο έγκαιμα. Η συμμετοχή και άλλων παραγόντων που κατευθύνουν τα νευρικά ερεθίσματα φαίνεται με την ανικανότητα του νευρικού αποκλεισμού να καταστείλει κάποια σημεία της συστηματικής απάντησης όπως της πρωτεϊνής οξείας φάσης, της ουδετεροφιλίας, του πυρετού. Η σπουδαιότητα και άλλων παραγόντων υποστηρίζεται και από το ότι σημαντική βλάβη ακρωτηριασμένους άκρου μπορεί να προκαλέσει απάντηση από το φλοιό των επινεφριδίων.

Ο Hume¹¹⁵ ανάδειξε την αναγκαιότητα του υποθαλάμου και την απάντηση της υπόφυσης σε ορμονικό ερέθισμά του.

Ο Thus, ανέδειξε την αναγκαιότητα προσαγωγών νευρικών σημάτων απαραίτητων για τη διαμεσολάβηση και ενεργοποίηση του υποθαλαμο-υποφυσιακού-επινεφριδικού άξονα σαν ανταπόκριση στο στρες. Υποθαλαμική ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος οδηγεί σε αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών από το μυελό των επινεφριδίων και τις προσυναπτικές απολήξεις των νεύρων.

Ενώ οι φυσιολογικές επιπτώσεις της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είχε περιγραφεί εκτενώς, ήταν εξαιρετικά δύσκολο να μετρηθούν οι τιμές αυτών των ορμονικών αντιδράσεων.

Ο von Euler ¹¹⁷ και άλλοι βοήθησαν στην ανάπτυξη αξιόπιστων τεχνικών ανάλυσης για κατεχολαμίνες. Η εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας, βοήθησε τον Goodall να μελετήσει σοβαρά τραυματισμένους ασθενείς με εγκαύματα και να διαπίστωσει επιτάχυνση των ρυθμών έκκρισης κατεχολαμινών που σχετίζονται με την έκταση της βλάβης.

Σημαντικό επίσης είναι και το γεγονός πως τα τραύματα του σώματος, δηλαδή οι κακώσεις και οι οποίες οφείλονται είτε εξίσου σε τυχαίο τραυματισμό είτε σε μια χειρουργική επέμβαση, μπορούν και προκαλούν αλλαγές, αντίστοιχα τοπικές οι οποίες αποτελούν μια φλεγμονώδη αντίδραση, όσο και συστηματικές. **Η τοπική φλεγμονώδης αντίδραση** θεωρείται μια πολύ σημαντική αντίδραση για την αποκατάσταση των συγκεκριμένων ιστών, ενώ **η συστηματική, αντίδραση** προκαλεί διάφορες μεταβολικές, ενδοκρινολογικές, ανοσολογικές και ορμονικές αλλαγές, που επηρεάζουν την ομοιόσταση. **Οι δύο προαναφερθείσες αντιδράσεις δεν είναι απόλυτα διαχωρισμένες, διότι οι μεσολαβητές της φλεγμονής δύναται να διεγείρουν τη συστηματική απάντηση του οργανισμού** ^{1,2,10,12,98,102,103,105,101}

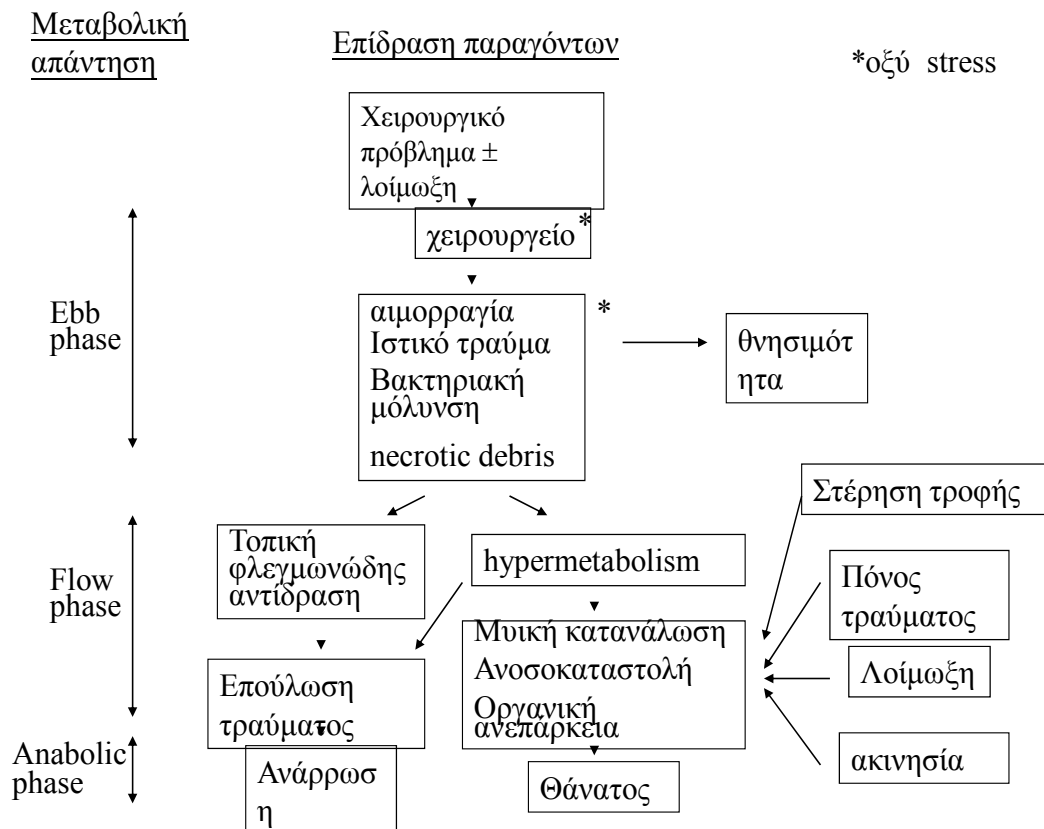
Το χειρουργικό τραύμα είναι ο ποιο συχνός τύπος τραύματος στον δυτικό κόσμο. Στην σημερινή εποχή έχουμε αυξημένη επιβίωση μετά από χειρουργικές επεμβάσεις που οφείλονται σε βελτίωση των χειρουργικών κι αναισθησιολογικών τεχνικών, στην εξέλιξη των εργαλείων και του εξοπλισμού και των φαρμάκων, στην δημιουργία μονάδων εντατικής θεραπείας και φροντίδας, στις νέες μεθόδους απεικόνισης. Υπάρχει ωστόσο, μια σημαντική πρόοδος που αντικατοπτρίζεται σε όλα αυτά τα επιτεύγματα. Μείωση του χειρουργικού στρες συμβάλει στη βελτίωση των

λειτουργικών αποτελεσμάτων, μείωση των επιπλοκών, μείωση του μήκους ανάρρωσης¹¹⁸.

Η εξέλιξη κάθε χειρουργικής επέμβασης είναι συνδυασμός πολλών παραγόντων όπως η αναισθησία, τα φάρμακα, το μέγεθος του ιστικού τραύματος, η απώλεια αίματος, οι αλλαγές θερμοκρασίας. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες ξεχωριστά προκαλούν μεταβολικές, ενδοκρινολογικές, ανοσολογικές διαταραχές και όλες μαζί προάγουν συστηματικά την απάντηση στο στρες¹²⁵.

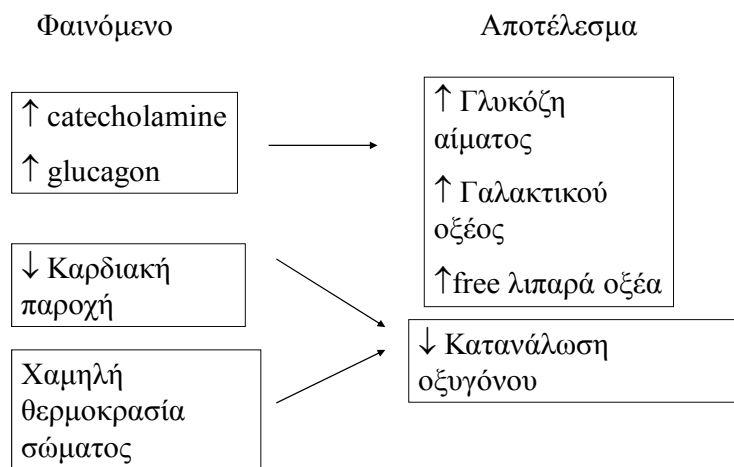
Πίνακας 5: Μεταβολική απάντηση στο χειρουργικό στρες

Πίνακας 4: Αλλαγές που λαμβάνουν χώρα κατά την ανταπόκριση στο στρες¹²⁵
Φυσιολογικές, Ορμονολογικές
Μεταβολικές
Ανοσολογικές
Αιματολογικές
Ψυχολογικές (κούραση)
Συμπεριφοράς (απροθυμία κίνησης)



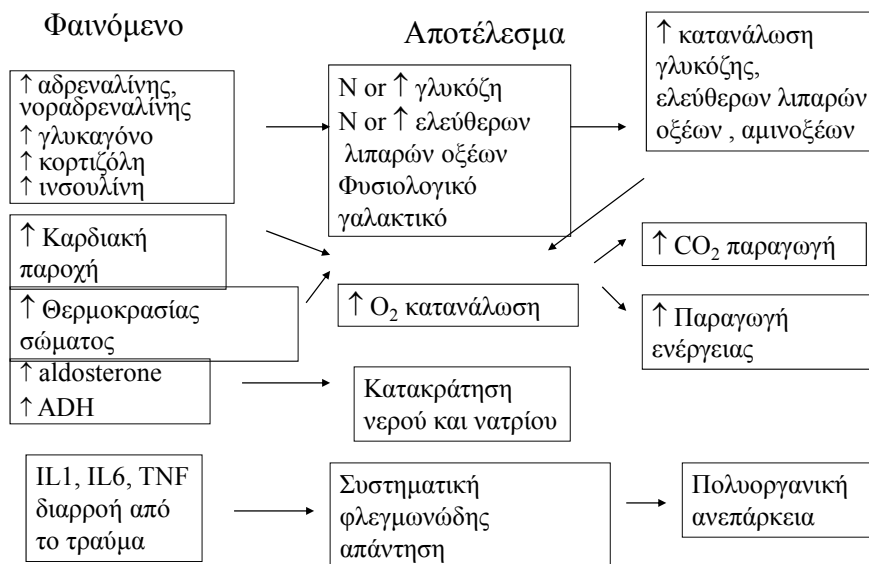
Πίνακας 6: Φάση οξείας απάντησης (κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και άμεσα μετεγχειρητικά)

Ebb phase - διεγχειρητικά



Πίνακας 7: Μετεγχειρητική φάση και ανάρρωση

Flow phase



Συνοπτικά διακρίνουμε τις εξής φάσεις κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης μετά από μια χειρουργική επέμβαση:

Μεταβατική Φάση¹¹⁹: Η συγκεκριμένη φάση διαρκεί από 2 έως 5 ημέρες αντίστοιχα. Ο κάθε ασθενής αρχίζει αντίστοιχα να αποκαθιστά τις τιμές των κορτικοστεροειδών και τη φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης, καθώς επίσης και την φυσιολογική αποβολή του καλίου και του αζώτου με τα ούρα.

Πρώιμη Αναβολική Φάση¹¹⁹: Η συγκεκριμένη φάση ξεκινά την 6^η με 8^η ημέρα. Στη συγκεκριμένη αυτή φάση, αποκαθίστανται ο μεταβολικός ρυθμός . Το βάρος του σώματος μπορεί και αυξάνεται βραδέως αλλά και αναστρέφεται η καταβολική διαδικασία με την κατακράτηση πρωτεϊνών και καλίου. Όσον αφορά βέβαια στο ισοζύγιο του αζώτου, αυτός αποκαθίσταται σταδιακά με το θετικό ισοζύγιο αζώτου και η απέκκριση της περίσσειας του νατρίου και του νερού. Επιπρόσθετα, ξεκινά και η επούλωση του χειρουργικού τραύματος και καθορίζεται η αντίσταση του οργανισμού στις μετεγχειρητικές λοιμώξεις.

Όψιμη αναβολική φάση¹¹⁹: Η συγκεκριμένη φάση ξεκινά μετά από την 1^η μετεγχειρητική εβδομάδα και διαρκεί μερικές εβδομάδες. Κατά το στάδιο αυτό, μπορούν και αναπληρώνονται τα αποθέματα λίπους και αποκαθίσταται πλήρως το θετικό ισοζύγιο του αζώτου. Επιπλέον αποκαθίστανται οι φυσιολογικές λειτουργίες των επινεφριδίων, η φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης και το φυσιολογικό βάρος σώματος.

Νευροενδοκρινική απάντηση στο τραύμα

Το περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα και τοπικοί ιστικοί παράγοντες, περιλαμβανόμενοι και παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος, φαίνεται να εμπλέκονται.^{12,98,120}

Η **τοπική φλεγμονή** έχει σαν αποτέλεσμα την ιστική βλάβη και περιλαμβάνει αλλαγές στη μικροκυκλοφορία με συσσώρευση κυτταρικών και χημικών μεσολαβητών στο σημείο της βλάβης που οδηγούν στα κλασικά σημεία – χαρακτηριστικά γνωρίσματα της φλεγμονής: Αύξηση της προπηκτικής

δραστηριότητας, αιματικής κυκλοφορίας, αγγειακής διαπερατότητας και αγγειοδιαστολής¹²¹

Η απόκριση στο στρες ενεργοποιείται με προσαγωγή νευρωνικά ερεθίσματα του πόνου¹²² και από διαμεσολαβητές της φλεγμονής που ελευθερώνονται από το σημείο της βλάβης στην αιματική συστηματική κυκλοφορία και δρούν απευθείας στο κεντρικό σύστημα του στρες. Οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής δρουν επίσης μέσω προσαγωγών νευρικών ινών με αποτέλεσμα νευρικά σήματα.¹²³ Η συμμετοχή και άλλων παραγόντων που κατευθύνουν τα νευρικά ερεθίσματα φαίνεται με την ανικανότητα του νευρικού αποκλεισμού να καταστείλει κάποια σημεία της συστηματικής απάντησης όπως της πρωτεϊνής οξείας φάσης, της ουδετεροφιλίας, του πυρετού. Η σπουδαιότητα και άλλων παραγόντων υποστηρίζεται και από το ότι σημαντική βλάβη ακρωτηριασμένους άκρου μπορεί να προκαλέσει απάντηση από το φλοιό των επινεφριδίων.¹²⁴

Πίνακας 8: The «acute phase response» (Η απάντηση στην οξεία φάση)¹¹⁸(Sheeran,Hall)

Ιστική βλάβη→ παραγωγή κυτοκινών , ειδικά IL-6 και IL-1,TNF
Σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης CRP, δημιουργία πρωτεϊνών, όπως amyloid A ορού, amyloid P ορού.
Σύνθεση μέταλλο- δεσμευτικών πρωτεϊνών, αναστολών της πρωτεάσης, πρωτεϊνών συμπληρώματος, πρωτεϊνών της πήξης
Ηπατική καταστροφή κατιόντων, π.χ. σιδήρου, ψευδαργύρου, χαλκού
Μείωση των κυκλοφορούντων πρωτεϊνών, π.χ. λευλωματίνης,, τρανσφερίνης, α2-μακροσφαιρίνης
Πυρεξία
Ουδετεροφιλική λευκοκυττάρωση
Αύξηση μυϊκής πρωτεϊνόλυσης
Αλλαγές στην αγγειακή διαπερατότητα
Ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης -επινεφριδίων (in vitro)
Λεμφοκυτταρική διαφοροποίηση

Ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης –επινεφριδίων/ Οξεία καταβολική φάση

Το σύστημα υποθαλάμου -υπόφυσης -φλοιού των επινεφριδίων αλλά και το συμπαθητικό αδρενεργικό σύστημα ενεργοποιείται στο χειρουργικό στρες και χαρακτηρίζεται από αύξηση της έκκρισης των υποθαλαμικών ορμονών και ενεργοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού συστήματος.¹²⁵

Παράγεται η εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH), η οποία διεγείρει την έκλυση Αδενοκορρτικοτρόπου όρμονης (ACTH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης ,τον υπομέλανα τόπο -πυρήνες νοραδρεναλίνης (LC/NE) του στελέχους του εγκεφάλου, και περιφερικά από τον άξονα υπόφυσης- επινεφριδίων (έκλυση κορτιζόλης) και το αυτόνομο νευρικό σύστημα (έκλυση αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης). Η ενεργοποίηση του συστήματος του στρες προκαλεί περιφερικές μεταβολές, οι οποίες βελτιώνουν την προσαρμογή της ομοιόστασης και αυξάνουν τις πιθανότητες για επιβίωση^{4,5,10,11,12}.

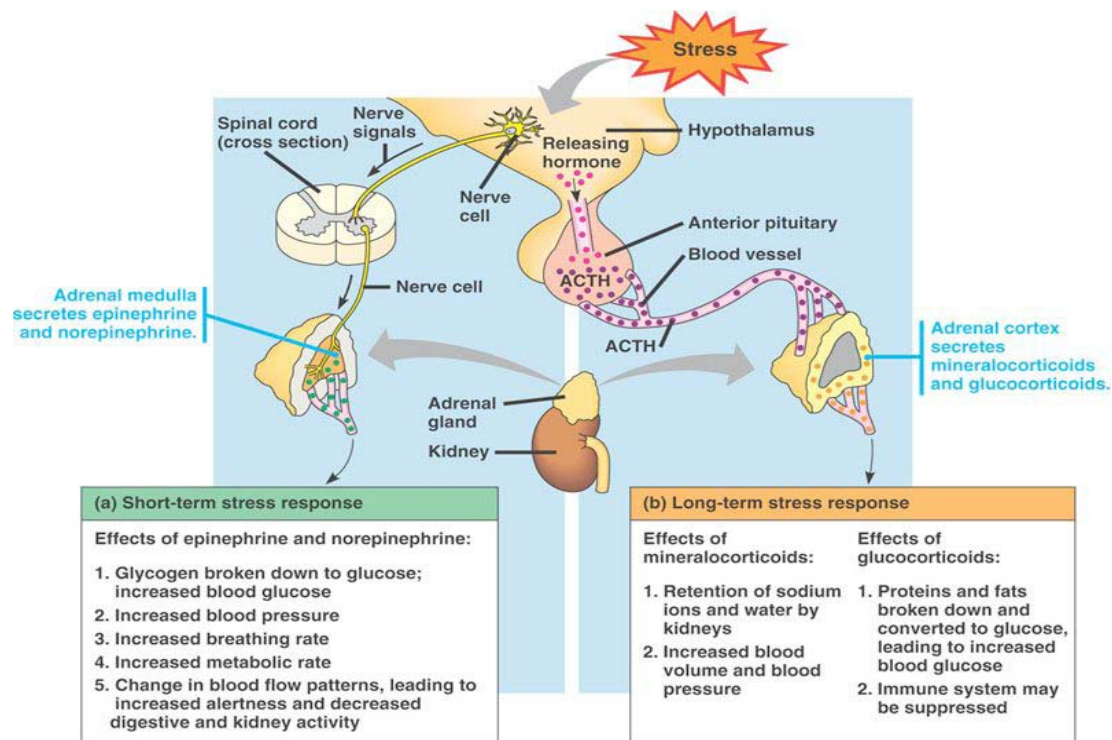
Οι ορμόνες όπως τα κορτικοστεροειδή, οι κατεχολαμίνες, η αυξητική ορμόνη, το γλυκαγόνο, η αλδοστερόνη μπορούν και ενεργοποιούν έναν «καταρράκτη» και όπως έχει χαρακτηριστεί, μεταβολικών αντιδράσεων, οι οποίες μπορούν αντίστοιχα και προκαλούν τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, των λιπών, των αποθεμάτων των υδατανθράκων, την κατακράτηση νερού και νατρίου και την αποβολή καλίου^{124, 125}.

Η **αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης** ακολουθεί την **αύξηση της ACTH**. Η αύξηση παρατηρείται διεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά, καθ' όλο το 24ωρο, **λόγω απώλειας στο «stress», της ημερήσιας διακύμανσης της έκκρισής της**^{12,98, 109,125} Η κορτιζόλη αυξάνεται γρήγορα με μέγιστες τιμές σε 4-6 ώρες και οι τιμές της κυμαίνονται **ανάλογα με τη βαρύτητα του χειρουργικού τραύματος**.

- ❖ Σε επίπεδο μεταβολισμού η κορτιζόλη και η οποία εκκρίνεται από το φλοιό των επινεφριδίων αυξάνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, μπορεί και διεγείρει τη γλυκονεογένεση, **αυξάνει αντίστοιχα την αντίσταση στην ινσουλίνη** και την **πρωτεόλυση**, προάγει με έμμεσο τρόπο την **κινητοποίηση του**

λίπους ευαισθητοποιώντας έτσι το λιπώδη ιστό στη δράση της αυξητικής ορμόνης και επιπρόσθετα παρουσιάζει μια **αλατοκορτικοειδή δράση**.

- ❖ Η κορτιζόλη έχει ισχυρή **αντιφλεγμονώδη δράση** διότι εμποδίζει τη συσσώρευση των Μακροφάγων και των Ουδετερόφιλων στο σημείο της φλεγμονής αλλά και διότι παρεμβαίνουν στη δημιουργία των προσταγλαδινών (διαμεσολαβητές της φλεγμονής). Επίσης **καταστέλει εν μέρει το ανοσοποιητικό και συγκεκριμένα στο σχηματισμό των κυτοκινών της φλεγμονής** (TNF, IL-6, IL2) .



Εικόνα 23: Μεταβολικές διαταραχές κατά τη διάρκεια του στρες.

Πίνακας 9: Ορμονικές αλλαγές κατά τη διάρκεια του Χειρουργείου (Desborough, Hall)¹²⁵

	Υπόφυση	Επινεφρίδια	Πάγκρεας	Άλλα
Αύξηση έκκρισης	Growth hormone (GH) (ACTH)	Catecholamines Cortisol	Glucagon	Renin
	b-Endorphin	Aldosterone		
	Prolactin			
	Arginine vasopressin (posteriorpituitary) (AVP)			
Χωρίς ιδιαίτερες αλλαγές	Thyroid stimulating hormone (TSH)			
	Luteinizing hormone (LH)			
	Follicle stimulating hormone (FSH)			
Μείωση έκκρισης			Insulin	Testosterone
				Oestrogen
				Tri-iodothyronine (T3)

Πίνακας 10: Σύγκριση της μεταβολικής απάντησης μεταξύ «ebb» -Οξείας καταβολικής και «flow» φάσης

	<u>Ebb phase</u>	<u>Flow phase</u>
Blood glucose level	↑	N or ↑
Glucose production	N	↑
Free fatty acid level	↑	N or ↑
Insulin concentration	↓	N or ↑
Catecholamine	↑	↑

Πίνακας10(συνέχεια)

Σύγκριση της μεταβολικής απάντησης μεταξύ «ebb» -Οξείας καταβολικής και «flow» φάσης

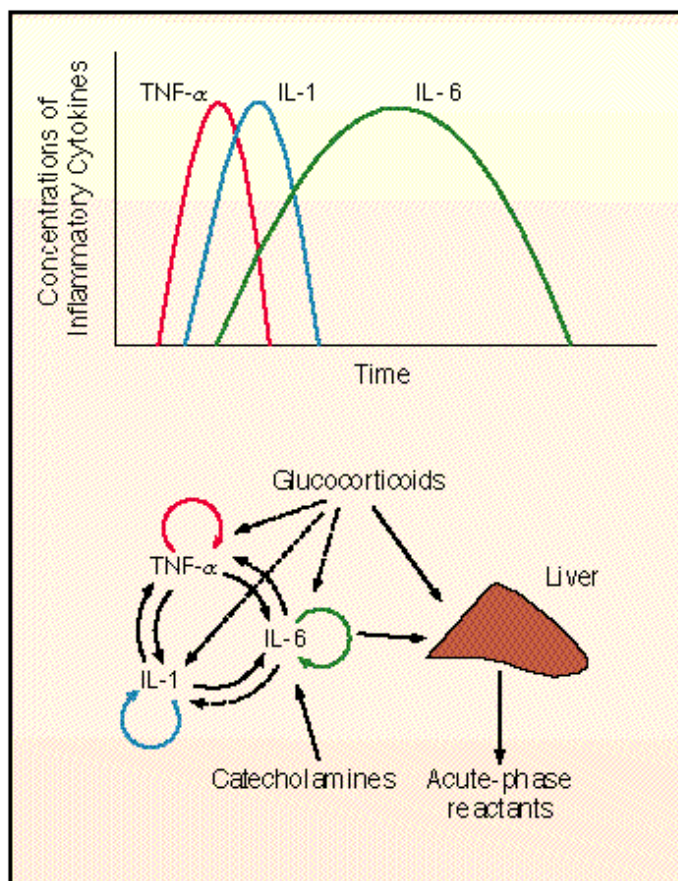
	<u>E b b p h a s e</u>	<u>F l o w p h a s e</u>
G l u c a g o n	↑	↑
B l o o d l a c t a t e l e v e l	↑	N
O x y g e n c o n s u m p t i o n	↓	↑
C a r d i a c o u t p u t	↓	↑
C o r e t e m p e r a t u r e	↓	↑

Αλληλεπίδραση του συστήματος στρες με το ανοσοποιητικό σύστημα στο χειρουργικό στρες.

Ο εγκέφαλος δέχεται σήματα από τραυματισμένους ιστούς ή από ιστούς με λοίμωξη, τα οποία μπορεί να είναι νευρικά (μέσω αισθητηριακών νεύρων) ή χημικά (μέσω μορίων της κυκλοφορίας). Τα νευρικά σήματα φαίνεται να μεταδίδονται μέσω C-ινών (οι οποίες επίσης συμμετέχουν στον πόνο) και μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου από το ήπαρ – ένα όργανο κλειδί για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης.¹¹⁸ Η φύση των κυριότερων κυκλοφορούντων σημάτων προς τον εγκέφαλο δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά πιστεύεται ότι περιλαμβάνει τις προσταγλανδίνες (οι οποίες αναστέλλονται από την ασπιρίνη), και τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος (μία αλυσίδα πρωτεϊνών που είναι σημαντική για την εξόντωση των εισβολέων). Αλλά, ίσως το πιο σημαντικό σήμα να αφορά σε μία ομάδα πρωτεϊνών, που έγιναν γνωστές μόνο κατά τα τελευταία 20 χρόνια – γνωστές ως κυτταροκίνες

Το έναυσμα για την παραγωγή κυτταροκινών δίνεται από προϊόντα βακτηριδίων ή ιών, βλάβη σε κύτταρα ή απειλητικούς παράγοντες για την κυτταρική επιβίωση, όπως είναι οι τοξίνες ή τα χαμηλά επίπεδα οξυγόνου. Ένας άλλος ρυθμιστικός παράγων δημιουργίας κυτταροκινών είναι ο εγκέφαλος, ο οποίος μέσω νευρικών σημάτων προς τους ιστούς (κυρίως μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος) ή μέσω των ορμονών (όπως η κορτιζόλη από τα επινεφρίδια), μπορεί να ενεργοποιήσει ή να απενεργοποιήσει τις κυτταροκίνες.^{102,105,108}

Οι κυτταροκίνες ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα και τις βασικές συνιστώσες της φλεγμονής (IL-6, IL-1, TNF), όπως το οίδημα, την τοπική αλλαγή της αιματικής ροής και την απελευθέρωση ενός δεύτερου κύματος φλεγμονωδών μορίων. Δρουν σε όλα σχεδόν τα συστήματα του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, όπου και ενεργοποιούνται οι πρωτεΐνες οξείας φάσης.^{12,98102,105,108,118}

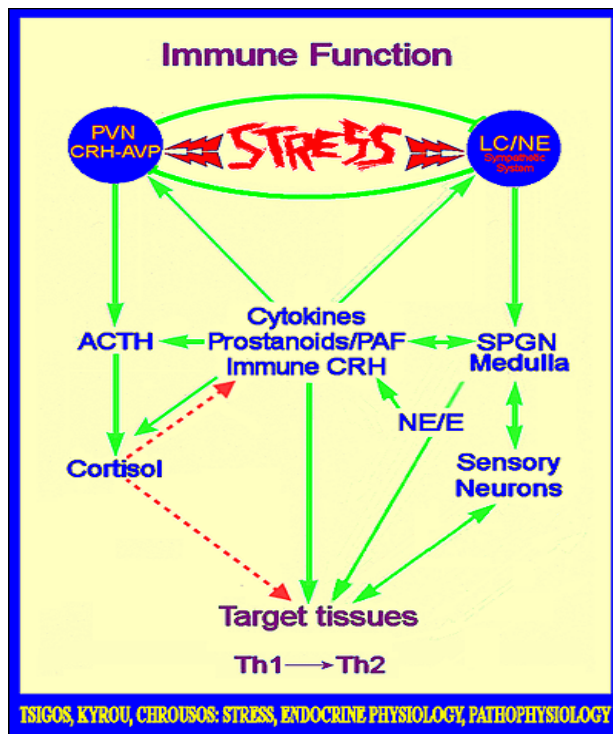


Εικόνα 24: Κυτοκίνες οξείας φάσης και διάγραμμα έκκρισης τους συνάρτηση του χρόνου.

Οι ακριβείς μηχανισμοί που ευθύνονται για την αλληλεπίδραση του στρες με το ανοσοποιητικό σύστημα δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως, αλλά γνωρίζουμε ότι σίγουρα συμμετέχει η ενεργοποίηση του υποθάλαμο-υποφυσιακού- επινεφριδιακού άξονα. Οι TNF, IL-1, IL-6 διεγείρουν τον HPA άξονα και τα κατεχολανινεργικά νευρωνικά κυκλώματα. Μία από τις κύριες απαντήσεις του εγκεφάλου στο στρες είναι η αυξημένη παραγωγή στον υποθάλαμο της (CRH). Η CRH ενεργοποιεί την υπόφυση για να απελευθερώσει (ACTH). Αυτή η ορμόνη διεγείρει την απελευθέρωση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, οι οποίες είναι από τους πιο ισχυρούς αναστολείς της λειτουργίας του ανοσοποιητικού^{102,105,108}.

Έτσι η ενεργοποίηση του HPA άξονα έχει ανασταλτική δράση στη φλεγμονή και στην ανοσολογική απόκριση (μέσω της κορτιζόλης).

Τα γλυκοκορτικοειδή καταστέλλουν την παραγωγή TNFα, IFNγ, IL-2, και IL-12. Η IL-12 είναι ο κύριος επαγωγέας των Th1 λεμφοκυττάρων. Τα Th2 δρουν στην παραγωγή IL-4, IL-10, IL-13 που προάγουν την χυμική ανοσία.



Εικόνα 25: Αλληλεπίδραση του «συστήματος στρες» με το ανοσοποιητικό σύστημα

Είναι η προσαρμοστική αντίδραση στο στρες δυνητικά επιβλαβής;

Η διατήρηση της ομοιόστασης θεωρείται απαραίτητη για τη ζωή και τους οργανισμούς. Μια μεγάλη συζήτηση επίσης έχει διεξαχθεί σχετικά με τη σπουδαιότητα της νευροορμονικής μεταβολικής αντίδρασης στο χειρουργικό στρες. Η αντίδραση αυτή μπορεί και όπως αναφέρεται:

- Να ευεργετήσει τον οργανισμό μέσω της αυξημένης παραγωγής ενέργειας, της βελτίωσης της καρδιαγγειακής λειτουργίας και της ελαττωμένης απώλειας υγρών και ηλεκτρολυτών.
- Να καταστεί ανεπιθύμητη μέσω μιας παρατεταμένης μεταβολικής απάντησης με μακροπρόθεσμες επιδράσεις στον καταβολισμό, την περιοχική ισχαιμία και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτές οι αντίθετες απόψεις διαφωτίζονται από στοιχεία, τα οποία καταδεικνύουν ότι η καταστολή της μεταβολικής απάντησης, τόσο η ανεπαρκής όσο και η πλήρης, σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα σε βαρέως πάσχοντες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4

Η έγκριση για την πραγματοποίηση του συγκεκριμένου πειράματος σε πειραματόζωα δώθηκε από την Διεύθυνση Κτηνιατρικής της Νομαρχίας Αθηνών στις 20/11/2006 (αριθμός Πρωτοκόλου Κ/9005) ύστερα από την αίτηση της υπεύθυνης πειράματος (Κ/9005/13-11-2006)

Τηρήθηκαν οι προϋποθέσεις της σχετικής, για την Προστασία των ζώων, νομοθεσίας:

1. Διατάξεις του Ν. 1197/81 «περί προστασίας ζώων», άρθρο 4.,
2. Διατάξεις του Π.Δ. 160/91 περί «Προστασίας των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλους σκοπούς, σε συμμόρφωση με την Οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου», άρθρο 12,
3. Διατάξεις του Ν. 2015/92 «Περί κυρώσεως της Ευρωπαϊκής Σύμβασης για την Προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλους επιστημονικούς σκοπούς».

Η έγκριση διεξαγωγής της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας δώθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία» στις 06-02-2007 ύστερα από αίτηση με αριθμό πρωτοκόλου 21799/18-10-2006.

4.1.Υλικά και Μέθοδος

Υλικό Πειράματος

Οι χοίροι αποτελούν σήμερα το ζωικό πρότυπο επιλογής σε πολλούς τομείς της βιοϊατρικής έρευνας, κυρίως λόγω των ανατομικών και φυσιολογικών τους ομοιοτήτων με τον άνθρωπο. Χρησιμοποιήθηκαν 20 χοίροι, σωματικού βάρους περίπου 25-30 Kg. Η φυλή που χρησιμοποιήθηκε ανήκει σε μεγαλόσωμους χοίρους διασταύρωσης : Landrace και Large White. Οι 9 υποβλήθηκαν σε ανοιχτή επινεφριδεκτομή αριστερά (1^η ομάδα) και οι άλλοι 11 (2^η ομάδα) σε ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή αριστερά. Οι επεμβάσεις διενεργήθηκαν στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών από την ίδια ομάδα χειρουργών.

Δείγματα αίματος για ανάλυση δεδομένων ελήφθησαν από 3 ανοιχτές επινεφριδεκτομές με περίπου ίδια διάρκεια χειρουργικής επέμβασης (30 λεπτά) και 8 ενδοσκοπικές με περίπου ίδια διάρκεια χειρουργικής επέμβασης (60 λεπτά) και χωρίς άλλες επιπλοκές.

Δείγματα αίματος

Δείγματα αίματος λήφθηκαν : μία (1) μέρα προ της επέμβασης, κατά τη διενέργεια της τομής, κατά την διάρκεια της επέμβασης κάθε 15 λεπτά, μετά την σύγκλειση του τραύματος, καθώς και την πρώτη μετεγχειρητική μέρα το πρωί. Σε κάθε χρονικό διάστημα λαμβάνονται 10 cc αίματος τα οποία μοιράζονταν σε δύο (2) σωληνάρια EDTA και δύο (2) σωληνάρια που περιείχαν ηπαρίνη, τοποθετημένα σε πάγο και φυγοκεντρήθηκαν στις 5.000 στροφές σε 10 λεπτά στους 4 °C. Το πλάσμα τοποθετείται στους -80°C. Στην αριστερά μηριαία αρτηρία τοποθετήθηκε καθετήρας 20G ο οποίος συνδέθηκε με μεταλλάκτη πίεσης στη συσκευή αιμοδυναμικής παρακολούθησης Cardiacap CCI-104 για την παρακολούθηση και καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας (HR). Επιπλέον, η ίδια αρτηριακή γραμμή χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη δειγμάτων αίματος για τις ανάγκες του πρωτοκόλλου.

Αγγειακή προσπέλαση

Τοποθέτηση μηριαίας αρτηρίας για την συνεχή καταγραφή αρτηριακής πίεσης και σφίξεων και επίσης με σκοπό να εξασφαλιστεί η ασφαλής λήψη αίματος διεγχειρητικά.

Προετοιμασία των Ζώων

Πριν την χειρουργική επέμβαση, οι χοίροι εγκλιματίστηκαν σε περιβάλλον του κέντρου μελέτης και για μια ελάχιστη περίοδο της μιας εβδομάδος υπόκειντο σε έλεγχο από κτηνίατρο.. Νηστεία για 12 ώρες ήταν επίσης επιβεβλημένη με σκοπόν να αποφευχθούν επιπτώσεις και ανεπιθύμητες καταστάσεις κατά τη διάρκεια της εισαγωγής της αναισθησίας. Ειδικότερα, πριν την εγχείρηση νηστεία για 24-36 ώρες είναι αναγκαία. Αντίθετα η ελεύθερη λήψη νερού επιτρέπονταν έως και 4-6 ώρες πριν την επέμβαση.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις είχαν έναρξη μεταξύ των 8-9 το πρωί. Οι συγκεκριμένες επεμβάσεις εκτελέστηκαν από τους ίδιους χειρουργούς στο Κέντρο Πειραματικής Χειρουργικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών.

Η Αναισθησία του Χοίρου - Προεγχειρητική προετοιμασία

• Προνάρκωση

Στο χοίρο η χορήγηση προνάρκωσης είναι απαραίτητη, για την αποφυγή πρόκλησης stress αλλά και για την αντιμετώπιση της δυστροπίας και μερικές φορές της επιθετικότητας που παρουσιάζει το ζώο κατά την προσπάθεια της τοποθέτησης του ενδοφλέβιου καθετήρα. Υπάρχουν αρκετοί συνδυασμοί φαρμάκων που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την προνάρκωση του χοίρου. Οποιοδήποτε όμως σχήμα επιλεγεί, συγχορηγείται πάντοτε **θειϊκή ατροπίνη** σε δόση 0,05 mg/kg i.m.(Atropine; Demo)

Στους μεγαλόσωμους χοίρους η προαναισθητική αγωγή εκλογής είναι ο συνδυασμός **αζαπερόνης**, μίας βουτυροφαινόνης, (5 mg/kg i.m.) (Suicalm; Jansen-Cilag) σε συνδυασμό με **κεταμίνη** (10 mg/kg i.m.) (Imalgen; Merial) ενός διαχωριστικού

αναισθητικού, που προκαλεί ταχεία (εντός 10-15') ακινητοποίηση και μείωση της καρδιακής συχνότητας. Η χορήγηση μόνο της κεταμίνης σε δόση 20 mg/kg δεν επιφέρει καλή προνάρκωση. Αντίθετα, το ζώο διατηρεί το μυϊκό του τόνο και είναι εξαιρετικά ευερέθιστο σε ακουστικά ερεθίσματα. Οι ουσίες που χορηγήθηκαν για προνάρκωση είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια για την εισαγωγή και τη διατήρηση της γενικής αναισθησίας, με επαναληπτική ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση.

Πρέπει να τονισθεί ότι ο χοίρος, ιδιαίτερα ο μικρός σε ηλικία, υφίσταται εύκολα υποθερμία και γι' αυτό πρέπει να διατηρείται σε στεγνό και θερμό (35°C) περιβάλλον από τη στιγμή της χορήγησης της προνάρκωσης. Για τη διατήρηση σταθερής της θερμοκρασίας του σώματος, η οποία ελεγχόταν μέσω θερμομέτρου ορθού, τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν σε μονωτικό στρώμα στο χειρουργικό τραπέζι και καλύφθηκαν με ισοθερμική κουβέρτα αλουμινίου, όσο το επέτρεπαν οι εγχειρητικοί χειρισμοί.

- **Γενική αναισθησία**

Για την εισαγωγή στην αναισθησία καθετηριαζόταν μία φλέβα της ραχιαίας επιφάνειας του περυγίου του ωτός, με καθετήρα εύρους 18 ή 20G, μήκους 2 ιντσών, και δι' αυτής χορηγούνταν τα ενδοφλέβια αναισθητικά. Η εισαγωγή στη γενική αναισθησία γινόταν με τη χορήγηση ενός ενδοφλέβιου αναισθητικού στην ωτική φλέβα, 2,5-3,5mg/kg propofol (Diprivan1% w/v; Astra Zeneca) και ακολουθούσε η διασωλήνωση του ζώου και η διατήρηση της αναισθησίας με πτητικό αναισθητικό.

- **Η διασωλήνωση του χοίρου**

Η διασωλήνωση του χοίρου παρουσιάζει μερικές φορές δυσκολία λόγω της στενής εισόδου του λάρυγγα. Σε χοίρους σωματικού βάρους 20-35 Kg χρησιμοποιούμε τραχειοσωλήνα εξωτερικής διαμέτρου(mm) 6-7. Η διασωλήνωση επιτεύχθηκε σε πλάγια ή ύπτια κατάκλιση, με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου με λάμα Wisconin μεγέθους 1-4, κατά προτίμηση στη φάση εκπνοής. Προς αποφυγή λαρυγγόσπασμου ο τραχειοσωλήνας και ο λάρυγγας ψεκάζονταν με λιδοκαΐνη 2%.

Στη διάρκεια των χειρισμών αυτών οι ζωτικές λειτουργίες ελέγχονταν με ηλεκτροκαρδιοσκόπιο τριών απαγωγών (Cardiocap CCI-104, Datex, Finland) και με

παλμικό οξυγονόμετρο (OxyshuttleTM2 Criticon, Sensormedics Corp., Yorba Linda, CA, USA), που προσαρμοζόταν στο περύγιο του ωτός. Κατά τη σύνδεση του ζώου με τον αναπνευστήρα (MDS Matrx;Orchard Park, NY,USA-Model 2000; Hallowell EMC, Pittsfield, MA,USA) η ροή αερίων ρυθμίζεται στα 100-300 ml/kg σωματικού βάρους. Ειδικότερα, σε χοίρο 25-30 kg, ο όγκος αναπνοής ρυθμίζεται σε 420 ml/kg ο κατά λεπτό όγκος αναπνοής ανέρχεται σε 7,5 l και η αναπνευστική συχνότητα σε 14-16 αναπνοές/λεπτό.

- **Πτητικά αναισθητικά**

Η χορήγηση, **ισοφλουρανίου** (Forenium, Abbott, 2-3,5% σε 2 lt Oxygen) παρέχει καλά επίπεδα χειρουργικής αναισθησίας. Κατά την εισαγωγή χορηγούνταν πυκνότητες 2-3,5% σε 2l οξυγόνο και για τη διατήρηση μικρότερες, εξατομικεύοντας κάθε περίπτωση. Στην αριστερά μηριαία αρτηρία που είχαμε από την αρχή τοποθετήσει, συνδέθηκε μεταλλάκτης πίεσης στη συσκευή αιμοδυναμικής παρακολούθησης Cardiocap CCI-104 για την παρακολούθηση και καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας (HR).

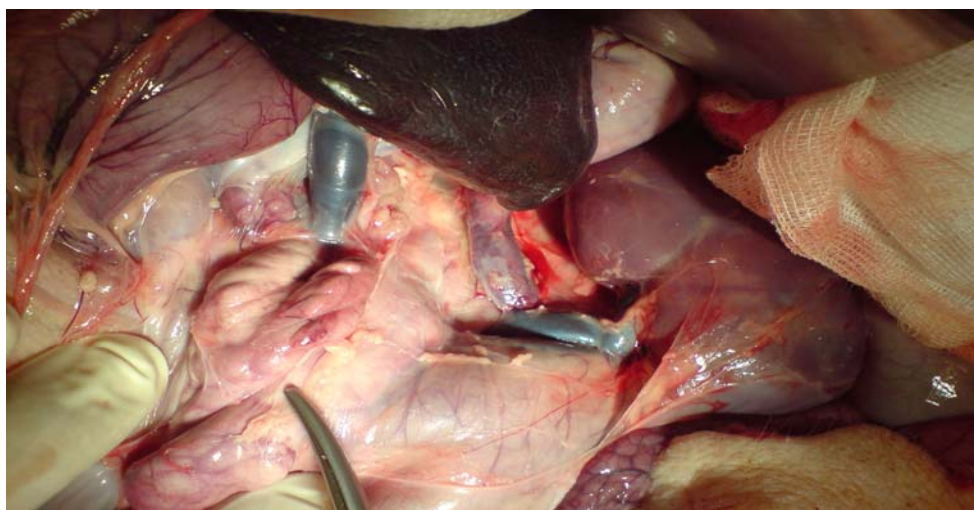
Χειρουργική επέμβαση

Ανοιχτή Επινεφριδεκτομή: Τοποθέτηση του χοίρου σε ύπτια θέση, υπό γενική αναισθησία και ενδοτραχειακή διασωλήνωση .

Τομή μέση υπερ/υπομφάλιος, περίπου 25 cm, παρασκευή κατά την ανατομική τάξη και είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Απώθηση του εντέρου και διάνοιξη του οπισθίου περιτοναίου αριστερά, ανεύρεση του αριστερού νεφρού, κινητοποίηση αυτού και αναγνώριση του αριστερού επινεφριδίου στην άνω και οπίσθια επιφάνεια του αριστερού νεφρού, χωρίς να βρίσκεται σε άμεση επαφή με αυτόν. Ακολουθεί κινητοποίηση και παρασκευή του αριστερού επινεφριδίου, απολίνωση των τροφοφόρων αγγείων του και **επινεφριδεκτομή αριστερά**. Αιμόσταση και σύγκλειση οπισθίου περιτοναίου. Σύγκλειση κοιλιακού τοιχώματος κατά την ανατομική τάξη. Ενδοδερμική ραφή δέρματος. Μέσος χρόνος επέμβασης για τα δείγματα που αναλύθηκαν : 30 λεπτά



Εικόνα 26: παρασκεύασμα χοίριου επινεφριδίου



Εικόνα 27: Ανατομική σχέση επινεφριδίου με τους παρακείμενους ιστούς στην ανοιχτή επινεφριδεκτομή

Κάθε 15 λεπτά λαμβάνονται 10 cc αίματος τα οποία μοιράζονταν σε δύο (2) σωληνάρια EDTA και δύο (2) σωληνάρια που περιείχαν ηπαρίνη, τοποθετημένα σε πάγο και φυγοκεντρήθηκαν στις 5.000 στροφές σε 10 λεπτά στους 4 °C. Το πλάσμα τοποθετείται στους -80°C.

Πλάγια ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή

Τα ζώα τοποθετήθηκαν στην αριστερή πλάγια κατακεκλεισμένη θέση. Το τραπέζι λύγιζε για να ανυψώσει την λαγόνιο ακρολοφία και ασφαλίστηκε με λουριά. Η τοποθέτηση του ζώου είναι μέγιστης σημασίας σ' αυτήν την προσπέλαση. Μετά την προετοιμασία της αποστείρωσης έγινε μια τομή 2 εκατοστών, 5 εκατοστά κάτω απ' τη μέση απόσταση των ορίων μεταξύ σπονδυλικής στήλης και της ξιφοειδούς απόφυσης. Με τη χρήση λαβίδων Kelly και αγκίστρων farabef παρασκευάσαμε το υποδόριο, έγινε διάνοιξη των μυών και ακολούθως προσπέλαση στο οπίσθιο περιτόναιο.

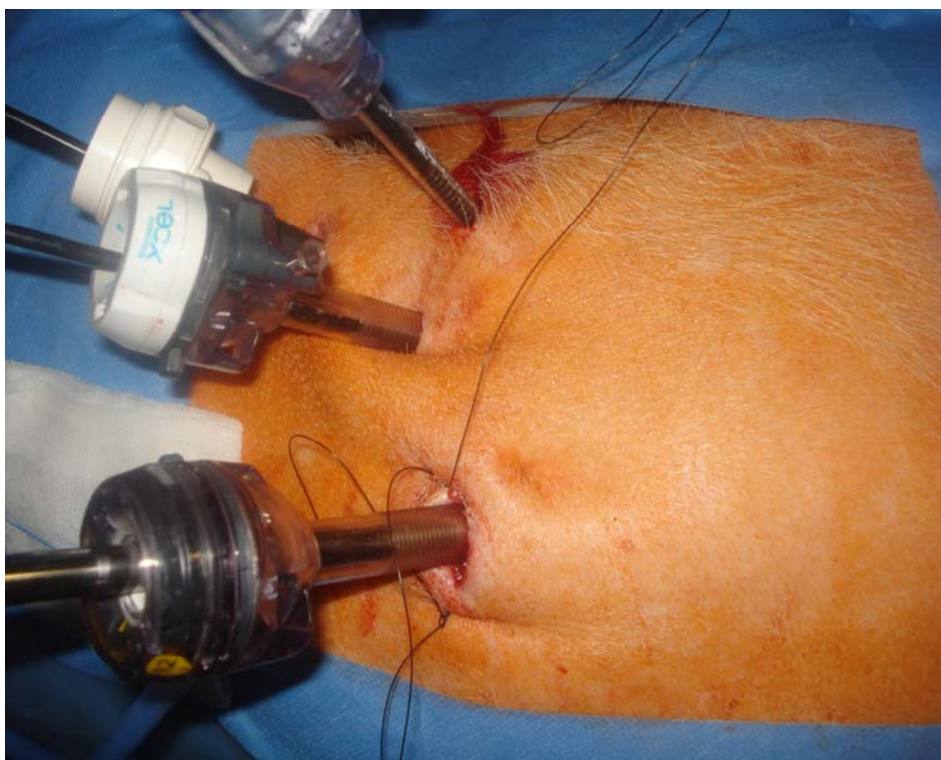
Διεμβλήθηκε Trocar (βαλβίδα) 11 χιλιοστών (Α) μέσω της τομής για να εξασφαλιστεί η ακεραιότητα του περιτοναίου, κάμερα δια μέσω αυτού και ακολούθησε εισαγωγή διοξειδίου του άνθρακα με μια μέγιστη πίεση 15 mmHg (Εικόνα 21). Μια άλλη βαλβίδα (trocar) 10 χιλιοστών (Β) διεμβλήθηκε υπό άμεση όραση κατά μήκος του πρόσθιου πλευρικού τόξου, μπροστά από την αρχική βαλβίδα (trocar) Α. Λαβίδα σύλληψης φέρουσα τούλπιο παρασκευής ιστών εισάγεται διαμέσου του trocar Β και χρησίμευσε στο να εξασφαλιστεί αποκόλληση του οπισθίου περιτοναίου δηλαδή επαρκές εγχειρητικό πεδίο. Δύο επιπρόσθετες βαλβίδες (trocars) 5 χιλιοστών (Γ και Δ) τοποθετήθηκαν υπό άμεση όραση κατά μήκος του πλευρικού ορίου με προσανατολισμό προς τη θέση του επινεφριδίου, μία εμπρόσθια στην αρχική βαλβίδα (trocar Α) και μία εσωτερική σ' αυτό.

Όλες οι βαλβίδες τοποθετήθηκαν στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Μόλις ο αδένας του επινεφριδίου αναγνωρίστηκε με τη χρήση ενός ατραυματικού αγκίστρου, το νεφρό πιέστηκε προς τα κάτω. Το περιτόναιο απ' τη μεσαία πλευρά παρασκευάστηκε με τη χρήση μιας ανατομικής λαβίδας Maryland και ο αδένας του επινεφριδίου αμέσως έγινε ορατός. Το άνω τμήμα του αδένα του επινεφριδίου απελευθερώθηκε πρώτα με χρήση μονοπολικής ή διπολικής διαθερμίας. Μια λαβίδα Babcock χρησιμοποιήθηκε για να πιέσει ήπια το άνω μέρος του αδένα ενώ μικροί αρτηριακοί κλάδοι καυτηριάστηκαν με τη χρήση διπολικής διαθερμίας έτσι ώστε να επιτραπεί ένας ασφαλής έλεγχος όλων των στοιχείων και για να αποφευχθεί οποιαδήποτε μετεγχειρητική αιμορραγία. Το κάτω μέρος του αδένα του επινεφριδίου παρασκευάστηκε τελευταίο για τον έλεγχο της φλέβας του επινεφριδίου και απολινώθηκε με clips ή καυτηριάστηκε με διπολική διαθερμία.

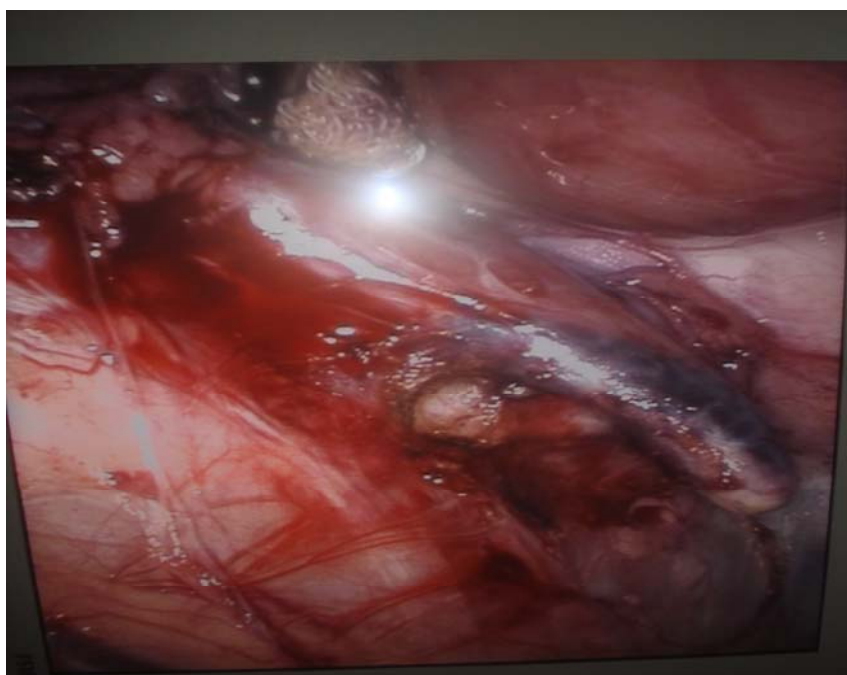
Μετά την αφαίρεση του επινεφριδίου, ακολούθησε έλεγχος πιθανής αιμορραγίας, και η απόσυρση του επινεφριδίου . Το επινεφρίδιο του χοίρου είναι αρκετά μικρό για να αποσυρθεί από μια βαλβίδα 10 χιλιοστών, όμως η χρήση edosac μας βοηθά να μην καταστραφεί ο αδένας. Όλα τα trocars αφαιρέθηκαν και στις θέσεις τους οι τομές συγκλείστηκαν με 3-0 Vicryl ράμματα και 3-0 prolene ράμματα δέρματος. Διάρκεια επέμβασης για τα δείγματα που αναλύθηκαν 60'.



ΕΙΚΟΝΑ 28 : Δημιουργία Πνευμοπεριτοναίου



Εικόνα 29: Θέση των trocars



Εικόνα 30: Ενδοσκοπική άποψη επινεφριδίου

Ανάνηψη

Κατά την ανάνηψη οι χοίροι τοποθετούνται σε θερμό περιβάλλον , με κατάλληλη επένδυση του χώρου για την ασφάλειά τους και με συνεχή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών τους για την πρόληψη τυχόν επιπλοκών. Ελέγχεται το σημείο της επέμβασης για τυχόν αιμορραγία και αφαιρείτο η μηριαία αρτηρία. Η αποσωλήνωση πραγματοποιείται όταν το αντανάκλαστικό της κατάποσης είναι έντονο, παρά το γεγονός ότι ο εμετός είναι σπανιότατος στο χοίρο. Συνιστώνται επίσης τακτικές αλλαγές της πλευράς κατάκλισης, προς αποφυγήν ατελεκτασίας των πνευμόνων.

Ευθανασία του χοίρου

Στους χοίρους χρησιμοποιείται η ενδοφλέβια έγχυση πεντοβαρβιτάλης 10ml i.v.(DOLETHAL) 24 ώρες μετά το χειρουργείο, μετά από αιμοληψία 10cc αίματος από την ωτική φλέβα.

Κεφάλαιο 5

Αποτελέσματα

Συγκρίνουμε αρχικά τις μεταβολές στην τιμή των ορμονών επινεφριδίων σε συνθήκες πειραματικού χειρουργείου, διενεργώντας διαπεριτοναϊκή ανοιχτή επινεφριδεκτομή και πλάγια ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή αριστερή επινεφριδεκτομή σε δύο ομάδες χοίρων, με σκοπό να αναδειχθούν οι ενδοκρινικές μεταβολές ως απάντηση στο χειρουργικό στρες στις παρακάτω παραμέτρους:

- 1) Κορτιζόλη
- 2) Αδρεναλίνη
- 3) Νοραδρεναλίνη

1. Αιμοδυναμικές παραμέτρους- Αρτηριακή πίεση, Σφίξεις, Θερμοκρασία.

Μέθοδος μέτρησης των ορμονών στον ορό του αίματος

Η εργαστηριακή τεχνική ανίχνευσης της κορτιζόλης στο πλάσμα βασίζεται στην μέθοδο ενζυμοανοσοχημειοφωταύγειας (chemiluminescent enzyme immunoassay), όπου η σημασμένη μορφή είναι συνδεδεμένη με ένζυμο το οποίο καταλύει συγκεκριμένη αντίδραση σε συγκεκριμένο υπόστρωμα και το προκαλούμενο αποτέλεσμα είναι η εκπομπή φωτεινής ακτινοβολίας. Η μέτρηση των επιπέδων της κορτιζόλης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το kit της εταιρείας ROCHE DIAGNOSTICS LTD και οι μετρήσεις έγιναν με τον αναλυτή Elecsys 2010 σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Η μέτρηση των κατεχολαμινών στο πλάσμα έγινε με την χρήση Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Πίεσης (HPLC). Στην HPLC ο διαχωρισμός είναι αποτέλεσμα της συνδυαστικής δράσης μιας στατικής και μιας κινητής φάσης. Το δείγμα εισάγεται στη κορυφή της στήλης και με τη βοήθεια της κινητής φάσης, τα συστατικά του μετακινούνται με τη μορφή ζωνών και τελικά εκλύονται το ένα μετά το άλλο. Οι αναλυόμενες ουσίες κατανέμονται μεταξύ της στατικής και της κινητής φάσης, με αποτέλεσμα να μετακινούνται με διαφορετικές ταχύτητες κατά μήκος της στήλης.

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι εργαστηριακές μετρήσεις ορμονών έγιναν εις διπλούν. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέσος όρος $\pm$ μέση τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SEM). Η στατιστική ανάλυση περιελάμβανε ανάλυση ANOVA και t-test με διόρθωση Bonferroni's. Στατιστικά σημαντική διαφορά ορίστηκε με $P < 0.05$ (υποδηλώνεται με * στα γραφήματα). Στατιστικά σημαντική διαφορά $P < 0.01$ υποδηλώνεται με ** στα γραφήματα. 1) **Κορτιζόλη**: Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές των ορών κορτιζόλης μεταξύ ανοικτών και λαπαροσκοπικών επινεφριδεκτομών. Οι τιμές της κορτιζόλης του ορού στην ομάδα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής όπως απεικονίζεται στο διάγραμμα No.1 (Πίνακας 1 και Πίνακας 2), είναι σημαντικά χαμηλότερες σε χρόνους των 0, 15 και 30 λεπτών και στην πρώτη μετεγχειρητική μέρα, συγκρινόμενες με τις τιμές της κορτιζόλης στην ομάδα τους των ανοικτών επινεφριδεκτομών στους αντίστοιχους χρόνους.

Πίνακας 10: Οι τιμές της κορτιζόλης (μέση τιμή) σε διάφορες χρονικές φάσεις της ομάδας I (ανοιχτή διαπεριτοναϊκή αριστερή επινεφριδεκτομή).

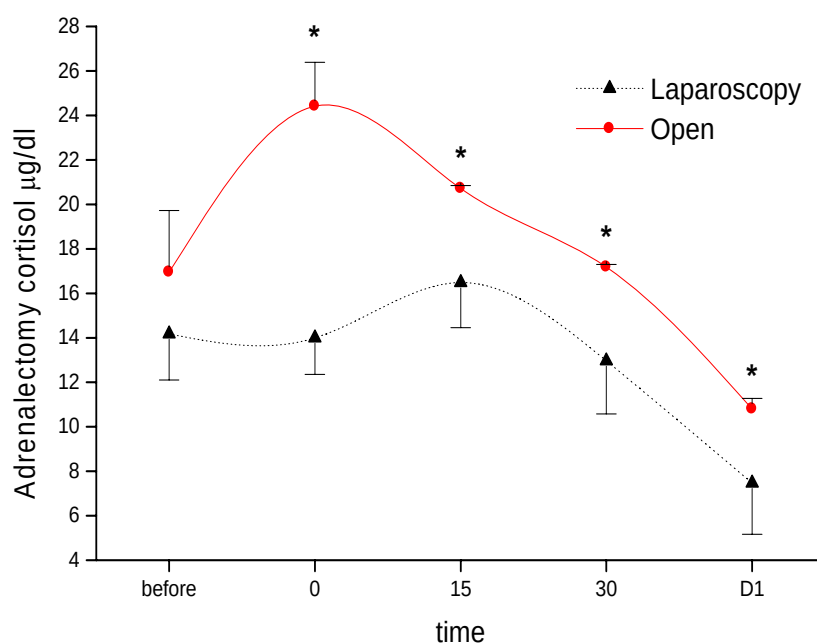
KOPTIZOLH ($\mu\text{g/dl}$)	Mean	SE
Προεγχειρητικά	16.96	2.77
Χρόνος 0'	24.42	1.97
Χρόνος 15'	20.72	0.13
Χρόνος 30'	17.19	0.11
Πρώτη μετεγχειρητική μέρα	10.795	0.475

Κατά τη διάρκεια της ανοιχτής επινεφριδεκτομής οι τιμές της κορτιζόλης διακυμάνθηκαν από 16.96 μέχρι 24.42. Είναι εμφανές ότι οι τιμές της κορτιζόλης ήταν υψηλότερες στην χρονική φάση 0' σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές της λαπαροσκοπικής ομάδας. Παρουσιάζουν δε σταδιακή τάση μείωσης ως το τέλος της επέμβασης.

Πίνακας 11: Οι τιμές της κορτιζόλης (μέση τιμή) σε διάφορες χρονικές φάσεις της ομάδας Π (ενδοσκοπική πλάγια οπισθοπεριτοναϊκή αριστερή επινεφριδεκτομή).

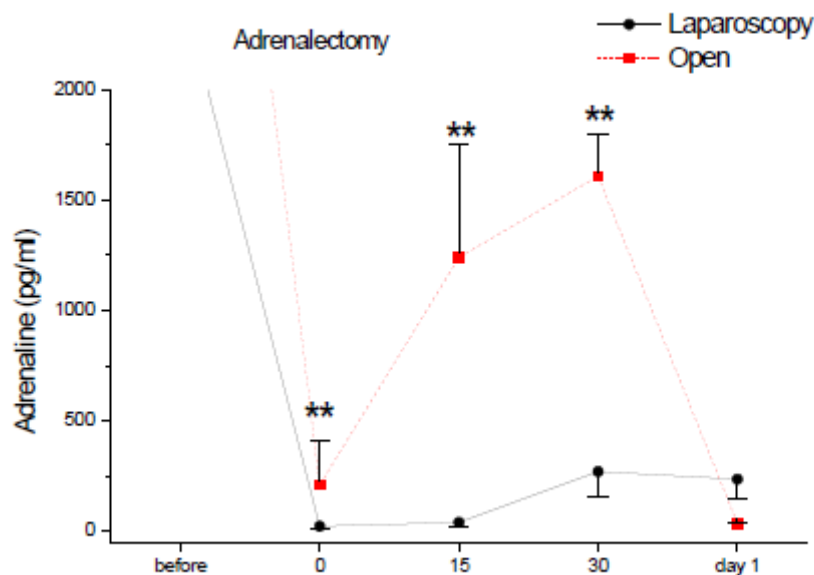
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ (μg/dl)	Mean	SE
Προεγχειρητικά	14.18286	2.07882
Χρόνος 0'	13.99667	1.64218
Χρόνος 15'	16.48667	2.02696
Χρόνος 30'	12.96667	2.39006
Χρόνος 45'	11.804	2.57178
Χρόνος 60'	13.54333	2.09754
Πρώτη μετεγχειρητική μέρα	7.46667	2.30268

Οι τιμές του ορού της κορτιζόλης στη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή φτάνουν στην υψηλότερη τιμή τους στο χρόνο 15' (16.48667) μετά δηλαδή την δημιουργία του πνευμοπεριτοναίου και την αποκόλληση του οπισθίου περιτοναίου για τη δημιουργία χειρουργικού πεδίου. Στην συνέχεια μειώνεται, και η χαμηλότερη τιμή παρατηρείται στην πρώτη μετεγχειρητική μέρα (7.466667).



Διάγραμμα Νο. 1. Μεταβολή των επιπέδων κορτιζόλης και στις δύο ομάδες στις διάφορες χρονικές φάσεις του πειράματος

2) **Αδρεναλίνη**: Οι τιμές των κατεχολαμινών στον ορό του αίματος παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανοικτών και λαπαροσκοπικών επινεφριδεκτομών ($P < 0.01$). Οι τιμές της αδρεναλίνης στην ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους λειτουργικούς χρόνους των 0, 15 και 30 λεπτών συγκρινόμενες με αυτές των ανοικτών επινεφριδεκτομών στους αντίστοιχους χρόνους. Αντίθετα ήταν χαμηλότερες στην ανοικτή επινεφριδεκτομή την πρώτη μετεγχειρητική μέρα και όπως φαίνεται στο διάγραμμα Νο. 2.



Διάγραμμα Νο. 2 Μεταβολή των επιπέδων αδρεναλίνης και στις δύο ομάδες στις διάφορες χρονικές φάσεις του πειράματος

Κατά τη διάρκεια επίσης της ανοικτής επινεφριδεκτομής, σημειώνεται μια σταδιακή αύξηση των τιμών της αδρεναλίνης η οποία φτάνει στο ύψιστο σημείο στα 30 λεπτά δηλαδή στο τέλος της επέμβασης και την σύγκλειση του χειρουργικού τραύματος. Η τιμή αυτή είναι περίπου κατά πολύ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη μέγιστη της λαπαροσκοπικής ομάδας, όπου οι τιμές παραμένουν σχεδόν σταθερές, με μια μικρή αύξηση στα 30 λεπτά. Την πρώτη μετεγχειρητική μέρα οι τιμές της αδρεναλίνης

επανέρχονται στα πριν την επέμβαση επίπεδα και στα δυο είδη των επεμβάσεων με μικρότερες τιμές να παρατηρούνται στην ομάδα της ανοιχτής επινεφριδεκτομής.

Πίνακας 12: Οι τιμές της Αδρεναλίνης (μέση τιμή) σε διάφορες χρονικές φάσεις της ομάδας I (ανοιχτή διαπεριτοναϊκή αριστερή επινεφριδεκτομή).

ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ	Mean	SE
Προεγχειρητικά	5410	1176
Χρόνος 0'	209	199*
Χρόνος 15'	1241	513*
Χρόνος 30'	1610	190*
Πρώτη μετεγχειρητική μέρα	33.5	2.5

Πίνακας 13: Οι τιμές της Αδρεναλίνης (μέση τιμή) σε διάφορες χρονικές φάσεις της ομάδας II (πλάγια οπισθοπεριτοναϊκή ενδοσκοπική αριστερή επινεφριδεκτομή).

ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ	Mean	SE
Προεγχειρητικά	2486	978
Χρόνος 0'	22	12
Χρόνος 15'	40	23
Χρόνος 30'	270	114
Πρώτη μετεγχειρητική μέρα	235	84

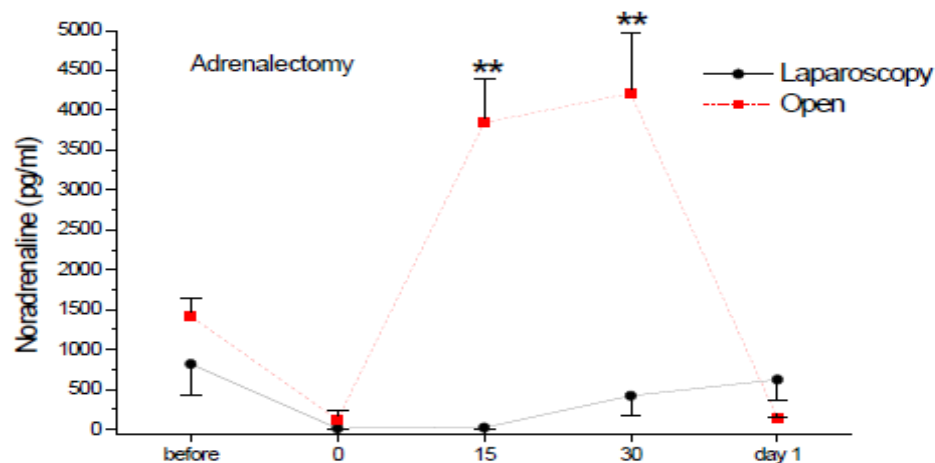
Πίνακας 14: Οι τιμές της Νοραδρεναλίνης (μέση τιμή) σε διάφορες χρονικές φάσεις της ομάδας I (ανοιχτή διαπεριτοναϊκή αριστερή επινεφριδεκτομή).

ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ	Mean	SE
Προεγχειρητικά	1419	225
Χρόνος 0'	122	112
Χρόνος 15'	3843	543**
Χρόνος 30'	4213	758**
Πρώτη μετεγχειρητική μέρα	139	17

Πίνακας 15: Οι τιμές της Νοραδρεναλίνης (μέση τιμή) σε διάφορες χρονικές φάσεις της ομάδας ΙΙ (πλάγια οπισθοπεριτοναϊκή ενδοσκοπική αριστερή επινεφριδεκτομή).

ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ	Mean	SE
Προεγχειρητικά	820	396
Χρόνος 0΄	14	4
Χρόνος 15΄	22	8
Χρόνος 30΄	423	246
Πρώτη μετεγχειρητική μέρα	625	264

Θα πρέπει αντίστοιχα να σημειωθεί πως η διακύμανση των τιμών νοραδρεναλίνης στον ορό του αίματος μεταξύ των δύο τύπων εγχείρησης θεωρείται η ίδια με εκείνη που παρατηρήθηκε στις τιμές της αδρεναλίνης (διάγραμμα Νο. 3)



Διάγραμμα Νο. 3 Μεταβολή των επιπέδων νοραδρεναλίνης και στις δύο ομάδες στις διάφορες χρονικές φάσεις του πειράματος

Αιμοδυναμικές Παράμετροι

Από την μελέτη των μεταβολών των αιμοδυναμικών παραμέτρων, παρατηρείται μια αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης κατά την παρασκευή και την κινητοποίηση του αδένου του επινεφριδίου τόσο στις ανοιχτές (χρόνος 15' περίπου) όσο και στις ενδοσκοπικές επινεφριδεκτομές.(χρόνος 30' και 45'). Φαίνεται αδρά ότι η μέση πίεση (MP) στην ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή διατηρείται σε ελαφρώς αυξημένα επίπεδα σε σχέση με την ανοιχτή μέθοδο. (Παράρτημα)

Από την ανάλυση των συνολικών μετρήσεων των αιμοδυναμικών παραμέτρων (καρδιακής συχνότητας, συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, μέσης τιμής της αρτηριακής πίεσης και θερμοκρασίας του σώματος), παρατηρούνται μικρές αλλά ουσιαστικές διαφορές μεταξύ της ανοικτής και της ενδοσκοπικής επινεφριδεκτομής. Η οξεία διάταση του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου που προκαλείται με την διοχέτευση του CO₂ έχει σαν αποτέλεσμα την ανύψωση του διαφράγματος, την πίεση της καρδιάς και την σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της μέσης τιμής της αρτηριακής πίεσης στην ενδοσκοπική επέμβαση στον εγχειρητικό χρόνο 0 λεπτά σε σχέση με την ανοικτή όπου η περιτοναϊκή κοιλότητα δεν είναι καθόλου διατεταγμένη.(ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

Κεφάλαιο 6

6.1. Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, ενεργοποιείται το σύστημα του στρες σαν αντίδραση του οργανισμού στο τραύμα, στον πόνο, και στην μεγάλη ποικιλία δυσάρεστων και ανεπιθύμητων αισθητικών αλλά και συναισθηματικών εμπειριών που λαμβάνουν χώρα περιεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

Το χειρουργικό στρες περιλαμβάνει ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης –επινεφρίδια, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης. Η ενεργοποίηση αυτών των συστημάτων και η αλληλεπίδραση μεταξύ τους καθώς και μια σειρά άλλων ορμονικών παραγόντων επιτρέπει στον οργανισμό να προσαρμόζει και να διατηρεί την ομοιόστασή του κατά τη διάρκεια του stress (^{1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12}).

Σε μεγάλο βαθμό η αντίδραση του οργανισμού εξαρτάται από την έκταση του χειρουργικού τραύματος, δηλαδή την έκταση της ιστικής βλάβης και περιλαμβάνει την **νευροενδοκρινική και μεταβολική απάντηση, ενδοκυττάρια μεταβολική δυσλειτουργία** (οξειδωτικό stress), **ανοσολογική φλεγμονώδη απάντηση και ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος.** ^{12,98, 118,125}

Η μελέτη του χειρουργικού στρες και των ορμονικών ανταποκρίσεων του οργανισμού επικεντρώνεται στην διέγερση του άξονα HPA μετρώντας την απελευθέρωση της ορμόνης CRH, της AVP, της αδενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) και της κορτιζόλης καθώς την ενεργοποίηση αυτόνομου (συμπαθητικού) νευρικού συστήματος μετρώντας αντίστοιχα τις κατεχολαμίνες επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη (^{1,2,3,4,5,6,7,8,,10,11,12}).

Η λαπαροσκοπική χειρουργική παρουσιάζει πλεονεκτήματα που «ιστορικά» πια θεωρούνται δεδομένα όπως ο μειωμένος χρόνος νοσηλείας, ο σχετικά μειωμένος διεγχειρητικός χρόνος σε επεμβάσεις στις οποίες οι χειρουργοί έχουν πλέον μεγάλη εμπειρία, η ελάττωση του πόνου και η μειωμένη ανάγκη χορήγησης αναλγητικών, η γρήγορη κινητοποίηση και σίτιση από το στόμα και το σχεδόν ίδιο ποσοστό επιπλοκών.

Παρόλα αυτά κατά τη διάρκεια των λαπαροσκοπικών επεμβάσεων λαμβάνουν χώρα παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που αφορούν σε όλα τα συστήματα, με αρνητικές μεταβολές και επιπτώσεις που σε μεγάλο βαθμό αφορούν στην δημιουργία πνευμοπεριτοναίου (^{22,23,24,25}).

Η οξεία διάταση του περιτοναίου που προκαλείται από την εισαγωγή του CO₂ οδηγεί στην ενεργοποίηση του άξονα HPA με απελευθέρωση του ACTH και την έκκριση κορτιζόλης. Ενεργοποιείται και το αυτόνομο (συμπαθητικό) νευρικό σύστημα εκκρίνοντας αντίστοιχα κατεχολαμίνες, όπως την επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη. Επίσης η οξεία διάταση του περιτοναίου από την δημιουργία πνευμοπεριτοναίου ερεθίζει τα νεύρα των σπλάχνων που υποτείνεται πως συμμετέχουν στη παραπάνω διαδοχική ακολουθία.^{126,127,128}

Η λαπαροσκοπική εγχείρηση, εμφανίζεται να είναι λιγότερο τραυματική σε σύγκριση με την ανοιχτή χειρουργική μέθοδο. Αναπνευστικές αλλαγές λόγω της δημιουργίας του πνευμο-περιτόναιου, η δημιουργία και μια ενδεχόμενη μικρή πτώση της θερμοκρασίας λόγω της της εμφύσησης CO₂ προκαλεί σημαντικό στρες, το οποίο όμως είναι μικρότερο από το αντίστοιχο της ανοικτής χειρουργικής επέμβασης.^{126,127,128}

Η απορρόφηση του CO₂ και η μερική αύξηση του PCO₂ στο αίμα μπορεί επίσης να παίξει ένα καθοριστικό ρόλο και στη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η τοπική περιτοναϊκή αντίδραση με την παραγωγή TNF/ tumor necrosis factor και μείωση της παραγωγής των μακροφάγων αλλά και της φαγοκυτταρικής τους δυνατότητας επηρεάζονται σημαντικά από την εμφύσηση του διοξειδίου του άνθρακα αλλά η συστηματική απάντηση του ανοσοποιητικού είναι λιγότερη στην λαπαροσκοπική από την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση.¹²⁹

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν ενδιαφέρουσες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί και δημοσιευτεί και αφορούν στην συστηματική απάντηση του οργανισμού και την απάντηση του στον στρεσογόνο παράγοντα και την ενεργοποίηση του συστήματος του στρες.

Οι κυριότητες των μελετών αυτών αφορούν σε επεμβάσεις σε ανθρώπους. Οι πληθυσμοί που συγκρίνονται συνήθως έχουν την ίδια διαγνωση/ πάθηση αλλά διαφορετικές ηλικίες, ιστορικό και υποκείμενα νοσήματα, έχουν χειρουργηθεί σε

διαφορετικά θεραπευτικά ιδρύματα και από διαφορετική ομάδα χειρουργών και αναισθησιολόγων επίσης.

Στην πλειονότητα των διεθνών μελετών οι δείκτες που μελετούνται για τον έλεγχο του χειρουργικού στρες αφορούν στην ACTH, CRH, κορτιζόλη, στις κατεχολαμίνες, τις κυτταροκίνες, την CRP, την γλυκόζη αίματος, τον παράγοντα TNF, την ADH, AVP και αργότερα στη μελέτη των κυτοκινών και τη σχέση τους με το σύστημα του στρες.

Μεγάλη σημασία δόθηκε την δεκατία του 1990 σε μετρήσεις των τιμών του άξονα HPA και των κατεχολαμινών με αποτελέσματα που συγκλίνουν σε διέγερση του άξονα HPA και αύξηση της κορτιζόλης, της αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης διεγχειρητικά αλλά με μικρότερη διέγερση κατά τη διάρκεια και μετεγχειρητικά στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις.

Μετά το 2000 οι μελέτες αφορούν συνήθως στη μελέτη του ανοσοποιητικού και της διέγερσης του άξονα HPA και του Αυτόνομου Νευρικού συστήματος και της δράσης των κυτοκινών και του ανοσοποιητικού συστήματος γενικά που αφορούν στην πορεία και εξέλιξη της τοπικής φλεγμονής αλλά και της διέγερσης του Κεντρικού Νευρικού συστήματος και ειδικότερα του συστήματος του Στρες.

Οι Donald et al.¹³⁰ (1993) σύγκριναν τις τιμές του πλάσματος των ACTH,AVP,CRH, της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών σε δώδεκα ανθρώπους που υποβλήθηκαν σε ανοικτή και λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Στην λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή παρατηρήθηκε μικρότερη άνοδος της AVP από την ανοικτή και ταχύτερη μείωση μετεγχειρητικά. Οι τιμές των ACTH, CRH,της κορτιζόλης και της αδρεναλίνης δεν ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην λαπαροσκοπική, αλλά παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της νοραδρεναλίνης.

Διαφορετικά είναι τα αποτελέσματα των Le Blanc-Lounry et al.¹³¹ (2000) όπου μετρήθηκαν ACTH, ADH, BE,NT,Ald, κορτιζόλη και κατεχολαμίνες προ, κατά την διάρκεια και την πρώτη μετεγχειρητική μέρα σε 41 ασθενείς με χολολιθίαση χωρίς επιπλοκές που υποβλήθηκαν σε ανοικτή(n=16) και λαπαροσκοπική(n=25) . Κατά την διάρκεια της επέμβασης παρατηρήθηκε αύξηση στις τιμές των ορμονών και στα δύο είδη των επεμβάσεων σε σχέση με τις προεγχειρητικές. Μετεγχειρητικά όμως οι τιμές

των ACTH, BE, Ald και κατεχολαμινών ήταν χαμηλότερες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επέμβαση .

Οι Ishibashi et al.¹³² (2006) για την εκτίμηση του χειρουργικού stress επικεντρώθηκαν στην συσχέτιση του είδους της επέμβασης (επιμήκης, εγκάρσια, καισαρική) και του μήκους αυτής (1-2-3 cm.) σε επίμυες και των επιπέδων της IL-6. Διαπίστωσαν πως στους επίμυες που υποβλήθηκαν σε μεγαλύτερες τομές ήταν σημαντικώς αυξημένα τα επίπεδα της IL-6 σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε μικρότερες τομές αδιακρίτως από το είδος της επέμβασης.

Οι Peng Li et al.¹³³ (2005) μελέτησαν το χειρουργικό stress σε 160 παιδιά που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική και ανοικτή σκωληκοειδεκτομή, προσδιορίζοντας τα επίπεδα της IL-6 και της CRP. Προεγχειρητικά τα επίπεδα IL-6 και CRP δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων αλλά διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές με τις τιμές στην λαπαροσκοπική ομάδα να είναι σημαντικά μικρότερες.

Οι Crema et al.¹³⁴ (2005) παράλληλα με τον προσδιορισμό των επιπέδων της κορτιζόλης και της ACTH μελέτησαν και την κινητική των αιμοπεταλίων στα πλαίσια του stress, συγκρίνοντας την ανοικτή και την λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Ενώ παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές κορτιζόλης και ACTH μεταξύ των δυο επεμβάσεων (με χαμηλότερες τιμές στην λαπαροσκοπική επέμβαση), δεν καταγράφηκε σημαντική διαφορά στην κινητικότητα των αιμοπεταλίων.

Σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη οι Ortega et al.¹³⁵ (1996) προσδιόρισαν την ACTH και την κορτιζόλη αίματος και ουρών, τις κατεχολαμίνες αίματος και των ούρων, την TSH, την θυροξίνη, την ADH, την GH, την γλυκόζη ορού, την γλυκαγόνη και την ινσουλίνη σε 20 ασθενείς με συμπτωματική χολολιθίαση. Από αυτούς 10 υποβλήθηκαν σε ανοικτή 10 σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Κατά την διάρκεια και αμέσως μετά την λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης ορού, ADH και γλυκόζης. Τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης ήταν αυξημένα το πρώτο 24ωρο μετά την ανοικτή επέμβαση και παράλληλη τάση παρατηρήθηκε επίσης να είναι αυξημένα τα επίπεδα της ACTH και της κορτιζόλης.

Οι Glaser et al.¹³⁶ (1995) μελετησαν 58 ασθενείς με χολολιθίαση εκ των οποίων 18 υποβλήθηκαν σε ανοικτή 48 και λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, προσδιορίζοντας τα επίπεδα ACTH, κορτιζόλης, επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης, των IL-1β,IL-6,IL-8 και της γλυκόζης ορού. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα της επινεφρίνης, της νορεπινεφρίνης , των IL-1β και IL-6 διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, υποδεικνύοντας έτσι μικρότερο χειρουργικό stress και ιστικό τραύμα σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Οι Mealy et al.¹³⁷ (1992) έκαναν μελέτη σε ασθενείς εκ των οποίων 11 υποβλήθηκαν σε ανοικτή και 12 λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Ενώ οι τιμές της CRP και του κλάσματος C3 του συμπληρώματος είναι αυξημένες στην ανοικτή χολοκυστεκτομή, οι τιμές των VMA στα ούρα καθώς και της μετανεφρίνης και της κορτιζόλης των ούρων ήταν αυξημένες στην ομάδα των ασθενών με λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή.

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη του χειρουργικού stress (Karayiannakis et al.¹³⁸) (1984) μελετήθηκαν 41 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική και 42 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοικτή χολοκυστεκτομή και συγκρίθηκαν τις τιμές των κατεχολαμινών, της γλυκόζης, της IL-6 και της CRP προ, κατά την διάρκεια και σε 4, 8 και 24 ώρες μετά την επέμβαση .Οι τιμές της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών αυξήθηκαν τόσο κατά την διάρκεια όσο και μετεγχειρητικά και στις δύο ομάδες των ασθενών. Οι μετεγχειρητικές όμως τιμές των παραμέτρων αυτών ήταν σημαντικά πιο αυξημένες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν στην ανοικτή χολοκυστεκτομή. Τα μετεγχειρητικά επίπεδα της γλυκόζης ,της IL-6 και της CRP επίσης αυξήθηκαν περισσότερο στις ανοικτές επεμβάσεις και παρέμειναν αυξημένα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με αυτά των λαπαροσκοπικών.

Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η εργασία των Jakeways et al.¹³⁹ (1994) σε 24 ασθενείς .Από αυτούς οι 14 υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην τιμή της κορτιζόλης μεταξύ των δύο υποομάδων .Οι

συγκεντρώσεις της γλυκόζης, της IL-6 και της CRP ήταν πιο αυξημένες μετεγχειρητικά στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοικτή χολοκυστεκτομή.

Οι Kai Luo et al¹⁴⁰ (2003) μελέτησαν 26 ασθενείς 14 εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική και 12 σε ανοικτή χολοκυστεκτομή και διαπίστωσαν ότι οι μετεγχειρητικές τιμές των IL-1, IL-6 και CRP των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανοικτή χολοκυστεκτομή ήταν πιο αυξημένες σε σχέση με τις τιμές αυτών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική.

Οι Milheiro et al¹⁴¹ (1994) προσδιόρισαν τα επίπεδα κορτιζόλης και ρενίνης του πλάσματος καθώς και των λευκοκυττάρων σε όλους τους τύπους, σε 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή και σε 20 που υποβλήθηκαν σε ανοικτή χολοκυστεκτομή. Δεν διαπίστωσαν διαφορά στις τιμές της ρενίνης και της κορτιζόλης μεταξύ των δύο ομάδων. Στην λαπαροσκοπική επέμβαση όμως ο αριθμός των ουδετερόφιλων 1 ώρα μετά το πέρας της επέμβασης ήταν σημαντικά πιο αυξημένος, όπως και ο αριθμός των λεμφοκυττάρων την δεύτερη μετεγχειρητική μέρα.

Πρέπει να τονιστεί ότι σε όλες τις παραπάνω εργασίες οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή είχαν χολολιθίαση χωρίς όμως να παρουσιάζουν επιπλοκές αυτής.

Ενδιαφέρουσα είναι η εργασία των Mansour et al¹⁴² (1992) οι οποίοι μελέτησαν την απάντηση του νευροενδοκρινικού συστήματος σε τρεις ομάδες χοίρων που υποβλήθηκαν σε ανοικτή (n=6) και σε λαπαροσκοπική(n=6) χολοκυστεκτομή. Η τρίτη ομάδα αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου και διασωληνώθηκε. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της ACTH και της κορτιζόλης στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις και στις ανοικτές επεμβάσεις αύξηση μόνο της κορτιζόλης. Δεν παρατηρήθηκε καμιά άλλη διαφορά στους άλλους δείκτες του stress.

Οι Nakayama¹⁴³ et al (1993) ελέγξαν τις τιμές της κορτικοστερόνης και της ACTH σε κουνέλια την 1η, 3η, 5η, 7η και 14η μετεγχειρητική ημέρα μετά από επινεφριδεκτομή. Η μάζα του επινεφριδίου και οι τιμές αυξήθηκαν στην 14η μέρα μετεγχειρητικά και της ACTH από την πρώτη μετεγχειρητική μέρα. Τα επίπεδα κορτικοστερόνης στο πλάσμα και στον αδένα αυξήθηκαν την 3η μέρα και η ACTH

υποχώρησε στα φυσιολογικά. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν ότι και άλλοι παράγοντες διέγερσης της στερεογένεσης εκτός της ACTH μπορεί να είναι παρόντες και να διεγείρουν τα πρώιμα στάδια της στερεογένεσης περισσότερο από το όψιμα σε συνθήκες ημιεπινεφριδεκτομής.

Οι Bischoff¹¹⁴⁴ et al (1997) μελετησαν το αν είναι απαραίτητη η υποκατάσταση με κορτιζόλη διεγχειρητικά σε ημιεπινεφρεκτομή για καρκίνο νεφρού. Για το λόγο αυτό 10 ασθενείς με καρκίνο νεφρού (5 άνδρες και 5 γυναίκες) υποβλήθηκαν σε επινεφριδεκτομή και νεφρεκτομή. Κανένας δεν είχε λάβει στερεοειδή 5 χρόνια πριν το χειρουργείο. Η αναισθησία είναι η ίδια για όλους και επίσης ούτε προεγχειρητικά ηή διεγχειρητικά.

Αναλύθηκαν η αρτηριακή πίεση και σφίξεις, η μέση αρτηριακή πίεση, η κεντρική φλεβική πίεση, ο κόρεσμός του O και η θερμοκρασία σώματος. Στο αίμα μετρήθηκαν η Κορτιζόλη, ACTH, γλυκόζη και ηλεκτρολύτες, προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά 1-6 ώρες , κάθε μία ώρα, η CRH 1 μερα μετεγχειρητικά 30.,60, 90,120 λεπτά. Έγιναν επίσης μετρήσεις την 2 και 3 μετεγχειρητική μέρα.

Κανένας από τους ασθενείς δεν έδειξαν κλινικά σημεία και εργαστηριακά ανεπάρκεια επινεφριδική που να οφείλεται σε ημιεπινεφριδεκτομή. Για το λόγο αυτό δεν ενδείκνυται υποκατάσταση ρουτίνας με κορτιζόλη κατά την επέμβαση αφαίρεσης καρκίνου νεφρού και σύστοιχης επινεφριδεκτομής. Η υποκατάσταση ενδείκνυται σε ασθενείς με πρωτοπαθή υποφυσιακή-υποθαλαμική- επινεφριδική ανεπάρκεια (Addison's disease) ή Cushing's disease

Οι Matsumoto¹⁴⁵ et al (2005) μελετησαν 15 θηλυκοί χοίροι , σε 3 ομάδες που υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή. Η πρώτη ομάδα σε διαπεριτοναϊκή λαπαροσκοπική νεφρεκτομή, η δεύτερη σε υποβοηθούμενη με το χέρι (HAL) νεφρεκτομή και η τρίτη σε ανοιχτή νεφρεκτομή.

Μετρήθηκαν την 1, 4, 24, 48 ώρες μετεγχειρητικά: (αίμα και περιτοναϊκό υγρό)TNFα, IL1b, IL-6 (ELISA), η θερμοκρασία, η γλυκόζη και η κορτιζόλη .

Παρατηρήθηκε **αύξηση στην τιμή της κορτιζόλης** στις 24 ώρες μετεγχειρητικά στην HAL σε σχέση με την λαπαροσκοπική ομάδα, ο **TNFα είναι χαμηλότερη στην λαπαροσκοπική** από ότι στην HAL και στην ανοιχτή νεφρεκτομή. Η IL1b, IL-6 δεν παρουσιάζουν μεταβολές.

Η IL1b είναι αρκετά υψηλότερη στο περιτοναϊκό υγρό στην HAL από την ανοιχτή και η IL-6 είναι χαμηλότερη στο περιτοναϊκό υγρό στην λαπαροσκοπική από την ανοιχτή .

Η απάντηση του ανοσοποιητικού είναι μικρότερη στην λαπαροσκοπική ομάδα .

Οι Haque Z¹⁴⁶.et al (2004) μελέτησαν το μεταβολικό στρες (**κορτιζόλη, αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, CRP και γλυκόζη**) σε 30 ασθενείς εκ των οποίων 14 σε ανοιχτή χολοκυστεκτομή και 16 σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή.

Παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών τους στην μετεγχειρητική περίοδο στην ανοιχτή από ότι στην λαπαροσκοπική ομάδα. Η μετεγχειρητική περίοδο ανάρρωσης είναι επίσης αυξημένη στην ανοιχτή χολοκυστεκτομή.

Οι Nguyen¹⁴⁷ NT. Et al (2002) μελέτησαν το στρες σε 26 λαπαροσκοπικά και 22 ανοιχτά γαστρικά bypass την 1, 24, 48, 72 ώρες μετεγχειρητικά: ινσουλίνη, γλυκόζη, αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη, ACTH, κορτιζόλη, CRP, IL-6, IL-8, TNF και το nitrogen balance στις 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά.

Ο χειρουργικός χρόνος είναι μεγαλύτερος στην λαπαροσκοπική ομάδα.

Μετεγχειρητικά η ινσουλίνη, γλυκόζη, αδρεναλίνη, ντοπαμίνη, κορτιζόλη είναι σαφώς πολύ αυξημένες και στις δυο ομάδες, η IL-8, TNF παραμένουν χωρίς αλλαγές και έχουμε (-) nitrogen balance στις 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά. Η **νοραδρεναλίνη, ACTH, CRP, IL-6** είναι επίσης αυξημένες αλλά **σαφώς λιγότερο στην λαπαροσκοπικής** ομάδα από ότι στην ανοιχτή.

Οι Kristiansson M. ¹⁴⁸Et al (1999) μελέτησαν το χειρουργικό στρες σε 16 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή, 8 ανοιχτή και 8 λαπαροσκοπική. Μελετήθηκαν: TNF, IL-1b, IL-6, κορτιζόλη, αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη, πριν κατά τη διάρκεια, 48 ώρες μετεγχειρητικά. Προεγχειρητικά οι τιμές των κυτοκινών και των ορμονών είναι παρόμοιες. Μετρήθηκε ο πόνος και η κούραση επίσης.

Η ορμονική απάντηση είναι περίπου η ίδια και στις δυο ομάδες με αύξηση του πόνου και της κούρασης στην ανοιχτή ομάδα. Η IL-6 φαίνεται να μεταβάλλεται λιγότερο στην λαπαροσκοπική ομάδα και να αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη για την απάντηση στο τραύμα από ότι η αδρεναλίνη και η νοραδρεναλίνη.

Οι Schauer PR¹⁴⁹ et al (1995) χειρουργήσαν 23 ασθενείς σε δύο ομάδες, 11ανοιχτά και 12 λαπαροσκοπικά και μελέτησαν τις μεταβολές στην αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη ολικές κατεχολαμίνες, κορτιζόλη και γλυκόζη πριν και 9 ώρες μετά την χειρουργική τομή. Συγκρινόμενες οι τιμές με τις προεγχειρητικές παρατηρείται αύξηση στις συγκεντρώσεις των κατεχολαμινών, κορτιζόλης, γλυκόζης άμεσα μετά την τομή και στις δυο ομάδες. Η νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, ντοπαμίνη, κορτιζόλη και γλυκόζη είναι λιγότερο αυξημένες στην λαπαροσκοπική ομάδα και επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές 4-5 ώρες μετά τη λαπαροσκοπική ενώ παραμένουν 9 ώρες μετά την ανοιχτή χολοκυστεκτομή αυξημένες.

Οι Cremow and al.¹⁵⁰ (1987) μελέτησαν το χειρουργικό στρες σε τρεις ομάδες ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα των χειρουργείων. Η πρώτη ομάδα αποτελείτο από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελλάσωνα χειρουργική επέμβαση (βουβωνοκήλη= 10 ασθενείς), η δεύτερη σε μεσαίας βαρύτητας (χολοκυστεκτομή= 12 ασθενείς) και η τρίτη σε μεγάλης βαρύτητας (κολεκτομή=9 ασθενείς). Μεετήθηκαν οι τιμές αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης, κορτιζόλης, θυρεοειδικές ορμόνες, κ.α. πριν, 1 , 24 ώρες μετεγχειρητικά και στην 5^η μετεγχειρητική μέρα. Η πρώτη ομάδα δεν παρουσίασε ουσιαστικές διαφορές στις μετρούμενες παραμέτρους. Η ομάδα 2, 3 στην 5^η μετεγχειρητική μέρα είχε φυσιολογικές παραμέτρους με αθξισξ μόνο της κορτιζόλης, της αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης στις άμεσα μετεγχειρητικές μετρήσεις και μείωση της αγγειοτενσίνης. Οι ορμονικές αλλαγές είναι ανάλογες με το βαθμό του χειρουργικού στρες, παροδικές ως 24 ώρες μετεγχειρητικά σε μεσαίες επεμβάσεις και αμελητέες στο ελάχιστο στρες/ μικρές επεμβάσεις.

Οι ROV KK. And al¹⁵¹ (2013) μελέτησαν την μεταβολή της IL-6 σε λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη υστερεκτομή και σε ανοιχτή σε 20 ασθενείς οι οποίες δεν είχαν δημογραφικές διαφορές, ούτε μεγάλες διαφορές στο μέγεθος της μήτρας και στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Στη μελέτη αυτή αύξηση της IL-6 παρατηρείται στην Λαπαροσκοπική ομάδα 3 ώρες μετεγχειρητικά!

Οι Narita and al. ¹⁵² (2013) μελέτησαν το χειρουργικό στρες σε 165 ασθενείς με Ca prostate που χειρουργήθηκαν λαπαροσκοπικά και με ανοιχτή μέθοδο. Μελετήθηκαν οι IL-6, IL-10, IL-8, TNF, IL-1b, IL-12p70, πριν, κατά τη διάρκεια και 1 μέρα μετεγχειρητικά. Οι τιμές στην λαπαροσκοπική ομάδα της IL-6, IL-10 ήταν χαμηλότερες στην λαπαροσκοπική ομάδα σε όλους τους χρόνους.

Οι Hsu and al.¹⁵³ (2012) μελέτησαν 149 παιδιά ηλικίας 1 μηνός- 17 ετών σε όλη τη διάρκεια της αναισθησίας τους ανεξαρτήτως χειρουργικής επέμβασης. Μέτρησαν την κορτιζόλη στη σίελο και βρήκαν τιμές αυξημένες > 3 φορές από το φυσιολογικό με μεγαλύτερη αύξηση στην περίοδο κατά το τέλος της επέμβασης και στην ανάνηψη.

Οι Impellireri and al.¹⁵⁴ (2013) μελέτησαν 35 παιδιά που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή από τον ομφαλό και σε κλασική ανοιχτή σκωληκοειδεκτομή. Μέτρησαν IL-6, IL-18, IL-10 πριν κατά , και στο τέλος της επέμβασης και επίσης 24 ώρες μετέ. Η IL-6 αυξήθηκε σημαντικά στο τέλος του χειρουργείου και 24 ώρες μετά και η IL-18 στις 24 ώρες μετεγχειρητικά στην ανοιχτή ομάδα. Στην λαπαροσκοπική ομάδα η IL-6, IL-18 αυξήθηκαν 24 ώρες μετεγχειρητικά αλλά με τιμές χαμηλότερες από την ανοιχτή ομάδα.

Οι Saito and al.¹⁵⁵ (2013) χειρούργησαν 33 ασθενείς και τους χώρισαν σε 3 ομάδες. Α, μεγάλης βαρύτητας επέμβασεις, Β, μεσαίας βαρύτητας και C μικρής βαρύτητας. Μέτρηθηκε ένας καινουργιος δείκτης πρόγωσης του στρες, τα λεμφοκύτταρα Tregulatory τα οποία την 1^η μετεγχειρητική μέρα και στην 6^η μετεγχειρητική μέρα. Η αύξηση τους στην 6 μέρα μετά το χειρουργείο είναι σε όλους αλλά ιδίως στην ομάδα Β και είναι ανάλογη του είδους επέμβασης.

Οι Han HJ¹⁵⁶ (2012) μελέτησε τις μεταβολές της IL-6 , CRP και του πόνου σε δύο ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική και single port λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Ο πόνος 4 ώρες μετεγχειρητικά είναι μεγαλύτερος στην single port μέθοδο, όπως επίσης και ο χειρουργικός χρόνος ενώ η IL-6, CRP, λευκοκύτταρα και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές σχεδόν στις ίδιες τιμές.

Οι Wang and al.¹⁵⁷ (2010) χειρούργησαν 39 ασθενείς με ανοιχτή και λαπαροσκοπική μέθοδο και τους υπέβαλαν σε κυστεκτομή. Μετρήθηκαν οι τιμές IL-6, IFN γ και η διάρκεια του Systemic inflammatory response syndrome(SISRS), πριν, κατά και 72 ώρες μετά το χειρουργείο. Η IL-6 είναι αυξημένη κατά τη διάρκεια και μετά το χειρουργείο και στις δύο ομάδες αλλά με χαμηλότερες τιμές στην λαπαροσκοπική

ομάδα ($p < 0,0001$), η IFN γ μειωμένη αλλά χωρίς διαφορά στις δυο ομάδες. SIRS: 57,1% στην λαπαροσκοπική ομάδα (μέση διάρκεια 1,4 μέρες), SIRS:79,2% στην ανοιχτή ομάδα (μέση διάρκεια 2,8 μέρες).

Στην παρούσα μελέτη έχουμε χρησιμοποιήσει ζωικά πρότυπα, χοίρους, ίδιας ηλικίας, σωματικού βάρους και με ελεύθερο ιστορικό και οι επεμβάσεις έχουν πραγματοποιηθεί στο ίδιο ερευνητικό Κέντρο Πειραματικής Χειρουργικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, από την ίδια ομάδα χειρουργών.

Η **προετοιμασία** των ζώων πριν την χειρουργική επέμβαση, αφορούσε στον εγκλιματισμό τους στο περιβάλλον του κέντρου μελέτης για την ίδια χρονική περίοδο, ίδια περίοδο νηστείας προεγχειρητικά, την ίδια προνάρκωση για τη λήψη των δειγμάτων αίματος αλλά και την ίδια γενική αναισθησία κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.

Όλα τα παραπάνω θεωρήθηκαν απαραίτητες προϋποθέσεις για να είναι η μελέτη πειραματικά καλά ελεγχόμενη σε όλους τους παράγοντες που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση του συστήματος του στρες.

6.2. Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη:

Συγκρίνουμε αρχικά τις μεταβολές στην τιμή των ορμονών επινεφριδίων σε συνθήκες πειραματικού χειρουργείου, διενεργώντας διαπεριτοναϊκή ανοιχτή επινεφριδεκτομή και πλάγια ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή αριστερή επινεφριδεκτομή σε δύο ομάδες χοίρων, με σκοπό να αναδειχθούν οι νευροενδοκρινικές και αιμοδυναμικές μεταβολές ως απάντηση στο χειρουργικό στρες στις παρακάτω παραμέτρους:

1. Κορτιζόλη
2. Αδρεναλίνη
3. Νοραδρεναλίνη
4. Αιμοδυναμικές παραμέτρους- Αρτηριακή πίεση, Σφίξεις, Θερμοκρασία.

Στην επινεφριδεκτομή, οι τιμές της **κορτιζόλης, αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης** ήταν σημαντικά υψηλότερες κατά τη διάρκεια της ανοικτής επινεφριδεκτομής σε σύγκριση με την ενδοσκοπική ομάδα. Ωστόσο, στην μέση της μετεγχειρητικής περιόδου, παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές στις κατεχολαμίνες σε σχέση με εκείνες της λαπαροσκοπικής επινεφριδεκτομής. Συγκεκριμένα:

1. **Η Κορτιζόλη** στο ορό του αίματος στην ανοιχτή διαπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή είναι **σημαντικά πιο υψηλή** σε σχέση με την ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή **σε όλους τους χρόνους της επέμβασης**. (χρόνοι 0', 15', 30') με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p < 0.05$).
2. Η Κορτιζόλη στον ορό του αίματος στην ανοιχτή διαπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή λαμβάνει τις υψηλότερες τιμές της στην χρονική φάση 0'. (διενέργεια της χειρουργικής τομής)
3. Η Κορτιζόλη στον ορό του αίματος στην ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή λαμβάνει τις υψηλότερες τιμές στην χρονική φάση 15' (δημιουργία πνευμοπεριτοναίου).

4. Η Κορτιζόλη και στα δυο είδη επεμβάσεων παρουσιάζει σταδιακή μείωση των τιμών της στον ορό του αίματος ως το τέλος και των δυο επεμβάσεων.
5. Η Κορτιζόλη στον ορό του αίματος παρουσιάζει τις χαμηλότερες τιμές της την πρώτη μετεγχειρητική μέρα και στα δύο είδη επεμβάσεων.

Υπενθυμίζεται ότι στην χρονική φάση 0' στην ανοιχτή επινεφριδεκτομή διενεργείται η τομή δέρματος (μέση υπερυπομφάλιος 25 cm περίπου), ενώ στην χρονική φάση 15' στην ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή διενεργείται το πνευμοπεριτόναιο και η αποκόλληση του οπισθίου περιτοναίου για τη δημιουργία χειρουργικού πεδίου.

6. Η **Αδρεναλίνη** στο ορό του αίματος στην ανοιχτή διαπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή είναι **σημαντικά πιο υψηλή** σε σχέση με την ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή σε όλους τους χρόνους της επέμβασης. (χρόνοι 0', 15', 30') με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p < 0.01$).
7. Κατά τη διάρκεια επίσης της ανοικτής επινεφριδεκτομής , σημειώνεται μια **σταδιακή αύξηση** των τιμών της αδρεναλίνης η οποία φτάνει στο ύψιστο σημείο στα 30 λεπτά δηλαδή **στο τέλος της επέμβασης** και την σύγκλειση του χειρουργικού τραύματος. Η τιμή αυτή είναι κατά πολύ μεγαλύτερη ($p < 0,01$) από την αντίστοιχη μέγιστη της λαπαροσκοπικής ομάδας, όπου οι τιμές παραμένουν σχεδόν σταθερές, με μια μικρή αύξηση στα 30 λεπτά.
8. Την πρώτη μετεγχειρητική μέρα οι τιμές της αδρεναλίνης επανέρχονται στα πριν την επέμβαση επίπεδα και στα δυο είδη των επεμβάσεων. (Πίνακας 12 και Πίνακας 13) **με μικρότερες τιμές να παρατηρούνται στην ομάδα της ανοιχτής επινεφριδεκτομής.**
9. Η **Νοραδρεναλίνη** στον ορό του αίματος στην ανοιχτή διαπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή είναι **σημαντικά πιο υψηλή** σε σχέση με την ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή σε όλους τους χρόνους της επέμβασης. (χρόνοι 0', 15', 30') με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p < 0.01$).
10. Κατά τη διάρκεια επίσης της ανοικτής επινεφριδεκτομής , σημειώνεται μια **σταδιακή αύξηση** των τιμών της νοραδρεναλίνης η οποία φτάνει στο

ύψιστο σημείο στα 30 λεπτά δηλαδή στο τέλος της επέμβασης και την σύγκλειση του χειρουργικού τραύματος. Η τιμή αυτή είναι κατά πολύ μεγαλύτερη ($p < 0,01$) από την αντίστοιχη μέγιστη της λαπαροσκοπικής ομάδας, όπου οι τιμές παραμένουν σχεδόν σταθερές, με μια μικρή αύξηση στα 30 λεπτά.

11. Την πρώτη μετεγχειρητική μέρα οι τιμές της νοραδρεναλίνης επανέρχονται στα πριν την επέμβαση επίπεδα στην ομάδα της ανοιχτής επινεφριδεκτομής.

12. Την πρώτη μετεγχειρητική μέρα οι τιμές της νοραδρεναλίνης στην ενδοσκοπική ομάδα διατηρούνται υψηλές και μάλιστα μεγαλύτερες από τον χρόνο 30' .

Οι διαφορές αυτές που παρατηρήθηκαν ενδεχομένως να οφείλονται στο μήκος και στο είδος της χειρουργικής τομής.¹³² Επισημαίνεται ότι η διάρκεια του χειρουργείου στην λαπαροσκοπική ομάδα είναι διπλάσια της ανοιχτής. Στην ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή η τομές είναι 4 περίπου 2cm η κάθε μια, για την είσοδο των trocars, γίνεται διάνοιξη του δέρματος, του υποδορίου και του περιτοναίου, χωρίς όμως την διατομή ή την διάταση των μυών. Στην ανοιχτή επινεφριδεκτομή το μήκος της τομής του δέρματος ήταν μεγάλο (25 cm περίπου) ,υπάρχει επιπλέον διατομή των μυών αλλά και διάταση τους κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών για τη δημιουργία του κατάλληλου χειρουργικού πεδίου. Επισημαίνεται ότι η διάρκεια του χειρουργείου στην λαπαροσκοπική ομάδα είναι διπλάσια της ανοιχτής, παρόλα αυτά φαίνεται ότι ούτε η διάρκεια αλλά ούτε και η διατήρηση του πνευμοπεριτοναίου είναι τόσο ισχυροί παράγοντες πρόκλησης διέγερσης του στρες όσο το μήκος της χειρουργικής τομής.

Από την παράθεση των παραπάνω μελετών διαφαίνεται μια σημαντική προσπάθεια να διερευνηθεί το σύστημα του στρες κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Αυτό αφορά στην νευροενδοκρινική , την μεταβολική, την ανοσολογική και φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού.

Από τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης επιβεβαιώνεται η διέγερση του συστήματος του στρες όπως αυτό εκτιμάται από τις τιμές των ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων (κορτιζόλη) και του μυελού των επινεφριδίων –

κατεχολαμινών (αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης) σε πειραματικό ζωικό πρότυπο είναι σημαντικά μειωμένη στα ζώα που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριφεκτομή συγκριτικά με τα ζώα που υποβλήθηκαν σε ανοικτή διαπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή.

Η αυξημένη και παρατεταμένη αντίδραση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίου (HPA) προφανώς σχετίζεται με το μήκος της χειρουργικής τομής και κατ' επέκταση με το μέγεθος του χειρουργικού τραύματος και μπορεί να ευθύνεται για τον παρατεταμένο μετεγχειρητικά καταβολισμό που παρατηρείται μετά από μείζονες ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση του χειρουργικού στρες σε ζώα που υποβλήθηκαν σε ανοιχτή ή σε ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή. Η υπόθεση της εργασίας ήταν ότι η ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή δυνατόν να προκαλεί μικρότερη διεγερτική δράση στο σύστημα του στρες από την αντίστοιχη ανοιχτή διαπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή.

Υλικό: Χρησιμοποιήθηκαν 20 χοίροι, μέσου σωματικού βάρους 25 Kg εκ των οποίων 9 υποβλήθηκαν σε ανοιχτή διακοιλιακή αριστερά επινεφριδεκτομή και 11 σε ενδοσκοπική αριστερά οπισθοπεριτοναϊκή επινεφριδεκτομή. Τόσο η τεχνική, η χρονική διάρκεια επέμβασης και η αναισθησία ήταν η αυτή και στις δυο ομάδες ζώων.

Οι χειρουργικοί χειρισμοί κατά την διάρκεια των επινεφριδεκτομών ήταν παρόμοιοι και στις δυο τεχνικές που εφαρμόστηκαν, η λαπαροσκοπική όμως μέθοδος απαιτούσε χειρουργική τομή μικρότερου μήκους.

Δείγματα αίματος λήφθηκαν την ίδια ώρα πάντα, μια μέρα πριν το χειρουργείο, κατά τη διάρκεια της τομής, κάθε 15 λεπτά διεγχειρητικά, και την πρώτη μετεγχειρητική μέρα το πρωί, για τον προσδιορισμό των επιπέδων κορτιζόλης, αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης στον ορό του αίματος.

Αποτελέσματα: Οι συγκεντρώσεις της αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερες στα ζώα που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή σε σύγκριση με την ομάδα της ανοιχτής επινεφριδεκτομής. Οι τιμές των κατεχολαμινών ήταν κατά πολύ υψηλότερες στην ομάδα της ανοιχτής επινεφριδεκτομής. Την 1^η μετεγχειρητική μέρα οι τιμές των κατεχολαμινών στα ζώα και των δύο ομάδων ήταν χωρίς σημαντικές διαφορές.

Τα επίπεδα της κορτιζόλης ήταν σημαντικά χαμηλότερα στα ζώα που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή τόσο κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, όσο και την πρώτη μετεγχειρητική μέρα επίσης.

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδηλώνουν ότι η ενδοσκοπική χειρουργική έχει μικρότερη διεγερτική δράση στο σύστημα του στρες σε σύγκριση με την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση.

Η αυξημένη και παρατεταμένη αντίδραση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίου (HPA) προφανώς σχετίζεται με το μήκος της χειρουργικής τομής και κατ' επέκταση με το μέγεθος του χειρουργικού τραύματος και μπορεί να ευθύνεται για τον παρατεταμένο μετεγχειρητικά καταβολισμό που παρατηρείται μετά από μείζονες ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις.

Summary

The purpose of this study was to compare the surgical stress in animals undergoing open or endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. The hypothesis of this study was that the endoscopic adrenalectomy can cause less stimulatory effect on the stress system than the open transperitoneal adrenalectomy.

Material: Used 20 pigs, mean body weight 25 Kg of which 9 were left open transabdominal adrenalectomy and 11 in left retroperitoneal endoscopic adrenalectomy. Both the surgical technique, the operating time and the anesthesia were the same in both groups of animals.

Surgical manipulations during adrenalectomy were similar in both techniques were applied, but the laparoscopic method require surgical incision shorter.

Blood samples were taken at the same time always one day before surgery, immediately at the incision, every 15 minutes intraoperatively, and on the first postoperative morning, for determination of cortisol, adrenaline and noradrenaline in serum.

Results: The concentrations of adrenaline and noradrenaline was significantly lower in the animals underwent endoscopic adrenalectomy compared with the group of the open adrenalectomy. The levels of catecholamines were significantly higher in the group of open adrenalectomy. On the first postoperative day, the levels of catecholamines in the animals of both groups were no significant differences.

Cortisol levels were significantly lower in the animals underwent endoscopic adrenalectomy both during the surgery, and on the first postoperative day also.

Conclusion: The results of this study suggest that the endoscopic surgery is less stimulatory effect on the stress system as compared to open surgery.

The increased and prolonged reaction of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) are obviously related to the length of the incision and hence the size of the wound and may be responsible for the prolonged postoperative catabolism observed after major open surgeries

7.Βιβλιογραφία

1. Udelsman R, Chrousos GP. Hormonal response to surgical stress. *Adv Exp Med Biol.* 1988;245:265-72.
2. Udelsman R, Goldstein DS, Loriaux DL, Chrousos GP. Catecholamine glucocorticoid interactions during surgical stress. *J Surg Res.* 1987 Dec;43(6):539-45.
3. Calogero AE, Norton JA, Sheppard BC, Listwak SJ, Cromack DT, Wall R, Jensen RT, Chrousos GP. Pulsatile activation of the hypothalamic-pituitary adrenal axis during major surgery. *Metabolism.* 1992 Aug;41(8):839-45.
4. Selye H. General adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol* 1946; 6:117–230.
5. Udelsman R, Ramp J, Gallucci WT, Gordon A, Lipford E, Norton JA, Loriaux DL, Chrousos GP. Adaptation during surgical stress. A reevaluation of the role of glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1986 Apr;77(4):1377-81.
6. Walter Cannon Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.*, 1929, 9, 399-431.
7. Walter Cannon .Stresses and strains of homeostasis. *Amer. J. Med. Sci.*, 1935.
8. Walter Cannon The wisdom of the body, 1932, Norton and Co, NY.
9. Wolfe, E. L., Barger, A. C., and Benison, S. (2000) Walter B. Cannon: Science and Society. Harvard U. Press, Cambridge
10. Udelsman R, Goldstein DS, Loriaux DL, Crousos GP, Catecholamine-glucocorticoid interactions during surgical stress, *J Surg Res* 1987 Dec; 43(6):539-545
11. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, Goldstein DS, Linehan WM, Loriaux DL, Chrousos GP ,Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and reninangiotensin axes and the sypathetic system during controlled surgical and anesthetic stress ,*J Clin Endocrinol Metab* 1987 May; 64(5):986-994
12. Chrousos G.P., Gold P.W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267:1244-1252

13. Chrousos G.P., McCarty R., Cizza G., Pacak K., Sternberg E., Gold P.W., Kvetnanski R. (Eds.) (1995) Stress: Mechanisms and Clinical Implications. Ann. New York Acad. Sci., Vol. 771, New York
14. L.E.M. van Zutphen, V. Baumans, A.C. Beynens: Principles of Laboratory Animals Science. ELSEVIER, 2001. Harvey, Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus Exercitationes, 1628
15. Γ. Γαλακτίδου, Διδάκτωρ Βιολογίας, Υπεύθυνη Τμήματος πειραματόζωων. «Θεαγένειου Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης»: Φυλές πειραματόζωων – χρήση, η κατοικία των πειραματόζωων, η διατροφή των πειραματόζωων και προγραμματισμός πειραμάτων με ζώα.
16. Α. Γαλάτος, Ν. Πράσιнос, Δ. Ραπτόπουλος, Χειρουργική Κλινική, Κτηνιατρικού τμήματος Αριστοτελείου Παν/μίου Θεσσαλονίκης.: Ανισθησία Πειραματόζωων και ευθανασία πειραματόζωων. Οστούν (1993) 4:203-211 και 483-489.
17. Ν.Γ. Κωστομητσόπουλος, Κτηνίατρος Γενική Δ/νση Κτηνιατρικής, Υπ. Γεωργίας: Εναλλακτικές μέθοδοι και σύγχρονες τάσεις στον πειραματισμό με την χρησιμοποίηση ζώων και σύγχρονες τάσεις στη διαχείριση εγκαταστάσεων με ζώα εργαστηρίου.(υπό δημοσίευση).
18. Ν.Γ. Κωστομητσόπουλος, Ι. Δοντά, Π.Ε. Καραγιαννάκος, Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής έρευνας Ιατρικής Σχολής Αθηνών.: Αναισθησιολογικά πρωτόκολλα στην βιοϊατρική έρευνα.(υπό δημοσίευση).
19. Χ.Δ. Σκόπα, Μ.Σ. Μαρσέλος.: ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ. Β Επαγγελματικό Λύκειο, (Αθήνα, 1979).
20. Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. Ann Surg 2002; 236:643–48
21. Grzegorz S. Litynski. Kurt Semm and the Fight against Skepticism: Endoscopic Hemostasis, Laparoscopic Appendectomy, and Semm's Impact on the laparoscopic Revolution. JSLS 1998,2: 309-313
22. Walker Reynolds, The first Laparoscopic Cholecystectomy, JSLS 2001,5: 89-94

23. Thompson GB, Grant CS, Van Heerden JA et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a casecontrol study of 100 patients. *Surgery* 1997, 122:1132-1136.
24. Imai T, Kikumori T, Ohiwa M et al. A case-controlled study of laparoscopic compared with open lateral adrenalectomy. *Am J Surg* 1999, 178:50-53.
25. Dudley NE, Harrison BJ. Comparison of open posterior versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 1999, 86:656-660.
26. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2004, 91:1259-1274.
27. Otto M, Nawrot I, Dzwonkowski J, Grzela T et al. 12th EAES Congress, Barcelona 2004.
28. Foxius A, Ramboux A, Lefebvre Y et al. Hazards of laparoscopic adrenalectomy for Conn's adenoma: when enthusiasm turns to tragedy. *Surg Endosc* 1999, 13:715-717.
29. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH et al. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch Surg* 2002, 137:948-951.
30. Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin N Amer* 2004, 84:755-774.
31. Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, Ippolito G et al. Longterm outcome following Laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J Surg* 2006, 30:893-898.
32. NIH State-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") NIH Consens State Sci Statements 2002, 19:1-25. Laparoscopic Adrenalectomy 235- 236 L.M. Brunt
33. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 1997;226:238-247
35. Prinz R. 1995 A comparison of laparoscopic and open adrenalectomies. *Arch Surg*. 130:489-494.
36. Naito S, Uozumi J, Ichimiya H, et al. 1994 Laparoscopic adrenalectomy: comparison with open adrenalectomy. *Eur Urol*. 26:253-257.

37. Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, Soper NJ, Quaserbarth MA, Moley JF. 1996 Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. *J Am Coll Surgeons*. 183:1–10
- Pertsemlidis D. 1995 Minimal-access *versus* open adrenalectomy. *Surg Endosc*. 9:384–386.
38. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. 1992 Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 327:1033.
39. Higashihara, E., Tanaka, Y., Horie, S., Aruga, S., Nutahara, K., Homma, Y., Minowada, S., Aso, Y.: A case report of laparoscopic adrenalectomy. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 83:1130, 1992
40. Gagner M, Lacroix A, Prinz RA, et al. 1993 Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. *Surgery*. 114:1120–1125.
41. Gagner M, Lacroix A, Bolte E, Pomp A. 1994 Laparoscopic adrenalectomy. The importance of a flank approach in the lateral decubitus position. *Surg Endosc*. 8:135–138.
42. Weisnagel J, Gagner M, Breton G, Pomp A, Pharand D, Lacroix A. 1996 Laparoscopic adrenalectomy. *The Endocrinologist*. 6:1–10.
43. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. 1997 Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg*. 226:238–247.
44. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, et al. 1997 Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia,
45. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. 1997 Propranolol therapy for ectopic β -adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *New Engl J Med*. 337:1429–1434.
46. Lacroix A. Therapeutic controversy: five-year experience with laparoscopic adrenalectomy at Hotel-Dieu in Montreal: endocrinologist's perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3043–3046.
47. Russell CF, Hamberger B, van Heerden JA, Ilstrup DM. Adrenalectomy: anterior or posterior approach? *Am J Surg* 1982;144:322–324.
48. Proye CAG, Huart JY, Cuvillier XD, Assez NML, Gambardella B, Carnaille BML. Safety of the posterior approach in adrenal surgery: experience in 105 cases. *Surgery (St. Louis)* 1993;114:1126–1131.

49. Brunt LM, Molmenti EP, Kerbl K, Soper NJ, Stone AM, Clayman RV. Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy: an experimental study. *Surg Laparosc Endosc* 1993;4:300–306.
50. Mercan S, Seven R, Ozarmagan S, Tezelaman S. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. *Surgery (St. Louis)* 1995;118:1071–1076.
51. Melby JC. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism and isolated hypoaldosteronism. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:977–995.
52. Young WF. Primary hyperaldosteronism: a common and curable form of hypertension. *Cardiol Rev* 1999;7:207–214.
53. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828–1834.
54. Young WF, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1990;65:96–110.
55. Constantinides VA, Christakis I, Touska P, Palazzo FF. Systematic review and meta-analysis of retroperitoneoscopic versus laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg*. 2012 Dec;99(12):1639–48. doi: 10.1002/bjs.8921. Epub 2012 Sep 28.
56. Mohammadi-Fallah MR, Mehdizadeh A, Badalzadeh A, Izadseresht B, Dadkhah N, Barbod A, Babaie M, Hamedanchi S. Comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in a prospective randomized study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013 Apr;23(4):362–6. doi: 10.1089/lap.2012.0301.
57. Nigri G, Rosman AS, Petrucciani N, Fancellu A, Pisano M, Zorcolo L, Ramacciato G, Melis M. Meta-analysis of trials comparing laparoscopic transperitoneal and retroperitoneal adrenalectomy. *Surgery*. 2013 Jan;153(1):111–9. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.042. Epub 2012 Aug 30.
58. Duh Q-Y, Siperstein AE, Clark OH, et al. Laparoscopic adrenalectomy: comparison of the lateral and posterior approaches. *Arch Surg* 1996;131:870–876.
59. Baba S, Miyajima A, Uchida A, Asanuma H, Miyakawa A, Murai M. A posterior lumbar approach for retroperitoneoscopic adrenalectomy: assessment of surgical efficacy. *Urology* 1997;50:19–24.

60. Bonjer HJ, Lange JF, Kazemier G, De Herder WW, Steyerberg EW, Bruining HA. Comparison of three techniques for laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 1997; 84:679–682.
61. Takeda M, Go H, Watanabe R, et al. Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for functioning adrenal tumors: comparison with conventional transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 1997;157:19–23.
62. Fernandez-Cruz L, Saenz A, Taura P, Benarroch G, Astudillo E, Sabater L. Retroperitoneal approach in laparoscopic adrenalectomy? Is it advantageous? *Surg Endosc* 1999;13:86–90.
63. Guazzoni G, Montorsi F, Bocciardi A, et al. Transperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for benign hyperfunctioning adrenal tumors: A comparative study. *J Urol* 1995;153:1597–1600.
64. Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning: is operation required? *JAMA* 1982;248: 701–704.
65. Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, Soper NJ, Quasebarth MA, Moley JF. Laparoscopic compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. *J Am Coll Surg* 1996;183:1–10.
66. MacGillivray DC, Shichman SJ, Ferrer FA, Malchoff CD. A comparison of laparoscopic vs open adrenalectomy. *Surg Endosc* 1996;10:987–990.
67. Jacobs JK, Goldstein RE, Geer RJ. Laparoscopic adrenalectomy: a new standard of care. *Ann Surg* 1997; 225:495– 502.
68. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a casecontrol study of 100 patients. *Surgery (St. Louis)* 1997; 122: 1132–1136.
69. Linos DA, Stylopoulos N, Boukis M, Souvatzoglou A, Raptis S, Papadimitriou J. Anterior, posterior, or laparoscopic approach for the management of adrenal diseases? *Am J Surg* 1997; 173:120–125.
70. Vargas HI, Kavoussi LR, Bartlett DL, et al. Laparoscopic adrenalectomy: a new standard of care. *Urology* 1997;49: 673–678.
71. Winfield HN, Hamilton BD, Bravo EL, Novick AC. Laparoscopic adrenalectomy: the preferred choice? A comparison to open adrenalectomy. *J Urol* 1998; 160: 325–329.

72. Imai T, Tanaka Y, Kikumori T, et al. Laparoscopic partial adrenalectomy. *Surg Endosc* 1999; 13:343–345.
73. Schell SR, Talamini MA, Udelsman R. Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: improved safety, morbidity, and cost effectiveness. *Surg Endosc* 1999; 13:30–34.
74. Dudley NE, Harrison BJ. Comparison of open posterior versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 1999; 86:656–660.
75. Gagner M, Lacroix A, Bolte E: Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Eng J Med* 1992, 327:100–106.
76. Bonjer HJ, Sorm V, Berendts FJ, *et al.*: Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy: lessons learned from 111 consecutive cases. *Ann Surg* 2000, 232:796–803.
77. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, *et al.*: Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg* 2002, 26:1043–1047.
78. Salomon L, Rabii R, Soulie M, *et al.*: Experience with retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Urol* 2001, 165:1871–1874.
79. Salomon L, Soulie M, Mouly P, *et al.*: Experience with retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in 115 procedures. *J Urol* 2001, 166:38–41.
80. Salomon L, Rabii R, Soulie M, *et al.*: Experience with retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Urol* 2001, 165:1871–1874
81. McEwen BS. (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 87:873-904
82. <http://panacea.med.uoa.gr/default.aspx>
83. 5. Calogero AE, Gallucci WT, Gold PW, et al (1988) Multiple regulatory feedback loops on hypothalamic CRH secretion. Potential clinical implications. *J Clin Invest* 82:767-74
84. 6. Valentino RJ, Foote SL, Aston-Jones G (1983) Corticotropin-releasing hormone activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus. *Brain Res* 270(2):363-7

85. 7. Kiss A, Aguilera G: Participation of α_1 -adrenergic receptors in the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing hormone during stress. *Neuroendocrinology* 56(2):153-60, 1992
86. 8. Calogero AE, Gallucci WT, Chrousos GP, et al (1988) Effect of the catecholamines upon rat hypothalamic corticotropin releasing hormone secretion in vitro. *J Clin Invest* 82:839-46
87. 9. Silverman A, Hou-Yu A, Chen WP (1989) Corticotropin-releasing factor synapses within the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Neuroendocrinology* 49(3):291-9.
88. 10. Aghajanian GK, Van der Maelen CP (1982) α_2 -Adrenoreceptor-mediated hyperpolarization of locus ceruleus neurons: Intracellular studies in vivo. *Science* 215:1394-6
89. 11. Calogero AE, Bagdy G, Szemeredi K, et al (1990) Mechanisms of serotonin agonist-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology* 126(4):1888-94.
90. 12. Fuller RW (1992) The involvement of serotonin in regulation of pituitary-adrenocortical function. *Front Neuroendocrinol* 13:250-70
91. 13. Calogero AE, Gallucci WT, Chrousos GP, et al (1988) Interaction between GABAergic neurotransmission and rat hypothalamic CRH in vitro. *Brain Res* 463:28-36.
92. Ilia J. Elenkov, www.endotext.com/ Chapter 28 - Neuroendocrine effects on immune system , Updated February 1, 2009
93. Dorn LD, Chrousos GP. (1993) The endocrinology of stress and stress system disorders in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 22(3):685-700.
94. Chrousos GP (1992) Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: the corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin N Am* 21:833-58
95. Peplinski GR, Norton JA. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds) *The adrenal glands*, 10th Ed. Stamford, CT:Appleton & Lange, 1997:723–760.
96. Grammatopoulos dk: insights into mechanisms of corticotropin-releasing hormone receptor signal transduction. *Br J Pharmacol* 2011.
97. Tsigos C, Chrousos GP: Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:451-466.

98. Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G., Stress, endocrine physiology and pathophysiology, www.endotext.com/ Chapter 8 (2012)
99. Στρες, εγκέφαλος και υγεία. Χρούσος Γ. Κοινωνία και υγεία IV, 2006, σελ: 31-33
100. Webster E.L., Lewis D.B., Torpy D.J., Zachman E.K., Rice K.C., Chrousos G.P. (1996) In Vivo and In Vitro Characterization of Antalarmin, a Nonpeptide Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Receptor Antagonist: Suppression of Pituitary ACTH Release and Peripheral Inflammation. *Endocrinology* 137:5747-5750.
101. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994;15: 74–9
102. Chrousos G.P. (1995) The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. *N. Engl. J. Med.* 332:1351-1362.
103. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. (1998) The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Humans. *Ann. Intern. Med.* 128:127-137.
104. Chrousos G.P. (1998) Stressors, Stress and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response: 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann. NY Acad. Sci.* 851:311-335.
105. Elenkov, I.J., Chrousos, G.P. (1999) Stress Hormones, Th1/Th2-patterns, Pro/Anti- Inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endo Metab.*, 10:359-368
106. Chrousos G.P., Torpy D., Gold P.W. (1998) Interactions between the hypothalamic-pituitary- adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. *Ann. Intern. Med.* 129:229-240
107. Chrousos G.P. (1998) Corticotropin-Releasing Hormone Induces Skin Mast Cell Degranulation and Increased Vascular Permeability, A Possible Explanation for Its Proinflammatory Effects. *Endocrinology* 139:403-413.
108. Chrousos G.P. (2000) The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: Neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Intern. J. Obesity*, 24:S50-S55f

109. Deborah Burton, Grainne Nicholson, George Hall . Endocrine and metabolic response to surgery Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 5 (2004).
110. Α. Ψαρρά: Κυτταροκίνες - Γενικά χαρακτηριστικά ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 1, ΙΑΝ.-ΑΠΡ. 2008, ΣΕΛ 15-17
111. http://www.brainsource.com/stress_&_health.htm
112. Cuthbertson DP. The influence of prolonged muscular rest on metabolism.
113. Cuthbertson DP. Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. Quart J Med 1932; 25:233–246.
114. Browne JSL, Schenker V, Stevenson JAF. Some metabolic aspects of damage and convalescence. J Clin Invest 1944; 23:932
115. Hume DM. The neuro-endocrine response to injury: present status of the problem. Ann Surg 1953; 138:548–557.
116. Egdahl RH. Pituitary-adrenal response following trauma to the isolated leg. Surgery 1959; 46:9–21.
117. Von Euler US, Franksson C, Hellstrom J. Adrenaline and nonadrenaline output in urine after unilateral and bilateral
118. Douglas W. Wilmore. From Cuthbertson to Fast-Track Surgery: 70 Years of Progress in Reducing Stress in Surgical Patients ANNALS OF SURGERY Vol. 236, No. 5, 643–648, 2002
119. Πετρόπουλος Α. Σ.: Χειρουργικές παθήσεις στα παιδιά. Το νερό και οι ηλεκτρολύτες σε νεογνά, βρέφη και παιδιά. 1^η έκδοση, Εκδόσεις Σιώκη, Θεσσαλονίκη 1997, 212-214, 269.
120. Schulze, S Humoral and neural mediators of the systematic response to surgery. Dan Med Bull, 1993 40(3):p 365-77
121. Larsen GL, Henson PM, Mediators of inflammation. An. Rev. Immunol, 1983. p 335-59.
122. Gann DS, MP Lilly The neuroendocrine response to multiple trauma. Word J. Surg, 1983 7(1):101-108.
123. Molina P.E. Neurobiology of the stress response: contribution of the sympathetic nervous system to the neuroimmune axis in traumatic injury. Shock, 2005; 24(1), p3-10.

124. Gordon ML. An evaluation of autonomic nervous impulses in the adrenal cortical response to trauma. *Endocrinology*, 1950, 47(5):p347-50.
125. A. Desborough JP. The stress response to surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109–17
126. Osamu Mikami, MD; Kumiko Fujise, MD; Sanae Matsumoto, MD; Koh Shingu, MD; Makoto Ashida, MD; Tadashi Matsuda, MD High Intra-abdominal Pressure Increases Plasma Catecholamine Concentrations During Pneumoperitoneum for Laparoscopic Procedures *Arch Surg.* 1998;133:39-43.
127. Wolf JS, Monk TG, McDougall EM, *et al.*: The extraperitoneal approach and subcutaneous emphysema are associated with greater absorption of carbon dioxide during laparoscopic renal surgery. *J Urol* 1995, 154:959–963
128. Milheiro A, Sousa FC, Manso EC, Leitão F, Metabolic response to cholecystectomy: open vs laparoscopic approach, *J Laparoendosc Surg* 1994 Oct;4(5):311-317.
129. Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc.* 2004 Jul;18(7):1022-8. Epub 2004 May 12. Review.
130. Donald RA, Perry EG, Wittert GA, Chapman M, Livesey JH, Ellis MJ, Evans MJ, Yandle T, Espiner EA, The plasma ACTH, AVP, CRH and catecholamines responses to conventional and laparoscopic cholecystectomy, *J Clin Endocrinol(Oxf)* 1993 Jun;38(6):609-615
131. Le Blanc-Louvry I, Coquerel A, Koning E, Maillot C, Ducrotte P, Operative stress response is reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus, *Dig Dis Sci* 2000 Sep;45(9):1703-1713
132. Ishibashi S, Takeuchi H, Fujii K, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S, Length of laparotomy incision and surgical stress assessed by serum IL-6 level, *Int.J.Care Injured*(2006) 37,247-251
133. Peng Li, Quan Xu, Zongzheng Ji, Ya Gao, Xiansheng Zhang, Yitao Duan, Zhengtuan Guo, Baijun Zheng, Xinkui Guo, Xuanlin Wu, Comparison of surgical stress between laparoscopic and open appendectomy in children, *J Ped.Surg.* Aug 2005 ;40(8):1279-1283

134. Crema E,Ribeiro EN,Hial AM, Alves Junior JT,Pastore R, Silva AA,
Evaluation of the response of cortisol,corticotropin and blood platelets kinetics
after laparoscopic and open cholecystectomy,Acta Cir Bras.2005 Sep-
Oct;20(5):364-370
135. Ortega AE,Peters JH, Incarbore R,Estrada L,Ehsan A,KwanY,Spencer
CJ,Moore-Jeffries E,Kucha K,Nicoloff JT , A prospective randomized
comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic
and open cholecystectomy,J Am Coll Surg. 1996 Sep;183(3):249-256)
136. Glaser F,Sannwald G,Buhr HJ and others , General stress response to
conventional and laparoscopic cholecystectomy,Ann.Surg., 1995,221:372-380
137. Maley K,Gallagher H,Barry M,and other, Physiological and metabolic
response to open and laparoscopic cholecystectomy, Br.J.Surg.,1992,79:1061-
1064
138. Karayiannakis AJ,Makri GG,Mantzioka A,Karousos D,Karatzas G, Systemic
stress response after laparoscopic or open cholecystectomy:a randomized
trial,Br J Surg. Apr ;84 (4):467-471.
139. Jakeways MS,Mitchell V,Hashim IA,Chadwick SJ,Shenkin A,Green CJ,Carli
F , Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic
cholecystectomy, Br J Surg. 1994 Jan;81 (1):127-131
140. Kai Luo,Jie –Shou Li and others, Operative stress response and energy
metabolism after laparoscopic cholecystectomy comared to open
surgery,World J Gastroenterology 2003;9(4):847-850
141. Milheiro A,Sousa FC,Manso EC,Leitão F, Metabolic response to
cholecystectomy:open vs laparoscopic approach, J Laparoendosc Surg 1994
Oct;4(5):311-317
142. Mansour A,Stiegman GV,Yamamoto M,Berguer R ,Neuroendocrine stress
response after minimally inavasive surgery in pigs, Surg Endosc.1992 ,6:294-
297.
143. Nakayama T, Imai S, Soma M, Izumi Y, Kanmatsuse K.
Compensatory adrenal growth and steroidogenesis after unilateral
adrenalectomy. Endocr J. 1993 Oct;40(5):523-7.
144. Bischoff P, Noldus J, Harksen J, Bause HW ,The necessity for perioperative
cortisol substitution. Spontaneous and stimulated ACTH and cortisol secretion

- during unilateral adrenalectomy for renal cell carcinoma. *Anaesthesist*. 1997 Apr;46(4):303-8.
145. Matsumoto ED, Margulis V, Tunc L, Taylor GD, Duchene D, Johnson DB, Pearle MS, Cadeddu JA. Cytokine response to surgical stress: comparison of pure laparoscopic, hand-assisted laparoscopic, and open nephrectomy. *J Endourol*. 2005 Nov;19(9):1140-5.
 146. Haque Z, Rahman M, Siddique MA, Roy RK, Chowdhury RA, Rahman MM, Rabbi MA. Metabolic and stress responses of the body to trauma: produced by the laparoscopic and open cholecystectomy. *Mymensingh Med J*. 2004 Jan;13(1):48-52.
 147. Nguyen NT, Goldman CD, Ho HS, Gosselin RC, Singh A, Wolfe BM. Systemic stress response after laparoscopic and open gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2002 May;194(5):557-66; discussion 566-7.
 148. Kristiansson M, Saraste L, Soop M, Sundqvist KG, Thörne A: Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999 Feb;43(2):146-52.
 149. Schauer PR, Sirinek KR. The laparoscopic approach reduces the endocrine response to elective cholecystectomy. *Am J Surg*. 1995 Feb;61(2):106-11.
 150. Length of laparotomy incision and surgical stress assessed by serum IL-6 level(Ishibashi S, Takeuchi H, Fujii K, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S)(*Int.J.Care Injured* (2006) 37,247-251)
 151. Chemow B., Alexander H.R., Smallridge R.C., et al.: Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch. Inter. Med.*, 1987, 147:1273-1278.
 152. Roy KK, Subbaiah M, Singla S, Kumar S, Sharma JB, Mitra DK. Role of serum interleukin-6 in comparing surgical stress after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy and non-descent vaginal hysterectomy for large uteri. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Mar;285(3):671-6. doi: 10.1007/s00404-011-2001-z. Epub 2011 Jul 26.
 153. Narita S, Tsuchiya N, Kumazawa T, Maita S, Numakura K, Obara T, Tsuruta H, Saito M, Inoue T, Horikawa Y, Satoh S, Habuchi T. Comparison of surgical stress in patients undergoing open versus laparoscopic radical prostatectomy

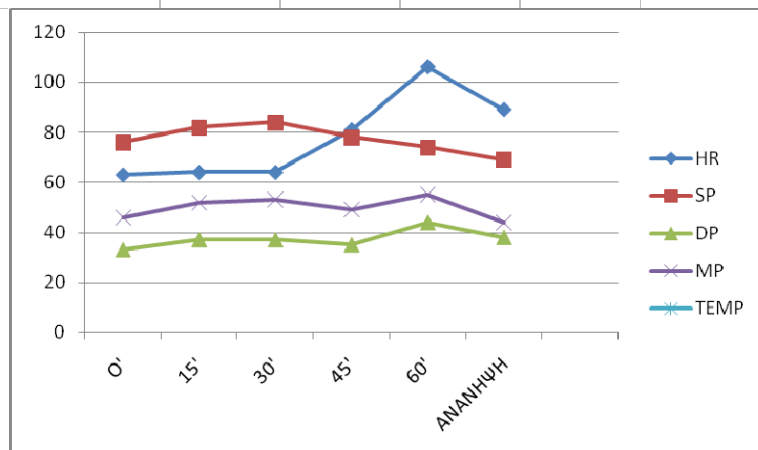
- by measuring perioperative serum cytokine levels. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013 Jan;23(1):33-7. doi: 10.1089/lap.2012.0348. Epub 2012 Dec 21.
154. Hsu AA, von Elten K, Chan D, Flynn T, Walker K, Barnhill J, Naun C, Pedersen AM, Ponaman M, Fredericks GJ, Crudo DF, Pinsker JE. Characterization of the cortisol stress response to sedation and anesthesia in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):E1830-5. doi: 10.1210/jc.2012-1499. Epub 2012 Aug 1
 155. Impellizzeri P, Simona A, Grasso M, Antonuccio P, Crisafi C, Scalfari G, Arena F, Salpietro C, Lima M, Romeo C. Surgical Stress after Open and Transumbilical Laparoscopic-Assisted Appendectomy in Children. *Eur J Pediatr Surg*. 2013 Feb 26. [Epub ahead of print]
 156. Saito Y, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Hanaoka J, Iwahashi S, Yamada S, Asanoma M. Regulatory T cells in the blood: a new marker of surgical stress. *Surg Today*. 2013 Jun;43(6):608-12. doi: 10.1007/s00595-013-0517-5. Epub 2013 Feb 15.
 157. Han HJ, Choi SB, Kim WB, Lee JS, Boo YJ, Song TJ, Suh SO, Choi SY. Surgical stress response and clinical outcomes of single port laparoscopic cholecystectomy: prospective nonrandomized study. *Am Surg*. 2012 Apr;78(4):485-91.
 158. Wang SZ, Chen Y, Lin HY, Chen LW. Comparison of surgical stress response to laparoscopic and open radical cystectomy. *World J Urol*. 2010 Aug;28(4):451-5. doi: 10.1007/s00345-010-0571-1. Epub 2010 Jun 8.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Αιμοδυναμικές μετρήσεις

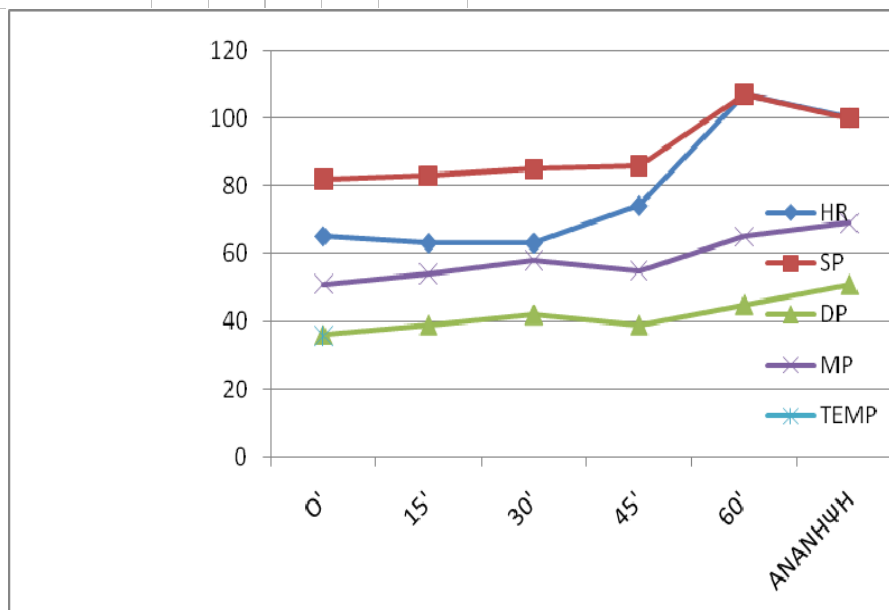
animal P1- Λαπαροσκοπικά

	HR	SP	DP	MP	TEMP
0'	63	76	33	46	
15'	64	82	37	52	
30'	64	84	37	53	
45'	81	78	35	49	
60'	106	74	44	55	
ΑΝΑΝΗΨΗ	89	69	38	44	



Διάγραμμα Νο. 1 – Διαγραμματική Απεικόνιση Μετρήσεων που Προκύπτουν για τις Αιμοδυναμικές Παραμέτρους στο πρώτο ζώο

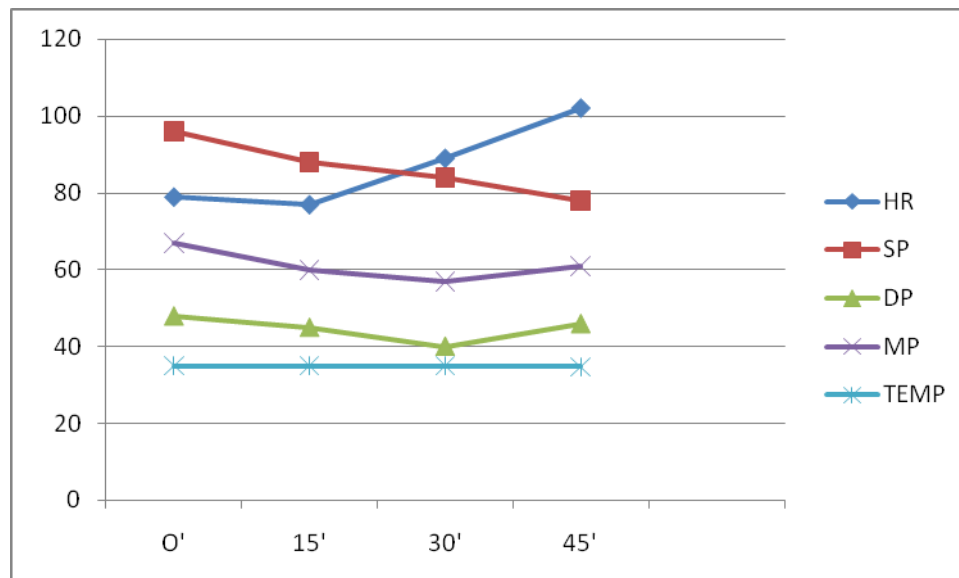
	HR	SP	DP	MP	TEMP
0'	65	82	36	51	35.7
15'	63	83	39	54	
30'	63	85	42	58	
45'	74	86	39	55	
60'	107	107	45	65	
ΑΝΑΝΗΨΗ	100	100	51	69	



Διάγραμμα Νο. 2 – Διαγραμματική Απεικόνιση Μετρήσεων που Προκύπτουν για τις Αιμοδυναμικές Παραμέτρους στο δεύτερο ζώο

animal P3-Λαπαροσκοπικά

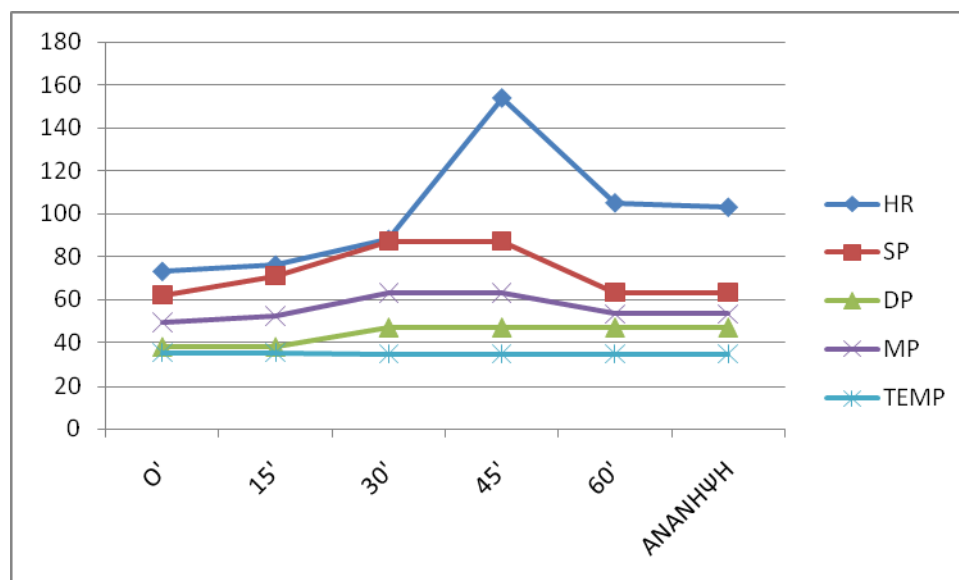
	HR	SP	DP	MP	TEMP
0'	79	96	48	67	35
15'	77	88	45	60	35
30'	89	84	40	57	35
45'	102	78	46	61	34.8



Διάγραμμα Νο. 3 – Διαγραμματική Απεικόνιση Μετρήσεων που Προκύπτουν για τις Αιμοδυναμικές Παραμέτρους στο τρίτο ζώο

animal P4

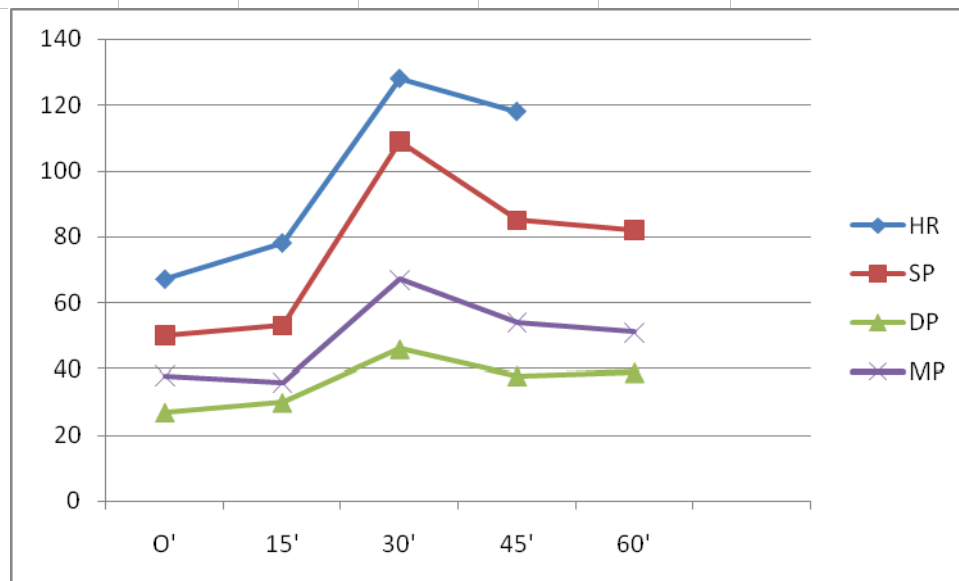
	HR	SP	DP	MP	TEMP
O'	73	62	38	49	35
15'	76	71	38	52	35
30'	88	87	47	63	34.5
45'	154	87	47	63	34.5
60'	105	63	47	53	34.5
ΑΝΑΝΗΨΗ	103	63	47	53	34.5



Διάγραμμα Νο. 4 – Διαγραμματική Απεικόνιση Μετρήσεων που Προκύπτουν για τις Αιμοδυναμικές Παραμέτρους στο τέταρτο ζώο

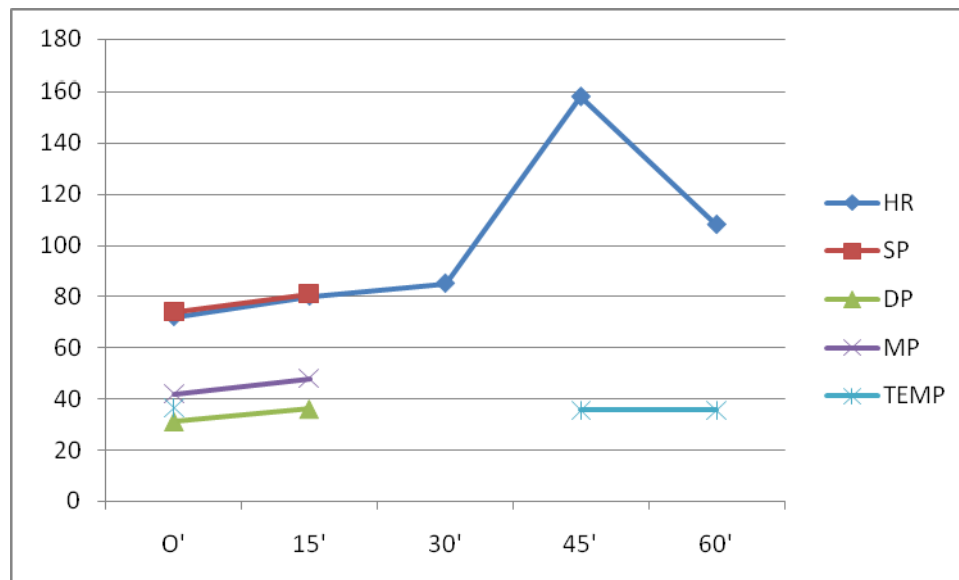
animal H lap

	HR	SP	DP	MP	TEMP
O'	67	50	27	38	
15'	78	53	30	36	
30'	128	109	46	67	
45'	118	85	38	54	
60'		82	39	51	



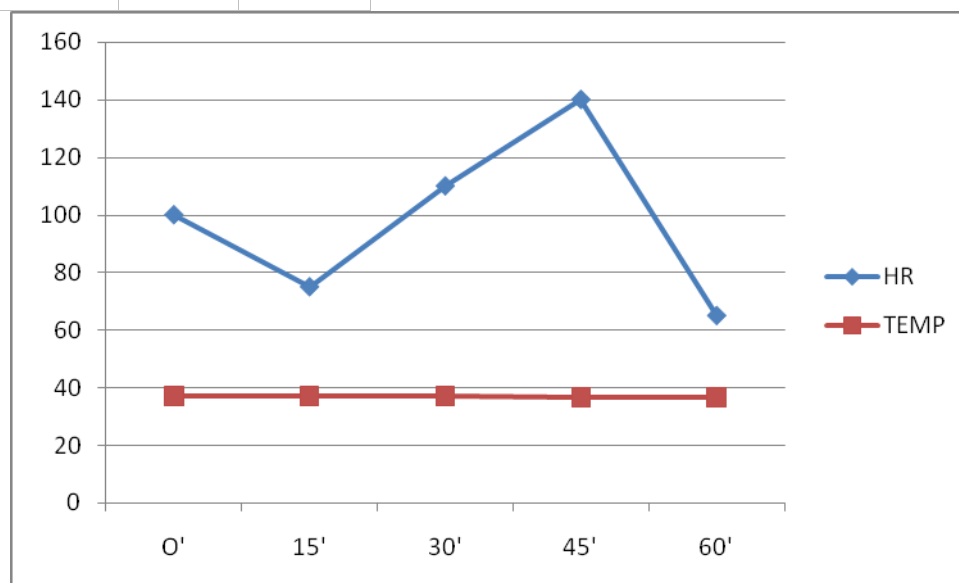
animal B

	HR	SP	DP	MP	TEMP
O'	72	74	31	42	36.6
15'	80	81	36	48	
30'	85				
45'	158				35.8
60'	108				35.8



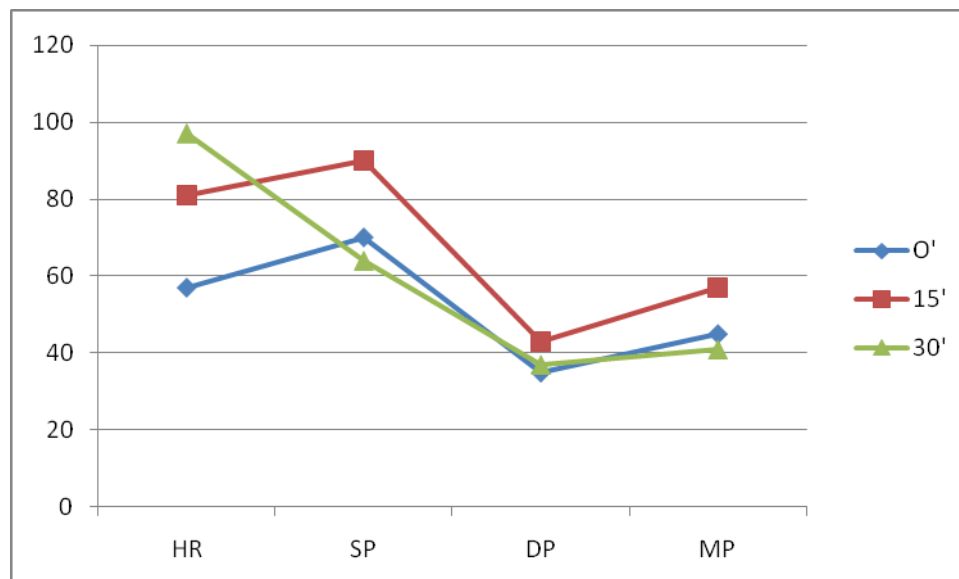
animal E

	HR	TEMP
O'	100	37
15'	75	37
30'	110	37
45'	140	36.5
60'	65	36.5



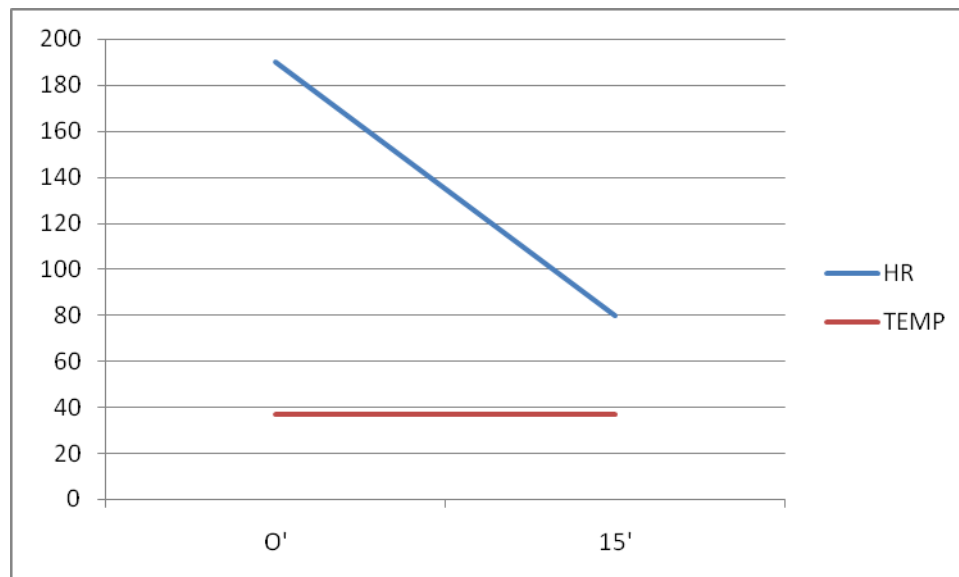
animal Z

	HR	SP	DP	MP
O'	57	70	35	45
15'	81	90	43	57
30'	97	64	37	41
45'	ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ ΑΓΓΕΙΟΥ- ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ			



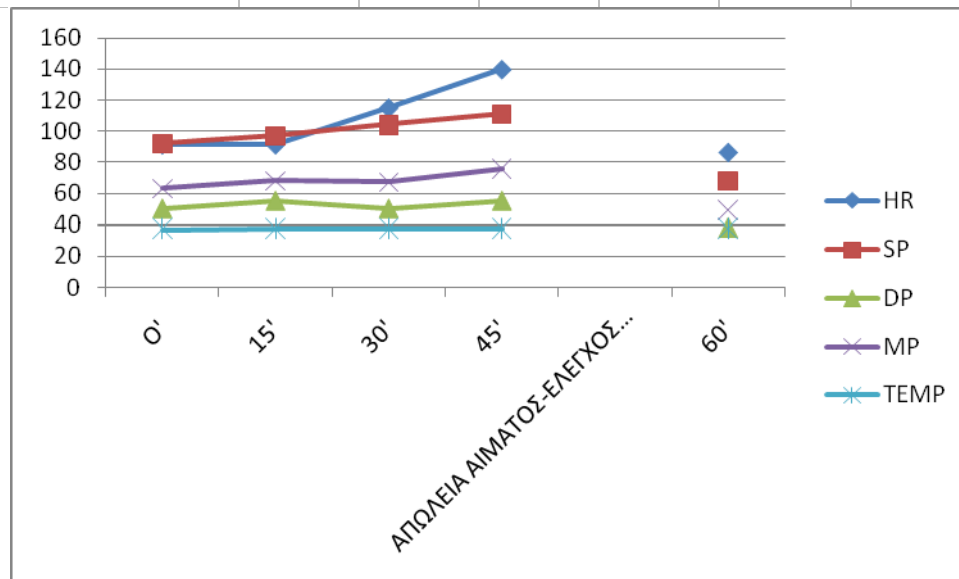
animal ΣΤ

	HR	TEMP
0'	190	36.9
15'	80	36.9
ΑΝΑΚΟΠΗ ΠΡΙΝ ΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ		



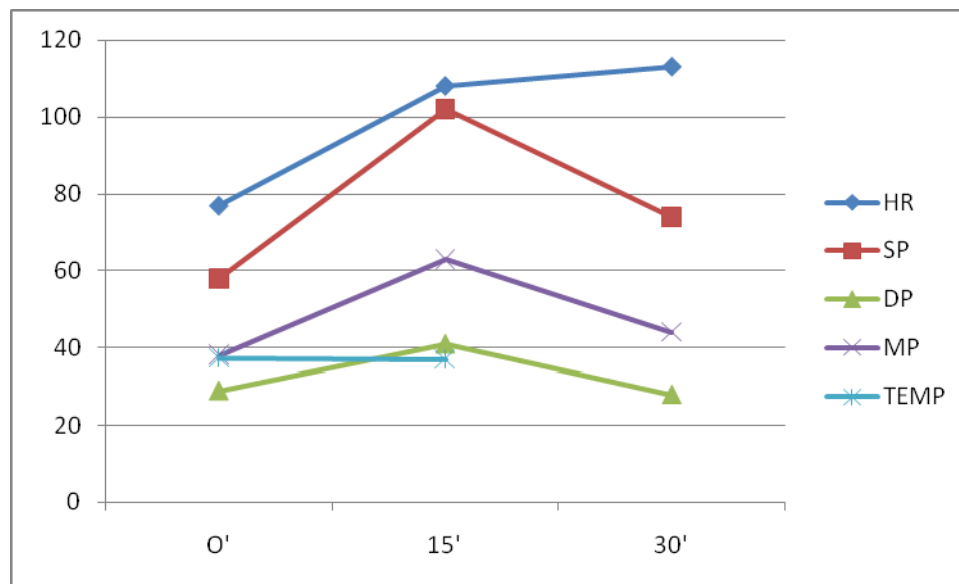
animal D

	HR	SP	DP	MP	TEMP
0'	91	92	50	63	37.1
15'	91	97	55	68	37.3
30'	115	104	50	67	37.4
45'	140	111	55	76	37.3
ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ- ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ 1 ΩΡΑ					
60'	86	68	38	49	37.3



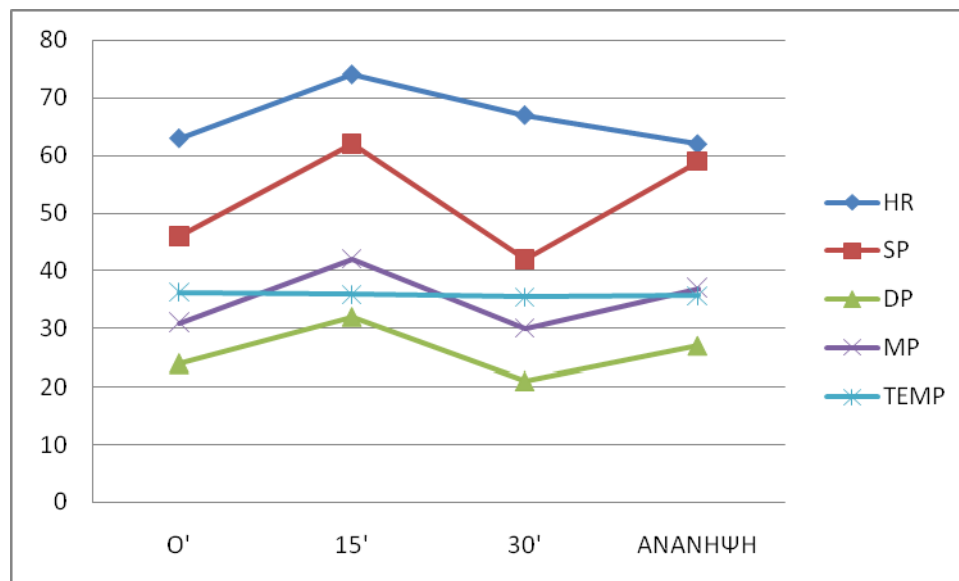
animal H (ανοιχτή επινεφριδεκτομή)

	HR	SP	DP	MP	TEMP
O'	77	58	29	38	37.2
15'	108	102	41	63	37
30'	113	74	28	44	



animal Z (ανοιχτή επινεφριδεκτομή)

	HR	SP	DP	MP	TEMP
0'	63	46	24	31	36.2
15'	74	62	32	42	35.8
30'	67	42	21	30	35.4
ΑΝΑΝΗΨΗ	62	59	27	37	35.6



ΑΝΟΙΧΤΗ ΕΠΙΝΕ- ΦΡΙΔΕΚΤΟΜΗ	HR	SP	DP	MP	TEMP
0'	77 63	58 46	29 24	38 31	37.2 36.2
15'	108 74	102 62	41 32	63 42	37 35.8
30'	113 67	74 42	28 21	44 30	35.6

- ΖΩΟ 1
- ΖΩΟ 2