

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΗΣ « Ν.Σ.ΧΡΗΣΤΕΑΣ »**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ Ι. ΝΙΚΗΤΕΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες
ανευρύσματος ανιούσης αορτής σε ασθενείς με
δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα**

ΡΕΖΑΡ ΝΤΕΒΕΓΙΑ

ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία Αίτησης : 30 Νοεμβρίου 2015

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Επιτροπής : 16 Ιουλίου 2015

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

κ. Περρέα Δέσποινα, Ομότιμη Καθηγήτρια Πειραματικής Παθοβιοχημείας, ΕΚΠΑ

κ. Αγγουράς Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, ΕΚΠΑ

κ. Ηλιόπουλος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής

Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης ΕΚΠΑ.

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

κ. Αγγουράς Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, ΕΚΠΑ,

Ημερομηνία ορισμού θέματος : 23 Ιανουαρίου 2017

Ημερομηνία Πρώτης Έκθεσης Προόδου: 14 Νοεμβρίου 2017

Ημερομηνία Δεύτερης Έκθεσης Προόδου: 31 Ιουλίου 2018

Ημερομηνία Τρίτης Έκθεσης Προόδου: 29 Ιανουαρίου 2019

Ημερομηνία Κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής : 7 Φεβρουαρίου 2019

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Ομότιμη Καθηγήτρια Περρέα Δέσποινα
- Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγουράς Δημήτριος
- Επίκουρος Καθηγητής Ηλιόπουλος Δημήτριος
- Καθηγητής Νικητέας Νικόλαος
- Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Σιγάλα Φραντζέσκα
- Αναπληρωτής Καθηγητής Φίλης Κωνσταντίνος
- Αναπληρωτής Καθηγητής Λάζαρης Ανδρέας

-

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ

<< η έγκρισης της Διδακτορικής Διατριβής ,υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών , δεν υποδηλεί αποδοχήν των γνώμων του συγγραφέως >>

(Νόμος 5343/32 ,άρθρο 202, παρ. 2 και Ν 1268/82, άρθρο 50, παρ.8)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής αποτελεί σκληρή αλλά συγχρόνως εξόχως δημιουργική εμπειρία. Όλη αυτή η προσωπική προσπάθεια είχε ως σημαντικό σύμμαχο την υποστήριξη και βοήθεια αρκετών ανθρώπων, στους οποίους θέλω να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον επιβλέποντα Καθηγητή Δημήτριο Αγγουρά για την παρότρυνσή του να ασχοληθώ με ένα ιδιαίτερο και άκρως ενδιαφέρον αντικείμενο και την πολύτιμη βοήθειά του σε όλες τις φάσεις της παρούσας διατριβής.

Ακολούθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Δρ. Δημήτριο Σοκόλη, Ερευνητή της Ακαδημίας Αθηνών, στο Εργαστήριο του οποίου εκπονήθηκε η παρούσα διδακτορική διατριβή. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω το Δρ. Ελευθέριο Κρίθαρη για τη συμμετοχή του στα πειράματα και τη συμβολή του στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων της διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επ. Καθηγητή Δημήτριο Ηλιόπουλο για την ενθάρρυνσή του κατά τη διάρκεια της διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που είναι πάντα δίπλα μου και με στηρίζει πνευματικά σε όλη την πορεία της διδακτορικής μου διατριβής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	-7-
	ABSTRACT.....	-9-
1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	-11-
	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	-13-
2.	ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΩΝ ΑΝΙΟΥΣΑΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ.....	-14-
2.1.	Ο Ρόλος της Εμβιομηχανικής στην Αξιολόγηση του Προφίλ Κινδύνου στους Ασθενείς με Ανεύρυσμα Ανιούσας Αορτής.....	-14-
2.2.	Φυσιολογία της Αορτής.....	-17-
2.2.1.	Μηχανικές Ιδιότητες της Αορτής.....	-17-
2.2.2.	Αποθηκευτική Ικανότητα.....	-19-
2.2.3.	Αρτηριακός Παλμός.....	-19-
2.2.4.	Ανακλώμενα Κύματα.....	-19-
2.2.5.	Συστολική Υπέρταση.....	-19-
2.2.6.	Λειτουργία της Αριστερής Κοιλίας.....	-19-
2.2.6.	Στεφανιαία Κυκλοφορία.....	-21-
2.3.	Ιστολογική Δομή της Φυσιολογικής Ανιούσας Αορτής.....	-23-
2.4.	Μηχανικές Ιδιότητες των Συστατικών της Αορτής.....	-25-
2.4.1.	Ελαστίνη.....	-25-
2.4.2.	Κολλαγόνο.....	-25-
2.4.3.	Λεία Μυϊκά Κύτταρα.....	-25-
2.4.4.	Βλεννοπολυσακχαρίτες.....	-26-
2.5.	Αναδιαμόρφωση (Remodeling) του Τοιχώματος της Ανιούσας Αορτής με την Ηλικία και τη Νόσο.....	-27-
2.5.1.	Η Επίδραση της Γήρανσης.....	-27-
2.5.2.	Η Επίδραση της Ανευρυσματικής Νόσου.....	-27-
2.5.3.	Δίπτυχη Αορτική Βαλβίδα.....	-29-
2.5.4.	Ασθένειες Συνδετικού Ιστού.....	-30-
2.6.	Μηχανικές Ιδιότητες της Ανιούσας Θωρακικής Αορτής.....	-32-
2.6.1.	Αορτική Διάμετρος ως Προγνωστικός Δείκτης της Μηχανικής Ακεραιότητας του Αορτικού Τοιχώματος.....	-32-
2.6.2.	Γραμμικός Ελαστικός Νόμος (Νόμος του Hooke).....	-33-
2.6.3.	Μέτρηση των Μηχανικών Ιδιοτήτων του Αορτικού Τοιχώματος.....	-34-
2.6.4.	Περιορισμοί των In Vitro Πειραμάτων.....	-36-
2.6.5.	Πειραματικά Δεδομένα και Σχετιζόμενοι Εμβιομηχανικοί Δείκτες.....	-38-
2.6.6.	Ανάλυση Δεδομένων Τάσης-Παραμόρφωσης.....	-39-
2.6.6.1.	Μέτρο Ελαστικότητας (Δυσκαμψία).....	-40-
2.6.6.2.	Ανισοτροπία – Διαφοροποίηση των Μηχανικών Ιδιοτήτων ως προς τον Άξονα Φόρτισης.....	-41-
2.6.6.3.	Τάση Αστοχίας (Αντοχή).....	-42-
2.7.	Εμβιομηχανικός Χαρακτηρισμός των Ανευρυσμάτων Ανιούσας Θωρακικής Αορτής.....	-43-
2.8.	Διαχωρισμός της Ανιούσας Αορτής.....	-45-
2.9.	Μη-Επεμβατικές In Vivo Μέθοδοι Αξιολόγησης των Μηχανικών Ιδιοτήτων της Αορτής.....	-47-
2.9.1.	Ηχοκαρδιογραφία.....	-47-
2.9.2.	Αξονική και Μαγνητική Αγγειογραφία.....	-48-

2.9.3.	Μεταφραστικές Θεωρήσεις.....	-49-
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	
3.	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	-52-
3.1.	Τύπος Αορτικών Ιστών και Λήψη τους.....	-52-
3.2.	Προετοιμασία Δειγμάτων.....	-53-
3.3.	Καθορισμός Παραμένουσων Παραμορφώσεων.....	-56-
3.4.	Μηχανική Δοκιμασία Μονοαξονικού Εφελκυσμού.....	-57-
3.5.	Ιστολογία.....	-59-
3.6.	Στατιστική Ανάλυση.....	-60-
4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	-61-
4.1.	Χαρακτηριστικά Ασθενών και Αριθμός Αορτικών Δειγμάτων.....	-61-
4.2.	Παραμένουσες Παραμορφώσεις.....	-63-
4.2.1.	Σύγκριση Αποτελεσμάτων από Ανευρύσματα Ανιούσας Θωρακικής Αορτής Ασθενών με Δίπτυχη και Τρίπτυχη Αορτική Βαλβίδα και από Μη-Ανευρυσματικές Αορτές.....	-63-
4.2.2.	Σύγκριση Αποτελεσμάτων μεταξύ Τεταρτημορίων και Διευθύνσεων.....	-65-
4.3.	Ιδιότητες Αστοχίας των Επιμέρους Χιτώνων και του Συνολικού Τοιχώματος.....	-66-
4.3.1.	Σύγκριση Αποτελεσμάτων από Ανευρύσματα Ανιούσας Θωρακικής Αορτής Ασθενών με Δίπτυχη και Τρίπτυχη Αορτική Βαλβίδα και από Μη-Ανευρυσματικές Αορτές.....	-66-
4.3.2.	Σύγκριση Αποτελεσμάτων μεταξύ Χιτώνων, Τεταρτημορίων και Διευθύνσεων.....	-68-
4.4.	Συσχετίσεις.....	-74-
4.4.1.	Συσχετίσεις των Ιδιοτήτων Αστοχίας με το Πάχος.....	-74-
4.4.2.	Συσχετίσεις των Ιδιοτήτων Αστοχίας μεταξύ τους και με την Ηλικία... ..	-74-
4.4.3.	Συσχετίσεις των Παραμένουσων Παραμορφώσεων με τις Ιδιότητες Αστοχίας, το Πάχος και την Ηλικία.....	-74-
4.4.4.	Συσχετίσεις των Ιδιοτήτων Αστοχίας και των Παραμένουσων Παραμορφώσεων με την Αορτική Διάμετρο.....	-75-
4.5.	Επιδράσεις του Τύπου Δίπτυχης Αορτικής Βαλβίδας, της Βαλβιδικής Δυσλειτουργίας και των Κλινικών Χαρακτηριστικών.....	-86-
4.5.1.	Επίδραση του Τύπου Δίπτυχης Αορτικής Βαλβίδας.....	-86-
4.5.2.	Διαφορές στις Ιδιότητες Αστοχίας μεταξύ Ανευρυσμάτων με Δίπτυχη και Τρίπτυχη Αορτική Βαλβίδα: Επίδραση της Βαλβιδικής Δυσλειτουργίας και των Κλινικών Χαρακτηριστικών.....	-87-
4.5.3.	Επίδραση των Κλινικών Χαρακτηριστικών – Βαλβιδική Δυσλειτουργία, Ανεύρυσμα Ρίζας, Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία, Κάπνισμα – στις Ιδιότητες Αστοχίας.....	-93-
4.5.3.1.	Βαλβιδική Δυσλειτουργία.....	-93-
4.5.3.2.	Ανεύρυσμα Αορτικής Ρίζας.....	-94-
4.5.3.3.	Υπέρταση.....	-94-
4.5.3.4.	Υπερλιπιδαιμία.....	-94-
4.5.4.5.	Κάπνισμα.....	-94-
4.6.	Ιστολογία.....	-96-
4.6.1.	Περιεκτικότητα σε Ελαστίνη και Κολλαγόνο, και Πάχος Τοιχώματος.....	-96-
4.6.2.	Σύγκριση Ιστολογικών Αποτελεσμάτων με Προηγούμενες Μελέτες... ..	-97-
4.6.3.	Επεξήγηση Ιδιοτήτων Αστοχίας από Περιεκτικότητες σε Ελαστίνη και Κολλαγόνο.....	-97-
5.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	-102-
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	-109-

Επαγγελματικό βιογραφικό

Πανεπιστημιακές σπουδές:

1980-1985 Γιατρική Σχολή - “Κρατικό Πανεπιστήμιο Τιράνων”.

10/07/1985 Τίτλος σπουδών: “Γενικός Ιατρός”.

Μεταπτυχιακές σπουδές:

1985-1990 Ειδικότητα στη χειρουργική θώρακα - “Κρατικό Ίδρυμα Παθήσεων του Θώρακα” Τίρανα.

1992-1993 Ειδικότητα στο Τμήμα Χειρουργικής Θώρακα του Νοσοκομείου “Marie L`Annelongue”, Παρίσι.

1995-1996 Ειδικότητα στο Τμήμα Καρδιοχειρουργικής στο Γενικό Νοσοκομείο “Γεώργιος Παπανικολάου”, Θεσσαλονίκη.

1996 Αναγνώριση πτυχίου ιατρικών σπουδών από τον ΔΙΚΑΤΣΑ.

1997-1999 Ειδικότητα στο Τμήμα Καρδιοχειρουργικής στο Γενικό Νοσοκομείο “Ευαγγελισμός”, Αθήνα.

1999 Τίτλος ιατρικής ειδικότητας: “Χειρουργικής Θώρακος”.

Προϋπηρεσία:

1990-1995 Χειρουργός θώρακα και μετέπειτα διευθυντής τμήματος χειρουργικής θώρακα στο “Κρατικό Ίδρυμα Παθήσεων του Θώρακα Τιράνων”.

1993-1995 Λέκτορας στη Ιατρική Σχολή του Κρατικού Πανεπιστημίου Τιράνων.

1999-2002 Καρδιοχειρουργός στο Τμήμα Καρδιοχειρουργικής του “Ιατρικού Κέντρου Αθηνών”.

2002-2003 Καρδιοχειρουργός στο Τμήμα Καρδιοχειρουργικής του Γενικού Νοσοκομείου “Metropolitan”, Αθήνα.

2003-2013 Καρδιοχειρουργός και υποδιευθυντής στο Τμήμα Καρδιοχειρουργικής του “Ιατρικού Κέντρου Αθηνών”.

2013-τώρα Διευθυντής στο Τμήμα Καρδιοχειρουργικής του Νοσοκομείου “Hygeia” Τιράνων και συνεργάτης καρδιοχειρουργός στο Νοσοκομείο “Υγεία” Αθήνα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Προηγούμενες μελέτες δεν έχουν εξετάσει τη συμμετοχή του έσω, μέσου και έξω χιτώνα στην παροχή μηχανικής αντοχής στο τοίχωμα των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής σε σύγκριση με τις μη-ανευρυσματικές αορτές. Στην παρούσα διατριβή γίνεται σύγκριση των μηχανικών ιδιοτήτων του συνολικού τοιχώματος και των χιτώνων του μεταξύ των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής και των μη-ανευρυσματικών αορών, με σαφή εξέταση των επιπτώσεων της μορφολογίας της αορτικής βαλβίδας, ήτοι της δίπτυχης έναντι της τρίπτυχης αορτικής βαλβίδας, και του τεταρτημορίου της αορτής.

Μέθοδοι: Ολόκληρο το ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής λαμβανόταν από ασθενείς που υποβάλλονταν σε επιλεκτική αντικατάστασή του με μόσχευμα, ενώ η μη-ανευρυσματική αορτή λαμβανόταν κατά τη νεκροψία από άτομα ίδιας ηλικίας. Τα δείγματα κόβονταν σε ένα ζευγάρι λωρίδων ιστού με περιφερειακό (κάθετα στη ροή του αίματος) και επιμήκη προσανατολισμό (παράλληλα στη ροή του αίματος) ανά τεταρτημόριο για το συνολικό τοίχωμα και τους τρεις χιτώνες του (που διαχωρίζονταν με χρήση ανατομικών εργαλείων), γεγονός που επέτρεπε την εξέταση του αορτικού τοιχώματος ως σύνθετη (ανομοιογενή) δομή αποτελούμενη από πολλούς χιτώνες. Ο αορτικός ιστός (τόσο το συνολικό τοίχωμα όσο και οι διαχωρισμένοι χιτώνες του) υποβλήθηκε στο πείραμα του μονοαξονικού εφελκυσμού για τον προσδιορισμό των ιδιοτήτων αστοχίας και σε ιστολογική εξέταση για την ποσοτικοποίηση της περιεκτικότητας σε ελαστίνη και κολλαγόνο, καθώς επίσης και για την επιβεβαίωση της ακρίβειας του διαχωρισμού των χιτώνων.

Αποτελέσματα: Σε σύγκριση με τις μη-ανευρυσματικές αορτές, η περιεκτικότητα σε ελαστίνη ήταν μειωμένη στον έσω και μέσο χιτώνα και στο συνολικό τοίχωμα των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο του μέσου χιτώνα ήταν μειωμένη στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, ενώ στον έσω και έξω χιτώνα ήταν

αυξημένη και στο συνολικό τοίχωμα παρέμενε αμετάβλητη. Δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές στην περιεκτικότητα σε κολλαγόνο μεταξύ των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και των μη-ανευρυσματικών αορτών. Η παραμόρφωση αστοχίας (δηλαδή η εκτασιμότητα) του συνολικού τοιχώματος και των χιτώνων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις μη-ανευρυσματικές αορτές και στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα απ' ό,τι στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, εύρημα που δεν επεξηγείται από τις μεταβολές στα ποσοστά ελαστίνης και κολλαγόνου που μετρήθηκαν. Η τάση αστοχίας (δηλαδή η αντοχή) του συνολικού τοιχώματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα έναντι των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, σε αναλογία με την τάση αστοχίας του μέσου χιτώνα. Η τάση και η παραμόρφωση αστοχίας σχετίζονταν αντιστρόφως με τη ηλικία στις περισσότερες ομάδες ατόμων, στους περισσότερους χιτώνες καθώς και στο συνολικό τοίχωμα, ενώ η παραμόρφωση αστοχίας σχετιζόταν ευθέως με την παραμένουσα παραμόρφωση (δηλαδή τους δομικούς δεσμούς μεταξύ των χιτώνων).

Συμπεράσματα: Δεν βρέθηκε μηχανική ευπάθεια στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, επιβεβαιώνοντας τις τρέχουσες συντηρητικές κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στη διαχείριση της δίπτυχης αορτοπάθειας. Ωστόσο, βρέθηκε εξασθένηση και αυξημένη ευαισθησία σε ασθενείς με βαλβιδική ανεπάρκεια, ανεύρυσμα αορτικής ρίζας, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία. Επιπροσθέτως, η γήρανση οδήγησε σε αυξημένη ευαισθησία του τοιχώματος στην έναρξη του αορτικού διαχωρισμού ή και σε πλήρη ρήξη του σε αμφότερες τις κατηγορίες ασθενών.

ABSTRACT

Background: Previous studies have not examined the participation of the intimal, medial, and adventitial layers in providing mechanical strength to the ascending thoracic aortic aneurysm wall compared to the non-aneurysmal aorta. In the present dissertation, a comparison is made of the mechanical properties of the intact wall and its layers among ascending thoracic aortic aneurysms and non-aneurysmal aortas, with explicit consideration of the effects of aortic valve morphology, i.e. bicuspid vs. tricuspid aortic valve, and aortic quadrant.

Methods: Whole ascending thoracic aortic aneurysms were taken from patients undergoing elective repair, while non-aneurysmal aortas were taken from age-matched autopsy subjects. The specimens were cut into a couple of tissue strips with circumferential (i.e. perpendicular to blood flow) and longitudinal orientation (parallel to blood flow) per quadrant for the intact wall and its three layers (manually dissected with anatomical instruments), permitting examination of the aortic wall as a composite (non-homogeneous) structure comprising multiple layers. The aortic tissue (both the intact wall and its separated layers) was submitted to uniaxial tensile-testing for the determination of failure properties and to histology for the quantification of the elastin and collagen contents, as well as for the substantiation of the correctness of layer separation.

Results: Compared with the non-aneurysmal aortas, elastin content was decreased in the intimal and medial layers, and in the intact wall of ascending thoracic aortic aneurysms from patients with bicuspid and tricuspid aortic valves. Collagen content was decreased in the medial layer of ascending thoracic aortic aneurysms with tricuspid aortic valve, but increased in the intimal and adventitial layers, remaining invariant in the intact wall. No differences in collagen content were observed between ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid aortic valve and non-aneurysmal aortas. The intact wall and layer-specific failure stretches (i.e. the tissue extensibilities) were significantly greater in the non-aneurysmal aortas and ascending thoracic aortic aneurysms from patients with bicuspid aortic valve than in ascending thoracic aortic aneurysms from patients with tricuspid aortic valve, a finding unaccounted for by the elastin and collagen content changes measured. The intact wall failure stress (i.e. the tissue strength) was significantly greater in ascending thoracic aortic aneurysms from patients with bicuspid aortic valve than in ascending thoracic aortic aneurysms from patients with tricuspid aortic valve, in analogy with medial failure stress. Failure stress and failure stretch associated inversely with age in most subject groups, layers, and intact wall, but failure stretch correlated directly with residual stretch (i.e. the structural bonds between the layers).

Conclusions: No mechanical vulnerability was found in ascending thoracic aortic aneurysms from patients with bicuspid aortic valve, corroborating current conservative guidelines regarding the management of bicuspid aortopathy. However, weakening and added vulnerability was found in patients with valvular deficiency, aortic root aneurysm, hypertension, and hyperlipidemia. Furthermore, aging led to increased susceptibility of the aortic wall to dissection initiation and/or full rupture in both patient classes.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα αποτελεί την πιο συχνή συγγενή καρδιοπάθεια καθώς συναντάται στο 1,3% του γενικού πληθυσμού (Verma and Siu, 2014). Συχνά, η πάθηση αυτή συνδέεται με κάποιο βαθμό διάταση της εγγύς αορτής που ονομάζεται δίπτυχη αορτοπάθεια και της οποίας η ιδανική στρατηγική διαχείριση εξακολουθεί να αναζητείται. Τα αυξημένα ποσοστά ρήξης και διαχωρισμού της αορτής – το τελευταίο φερόμενο ως περίπου οκτώ φορές υψηλότερο σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό (Michelena et al., 2011) – μαζί με αναφορές για γενετικές ή αναπτυξιακές ανωμαλίες σχετιζόμενες με τη δίπτυχη αορτική βαλβίδα, όπως επιβαρυμένη ακεραιότητα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας παρόμοια μ' αυτή που εμφανίζεται στο σύνδρομο Marfan (Nataatmadja et al., 2003), οδήγησαν κατά το κοντινό παρελθόν σε συστάσεις για επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση, όμοια με εκείνη που εφαρμόζεται σε συνδρομικές αορτοπάθειες. Από την άλλη, η απόλυτη συχνότητα καταστροφικών επιπλοκών στην αορτή ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα είναι αρκετά χαμηλή – 0,03-0,1% ανά ασθενή και έτος (Michelena et al., 2011, Tzemos et al., 2008; Kim et al., 2016) και ένα αυξανόμενο πλήθος στοιχείων υποδεικνύει ότι η παρουσία δίπτυχης αορτικής βαλβίδας αυτή καθ' εαυτήν δεν έχει σημαντικό αντίκτυπο στον κίνδυνο οξέως διαχωρισμού ή ρήξης ή στη μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών (Tzemos et al., 2008; Girdauskas et al., 2014; Kim et al., 2016). Επομένως, εν τη απουσία βαλβιδικής δυσλειτουργίας και συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου, οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μέγιστη αορτική διάμετρο μεγαλύτερη των 5,5 cm ως το όριο για την προληπτική αορτική αντικατάσταση τόσο σε ασθενείς με τρίπτυχη όσο και σε εκείνους με δίπτυχη αορτική βαλβίδα (Hiratzka et al., 2014). Αυτή η ασυνέπεια στις κατευθυντήριες οδηγίες επισημαίνει σε κάποιο βαθμό την ανεπάρκεια της μέγιστης διαμέτρου να ενεργεί ως ο μοναδικός δείκτης καταλληλότητας για προληπτική επέμβαση. Η ικανότητα επιλογής ασθενών μπορεί να βελτιωθεί μέσω της λεπτομερούς κατανόησης των μηχανικών ιδιοτήτων των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα έναντι εκείνων με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα και των φυσιολογικών αορτών, δεδομένου ότι ο διαχωρισμός και η ρήξη του αορτικού τοιχώματος επέρχονται ως αποτέλεσμα μηχανικής αστοχίας (Martufi et al., 2016).

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα διαφοροποιούνται σημαντικά τόσο ως προς τη μικροδομή του κολλαγόνου και της ελαστίνης

του αορτικού τοιχώματος (Phillippi et al., 2014) όσο και σε βιολογικούς δείκτες, π.χ. στην τοπική έκφραση πρωτεασών (Ikonomidis et al., 2007), γεγονός που υποδηλώνει διακριτούς μηχανισμούς αναδιάταξης (remodeling) του αορτικού ιστού κατά την ανάπτυξη του ανευρύσματος και κατά συνέπεια διαφορετικές εμβιομηχανικές ιδιότητες μεταξύ ασθενών με διαφορετικούς τύπους αορτικής βαλβίδας. Προηγούμενες εργασίες έχουν δείξει ότι η εμβιομηχανική συμπεριφορά του τοιχώματος των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής μεταβάλλεται σημαντικά μεταξύ των ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, αν και τα αποτελέσματα δεν έχουν υπάρξει πάντα συνεπή (Okamoto et al., 2003; Choudhury et al., 2009; Duprey et al., 2010; Pichamuthu et al., 2013; Pham et al., 2013; Forsell et al., 2014) και μόνο λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τις διαφορές μεταξύ των ιδιοτήτων των επιμέρους χιτώνων του αορτικού τοιχώματος (Sokolis et al., 2012a; Pasta et al., 2012). Παραταύτα, εξαιτίας της δομικής ανομοιογένειας της αορτής, οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του συνολικού τοιχώματος καθορίζονται από εκείνες των επιμέρους χιτώνων και από τις παραμένουσες παραμορφώσεις που προσδένουν τους χιτώνες στο συνολικό τοίχωμα. Μεταβολές σε οποιαδήποτε ιδιότητα ενός χιτώνα μπορούν να επιφέρουν αλλαγές σε αυτές του συνολικού τοιχώματος και επομένως ο προσδιορισμός τους στα διαφορετικά τεταρτημόρια της αορτής ενδεχομένως να έχει σημαίνουσα σημασία για τη μελέτη των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής, στα οποία ο διαχωρισμός ή η ρήξη εκκινούν με διάρρηξη των εσωτερικών στοιβάδων του τοιχώματος στο έξω πλάγιο τοίχωμα της αορτής (Robicsek and Thubrikar, 1994).

Ως εκ τούτου, ο βασικός στόχος της παρούσας διατριβής ήταν να ποσοτικοποιηθεί η συνεισφορά των επιμέρους χιτώνων στις ιδιότητες ρήξης του συνολικού τοιχώματος της ανευρυσματικής και μη (φυσιολογικής) ανιούσας θωρακικής αορτής, χρησιμοποιώντας την ιστολογία για επιβεβαίωση των μηχανικών αποτελεσμάτων. Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα ταξινομήθηκαν ως προς (α) τον τύπο αορτικής βαλβίδας – δίπτυχη έναντι τρίπτυχης, (β) το τεταρτημόριο της αορτής – πρόσθιο έναντι δεξιού πλάγιου έναντι οπίσθιου έναντι αριστερού πλάγιου, (γ) τον τύπο δίπτυχης αορτικής βαλβίδας – τύπος 1RL έναντι τύπου 1RN που ήταν διαθέσιμοι στους ασθενείς που εξετάστηκαν, (δ) τη βαλβιδική δυσλειτουργία – ανεπάρκεια έναντι στένωσης έναντι καμίας δυσλειτουργίας, (ε) τη συνύπαρξη ανευρύσματος αορτικής ρίζας και (στ) τα λοιπά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών – υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα. Τέλος, προσδιορίστηκε η επίδραση των παραμενουσών παραμορφώσεων, ήτοι των δομικών δεσμών μεταξύ των χιτώνων, στην αντοχή και εκτασιμότητα του συνολικού τοιχώματος.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΩΝ ΑΝΙΟΥΣΑΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

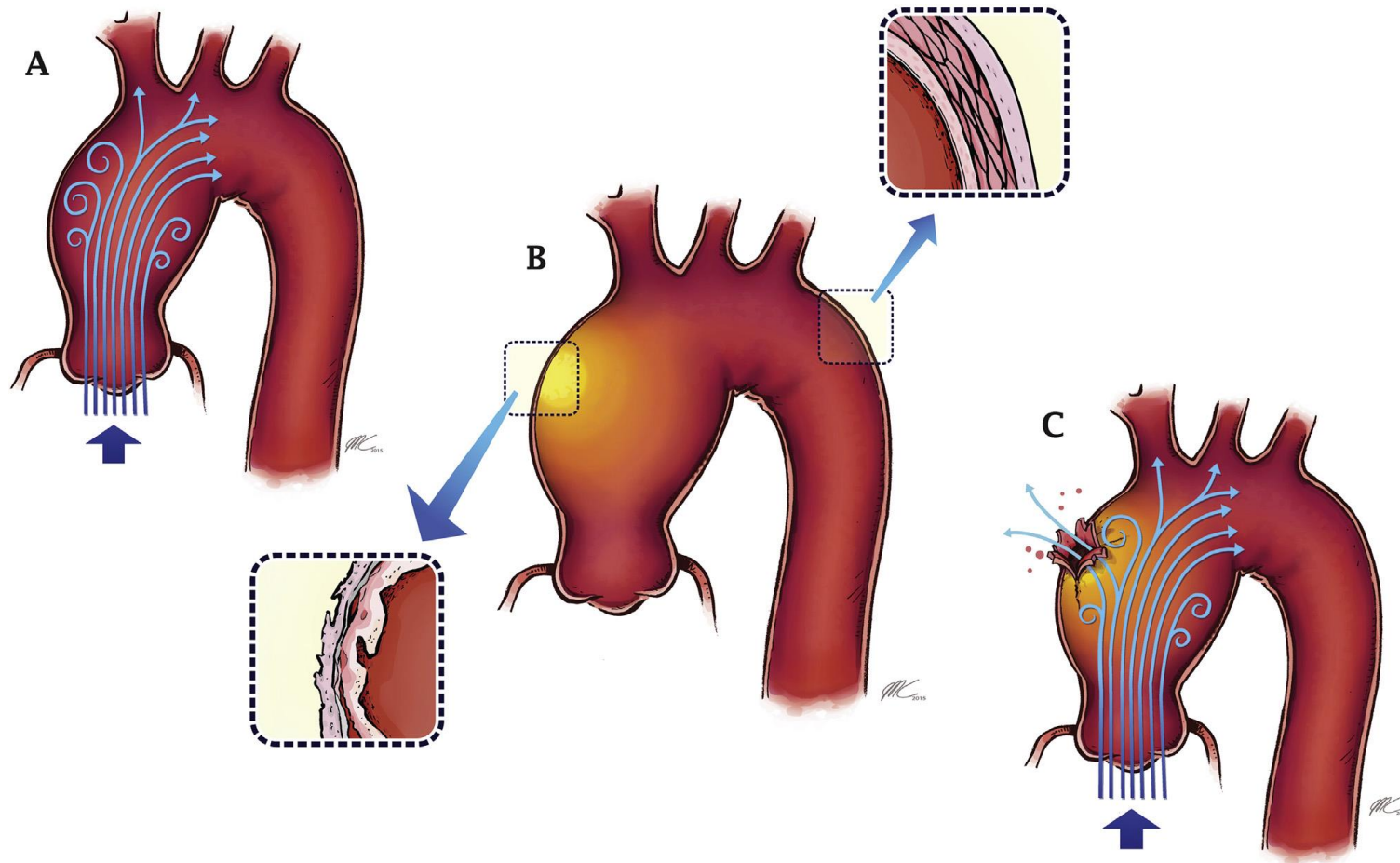
2.1. Ο Ρόλος της Εμβιομηχανικής στην Αξιολόγηση του Προφίλ Κινδύνου στους Ασθενείς με Ανεύρυσμα Ανιούσας Αορτής

Τα ανευρύσματα θωρακικής αορτής έχουν συχνότητα περίπου 10,4 ανά 100000 άτομα ανά έτος (Clouse et al., 1998). Είναι συνήθως ασυμπτωματικά έως ότου υποστούν διαχωρισμό ή ρήξη με καταστροφικές συνέπειες, ήτοι αιμορραγία, επιπωματισμό και θάνατο. Για τους ασθενείς που έχουν την τύχη να φτάσουν στο νοσοκομείο μετά το διαχωρισμό ή τη ρήξη, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα είναι θλιβερή (41%) (Johansson et al., 1995). Η μη-επιλεκτική αντικατάσταση της ανιούσας θωρακικής αορτής παρουσιάζει χειρουργική θνησιμότητα της τάξης του 15%-24%, ενώ η επιλεκτική αντικατάσταση είναι πολύ ασφαλέστερη με εκτιμώμενη χειρουργική θνητότητα της τάξης του 3,4% (Rampoldi et al., 2007; Williams et al., 2012). Δεν αποτελεί επομένως έκπληξη ότι ο αριθμός των προφυλακτικών αντικαταστάσεων της ανιούσας θωρακικής αορτής έχει αυξηθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία, ενώ αναμένεται ότι θα συνεχίσει να αυξάνεται λόγω της αύξησης του προδόκιμου του πληθυσμού και της προόδου στις απεικονιστικές μεθόδους (Elefteriades and Farkas, 2010).

Περίπου το 60% των ανευρυσμάτων θωρακικής αορτής περιλαμβάνουν την αορτική ρίζα ή/και την ανιούσα αορτή (Isselbacher, 2005; Kouchoukos and Dougenis, 1997). Η επιλεκτική εκτομή της αορτής και η αντικατάστασή της από συνθετικό μόσχευμα συνιστάται όταν η μέγιστη διάμετρος της ανιούσας αορτής βρίσκεται στα επίπεδα των 4,2 με 5,5 cm, ανάλογα με την αιτιολογία και την ανάγκη για ταυτόχρονη επέμβαση στην καρδιά (Bonow, 2008; Hiratzka et al., 2010; Kuzmik et al., 2012; Boodhwani et al., 2014). Το εν λόγω μέγεθος της αορτικής διαμέτρου έχει προκύψει από επιδημιολογικές μελέτες που έχουν καταδείξει απότομη αύξηση των ποσοστών των επιπλοκών σε διαμέτρους μεγαλύτερες των 6 cm, με την ετήσια πιθανότητα ρήξης και διαχωρισμού να είναι περίπου 4% (Elefteriades, 2002; Coady et al., 1997). Η υποκείμενη εμβιομηχανική αρχή είναι ο νόμος του Laplace, ο οποίος ορίζει ότι η μηχανική τάση που αναπτύσσεται στο αορτικό τοίχωμα λόγω των αιμοδυναμικών φορτίων (πίεση του αίματος) αυξάνεται ευθέως με τη διάμετρο του αγγείου. Η θεώρηση αυτή είναι ωστόσο πολύ απλουστευτική και ουσιαστικά αγνοεί την αναδιαμόρφωση (remodeling) της μικροδομής του αορτικού τοιχώματος που επέρχεται με τη νόσο (Erbel and Eggebrecht, 2006;

Fedak et al., 2003; Loeys et al., 2006). Στην πράξη, ο διαχωρισμός των ανευρυσμάτων θωρακικής αορτής συμβαίνει συχνά σε διαμέτρους μικρότερες του χειρουργικού ορίου των 5,5 cm, γεγονός που υποδεικνύει ότι το μέγεθος από μόνο του δεν είναι ενδεικτικό της μηχανικής αντοχής του αορτικού τοιχώματος (Booher and Eagle, 2011; Pape et al., 2007; Parish et al., 2009). Πρόσφατες μελέτες έχουν μάλιστα προτείνει ότι η επιβολή ορίων στην αορτική διάμετρο πιθανόν να συνιστά μια υπερβολικά επιθετική προσέγγιση που μπορεί να βάζει άσκοπα μερικούς ασθενείς σε κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών (Nishimura et al., 2014; Etz et al., 2012; Verma et al., 2013). Η κατανόηση της εμβιομηχανικής των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής είναι βαρύνουσας σημασίας όχι μόνο για την καλύτερη διαστρωμάτωση των ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, αλλά και για την αποσαφήνιση της μηχανο-βιολογίας (mechanobiology) της θανάσιμης αυτής νόσου (Humphrey et al., 2015).

Ουσιαστικά, η αιτία διαχωρισμού ή ρήξης των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής είναι μια μηχανική βλάβη του τοιχώματος του αγγείου, που παρατηρείται όταν οι τοπικές τοιχωματικές τάσεις υπερβαίνουν την αντοχή του τοιχώματος (Εικ. 1). Η εμβιομηχανική μελέτη του αορτικού ιστού επιτρέπει την κατανόηση των μηχανικών ιδιοτήτων, κάνοντας χρήση των ίδιων μεθόδων που επιτρέπουν την κατανόηση των μηχανικών ιδιοτήτων των υλικών που κατασκευάζονται από τον άνθρωπο. Στις επόμενες παραγράφους του γενικού μέρους της παρούσας διατριβής περιγράφονται: (α) η φυσιολογική λειτουργία της ανιούσας αορτής ως συνάρτηση των μηχανικών της ιδιοτήτων, (β) τα δομικά συστατικά του τοιχώματος της ανιούσας αορτής και (γ) οι αλλαγές που συμβαίνουν σε αυτά κατά την εξέλιξη της ανευρυσματικής νόσου, (δ) οι αρχές της εμβιομηχανικής που υπεισέρχονται στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες χειρουργικής αντιμετώπισης και (ε) οι πειραματικές μέθοδοι που εφαρμόζονται για τη μελέτη των μηχανικών ιδιοτήτων του ιστού. Ακολούθως, επανεξετάζεται (στ) ο βαθμός κατανόησης (state-of-the-art) των μικροδομικών και μηχανικών ιδιοτήτων του τοιχώματος των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής και (ζ) οι επί του παρόντος διαθέσιμες εκτιμήσεις των *in vivo* μηχανικών ιδιοτήτων τους. Επί τη βάση των ανωτέρω όσο και μελλοντικών ευρημάτων, αναμένεται να διαφωτιστεί η μηχανική συμπεριφορά του φυσιολογικού και του ανευρυσματικού τοιχώματος, γεγονός που μπορεί να προσφέρει ένα ασφαλέστερο πλαίσιο επιλογής ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, απ' ό,τι επιτυγχάνεται σήμερα λαμβάνοντας υπόψη αποκλειστικά το μέγεθος της αορτής και μόνο.

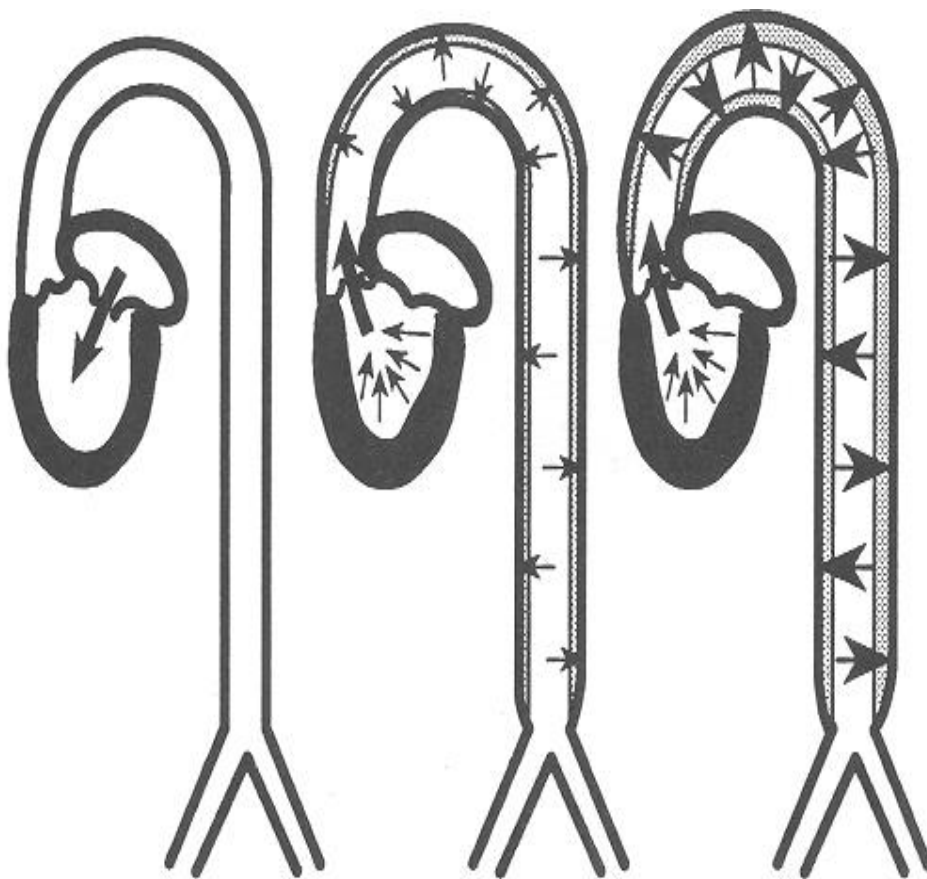


Εικ. 1. Σχηματική αναπαράσταση των γεγονότων που οδηγούν στο σχηματισμό ανευρύσματος ανιούσας θωρακικής αορτής και την καταστροφική ρήξη του. (A) Ανακύκλωση και διαταραχές της αιματικής ροής δημιουργούν περιοχές χαμηλών και περιοδικά μεταβαλλόμενων διατμητικών τάσεων, που μπορούν να προκαλέσουν εκφυλισμό του τοιχώματος και περαιτέρω διάταση της ανιούσας αορτής. (B) Αλλαγές στο εμβιομηχανικό περιβάλλον επιφέρουν αυξημένες τάσεις στο αορτικό τοίχωμα, που με τη σειρά τους μπορούν να προκαλέσουν ιστολογικές αλλαγές και εξασθένιση του τοιχώματος. (C) Η ρήξη επέρχεται όταν οι τάσεις που αναπτύσσονται στο αορτικό τοίχωμα υπερβαίνουν την αντοχή του. Η εικόνα έχει ληφθεί από τη δημοσίευση των Martufi et al. (2015).

2.2. Φυσιολογία της Αορτής

2.2.1. Μηχανικές Ιδιότητες της Αορτής

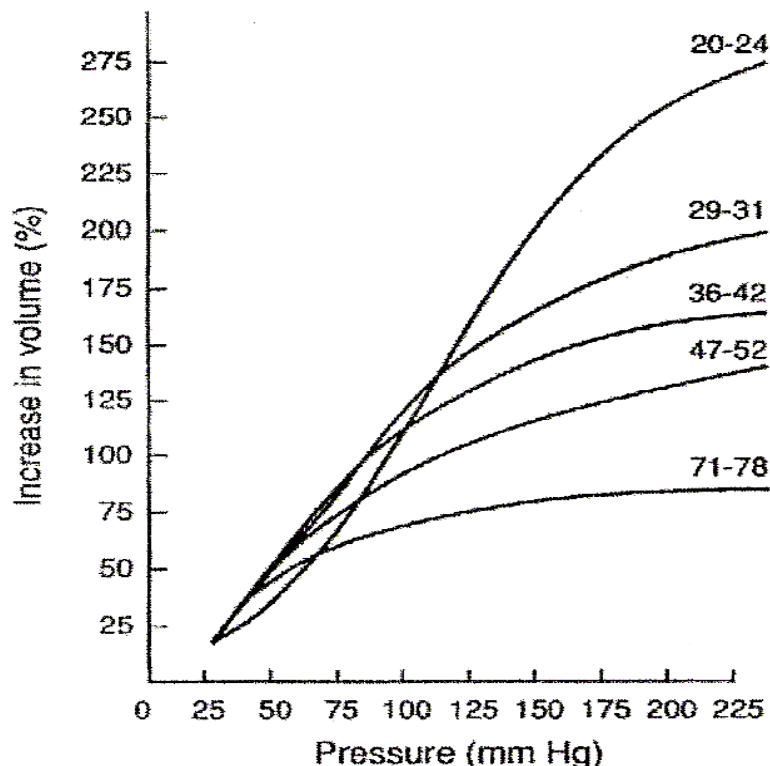
Η αορτή δεν αποτελεί έναν απλό αγωγό μεταφοράς του αίματος στους ιστούς του σώματος, αλλά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής συμπεριφοράς σε ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα (Boudoulas and Wooley, 1996). Η αορτή διαστέλλεται κατά τη διάρκεια της συστολής της αριστερής κοιλίας, ενώ επαναφέρεται στις αρχικές της διαστάσεις κατά τη διάρκεια της διαστολής. Ο βαθμός διαστολής της αορτής εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του αορτικού τοιχώματος, καθώς επίσης και από τα αιμοδυναμικά φορτία όπως η αορτική πίεση (Hallock and Benson, 1937) – βλ. Εικ. 2.



Εικ. 2. Η διάταση της αορτής σχετίζεται με τις μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματός της. Το σχήμα έχει ληφθεί από το βιβλίο των Boudoulas et al. (1996).

Είναι όμως γνωστό ότι τα διάφορα τμήματα της αορτής δε διαστέλλονται κατά τον αυτό βαθμό, χαρακτηριστικό που οφείλεται στο γεγονός ότι οι ελαστικές ιδιότητες της αορτής μεταβάλλονται στις διάφορες ανατομικές θέσεις του αγγείου – βλ. (Sokolis, 2007; Sokolis et al., 2008) και τις βιβλιογραφικές αναφορές που παραπέμπονται εκεί.

Σε νεαρά άτομα η σχέση μεταξύ της πίεσης και του όγκου της αορτής είναι γραμμική για το μεγαλύτερο εύρος των πιέσεων που φυσιολογικά απαντάται μέσα στο αγγείο. Σε κάθε σημείο του διαγράμματος πίεσης-όγκου, ο λόγος μεταβολής της αορτικής πίεσης ως προς τη μεταβολή του αορτικού όγκου dP/dV παριστά το μέτρο ελαστικότητας. Σε άτομα νεαρής ηλικίας ο δείκτης αυτός είναι σταθερός και μειώνεται μόνο στις χαμηλές και στις υψηλές πιέσεις. Το διάγραμμα της σχέσης πίεσης-όγκου απεικονίζει τις ελαστικές ιδιότητες της αορτής. Όπως φαίνεται στην Εικ. 3, οι ελαστικές ιδιότητες των τοιχωμάτων της αορτής μεταβάλλονται σε συνάρτηση με την ηλικία. Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται αύξηση του μέτρου ελαστικότητας, δηλαδή η ίδια αορτική πίεση προκαλεί μικρότερες αλλαγές στον όγκο της αορτής.



Εικ. 3. Σχέση όγκου-πίεσης της αορτής ατόμων από διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, όπως φανερώνεται από τους αριθμούς στα δεξιά των καμπυλών. Το σχήμα έχει ληφθεί από το βιβλίο των Boudoulas et al. (1996).

2.2.2. Αποθηκευτική Ικανότητα

Κατά τη διάρκεια της συστολικής φάσης της καρδιακής λειτουργίας, η αριστερή κοιλία εξωθεί ταχύτατα τον όγκο παλμού και η αορτή διαστέλλεται (ιδιαίτερα η ανιούσα αορτή που είναι το πιο εύκαμπτο τμήμα της), φιλοξενώντας κατά αυτό τον τρόπο ένα μεγάλο μέρος του όγκου παλμού που δεν προλαβαίνει να προωθηθεί προς την περιφέρεια. Κατά τη διάρκεια της διαστολικής φάσης, η ενδοαορτική πίεση μειώνεται και η αορτή επανέρχεται στις φυσιολογικές της διαστάσεις προωθώντας το αίμα προς τα περιφερειακά αγγεία. Η ιδιότητα αυτή της αορτής (και κυρίως του ανιόντος τμήματός της) να αποτελεί έναν προθάλαμο αποθήκευσης του αίματος πριν αυτό προωθηθεί στην περιφέρεια διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της πίεσης και της ροής του αίματος στη διάρκεια της διαστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου. Είναι ευνόητο ότι η αποθηκευτική ιδιότητα της αορτής σχετίζεται άμεσα με τα μηχανικά χαρακτηριστικά του αορτικού τοιχώματος και εμφανίζεται μειωμένη σε παθολογικές καταστάσεις καθώς και σε ηλικιωμένα άτομα.

2.2.3. Αρτηριακός Παλμός

Η εξώθηση αίματος από την αριστερή κοιλία κατά τη διάρκεια της συστολής παράγει τον αρτηριακό παλμό, ο οποίος γίνεται αντιληπτός ως κυματομορφή πίεσης και ροής. Ο αρτηριακός παλμός μεταδίδεται μέσα στο αορτικό δένδρο με ταχύτητα η οποία ονομάζεται ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος και η οποία εξαρτάται από τις ελαστικές ιδιότητες των τοιχωμάτων του αορτικού δένδρου (O'Rourke, 1967; Haynes et al., 1986; Farrar et al., 1978;1984). Δεδομένου ότι τα μηχανικά χαρακτηριστικά των αρτηριακών τοιχωμάτων μεταβάλλονται ανάλογα με την τοπογραφική τους θέση, είναι ευνόητο να επηρεάζεται ανάλογα και η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος. Αύξηση της δυσκαμψίας του αορτικού τοιχώματος προκαλεί αύξηση της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος, ενώ μείωση του μέτρου ελαστικότητας επιφέρει μείωση της ταχύτητας αυτής.

2.2.4. Ανακλώμενα Κύματα

Το κύμα πίεσης ή ροής ανακλάται σε κάποιο βαθμό όταν προσεγγίζει μία ασυνέχεια στο αρτηριακό σύστημα. Πιθανά σημεία ανάκλασης συμπεριλαμβάνουν τους διχασμούς της αορτής και των κλάδων της, περιοχές που παρουσιάζουν μεταβολές στις ελαστικές τους ιδιότητες, καθώς και τα αρτηρίδια (Milnor, 1990; Nichols and O'Rourke, 1990). Η παρουσία των ανακλώμενων κυμάτων στο αορτικό δένδρο διασφαλίζεται από τις εξής παρατηρήσεις:

- 1) Η μορφολογία των κυμάτων πίεσης και ροής στην ανιούσα αορτή παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις.
- 2) Κατά τη διάρκεια της εξώθησης του αίματος από την κοιλία, η αορτική πίεση συνεχίζει να αυξάνεται ενώ η ροή μειώνεται.
- 3) Μεγάλα δευτερεύοντα κύματα πίεσης γίνονται αντιληπτά κατά τη διάρκεια της διαστολικής φάσης, όταν η αορτική βαλβίδα είναι κλειστή και η ροή του αίματος μηδενίζεται.
- 4) Το εύρος του παλμού πίεσης αυξάνεται μεταφερόμενο προς την περιφέρεια.

Αξιοσημείωτη επίσης είναι η παρουσία δευτερευόντων ανακλάσεων. Τα εν λόγω κύματα ανακλώνται για δεύτερη φορά στο άνω μέρος του σώματος, ταξιδεύουν μέσα στην αορτή για άλλη μια φορά, δημιουργώντας έτσι μία κατάσταση συντονισμού, η οποία σχετίζεται στενά με την υπόθεση Windkessel.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα ανακλώμενα κύματα επιστρέφουν στην ανιούσα αορτή κατά τα αρχικά στάδια της διαστολής, προκαλώντας το σχηματισμό του διαστολικού κύματος. Ανακλώμενα κύματα τα οποία επανέρχονται στην αορτική βαλβίδα στην αρχή της διαστολικής φάσης διευκολύνουν τη στεφανιαία ροή. Όταν αυξάνεται η δομική δυσκαμψία του αορτικού τοιχώματος παράλληλα με ταυτόχρονη αύξηση της ταχύτητας της παλμικής ροής, τα ανακλώμενα κύματα από την περιφέρεια επιστρέφουν νωρίτερα στην αορτική βαλβίδα, συγχωνεύονται με το συστολικό τμήμα του παλμικού κύματος προκαλώντας αύξηση της συστολικής πίεσης, ένα μικρό μέγιστο αργά κατά τη διάρκεια της συστολής και εξαφάνιση του διαστολικού κύματος (Εικ. 4). Το φαινόμενο αυτό μεγιστοποιείται κυρίως στα βραχύσωμα άτομα στα οποία η απόσταση καρδιάς-περιφέρειας είναι μικρή με αποτέλεσμα τα ανακλώμενα κύματα να καταφθάνουν στην αορτική βαλβίδα στα αρχικά στάδια της συστολής.

2.2.5. Συστολική Υπέρταση

Σε κάθε χρονική στιγμή, η διαφορική πίεση είναι συνάρτηση του όγκου εξώθησης και του μέτρου ελαστικότητας της αορτής. Αύξηση του μέτρου ελαστικότητας, δηλαδή της δομικής δυσκαμψίας, οδηγεί σε αύξηση της αορτικής συστολικής πίεσης, σε μείωση της αορτικής διαστολικής πίεσης και άρα σε αύξηση της διαφορικής πίεσης. Στις περιπτώσεις στις οποίες το έργο της καρδιάς, ο παλμικός ρυθμός και οι ολικές περιφερειακές αντιστάσεις παραμένουν σταθερές, η αύξηση του αορτικού όγκου οδηγεί σε αυξημένο έργο της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, η ροή του αίματος στη στεφανιαία κυκλοφορία μειώνεται, επειδή η διαστολική

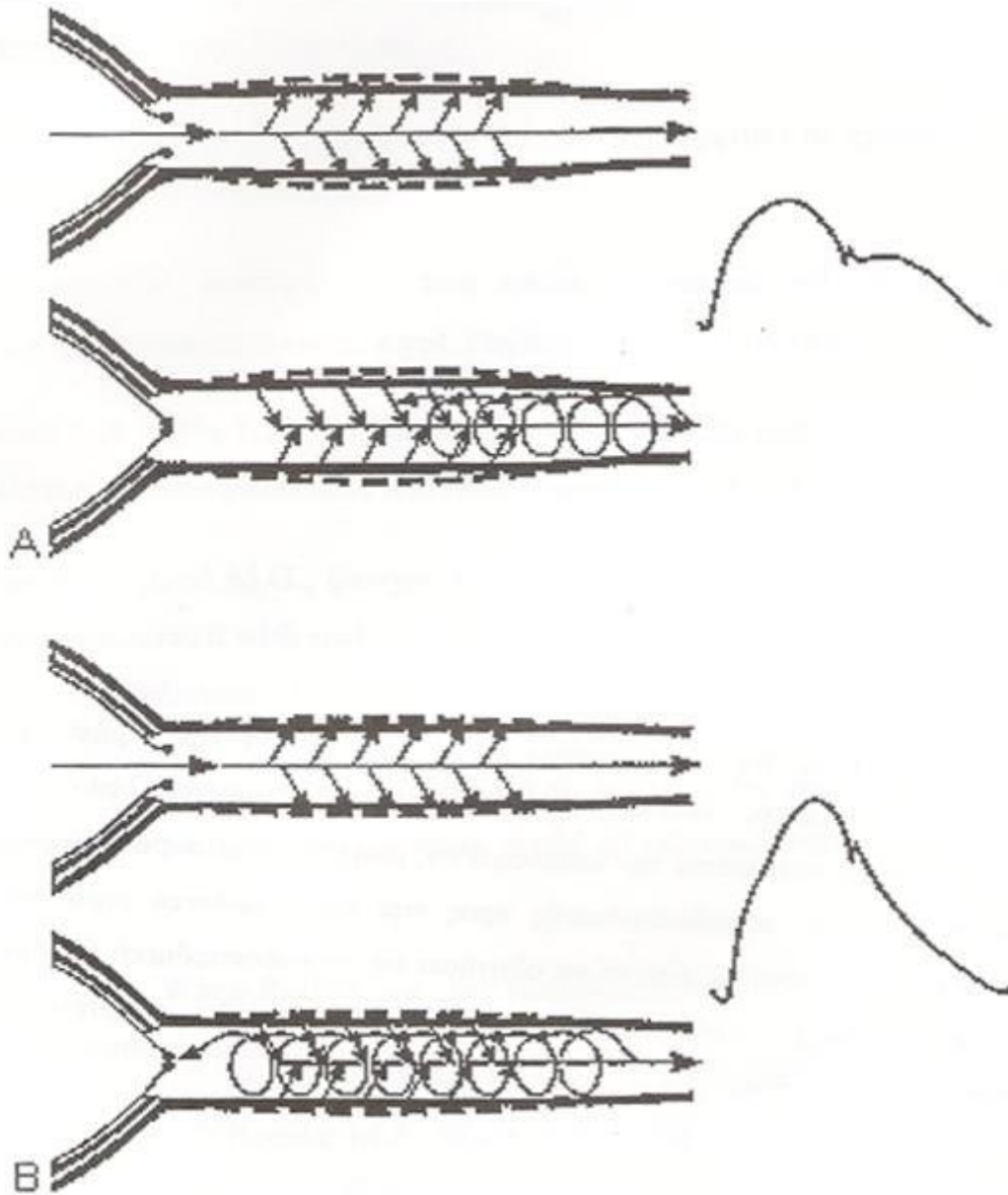
αορτική πίεση μειώνεται και η διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας αυξάνεται (Ohtsuka et al., 1994). Περαιτέρω αύξηση της διαφορικής πίεσης στη δύσκαμπτη αορτή θα προξενήσει αύξηση στη μέγιστη ταχύτητα ροής του αίματος στις αρτηρίες κατά τη διάρκεια της συστολής και άρα αύξηση στην αιμοδυναμική τάση που ασκείται στα τοιχώματα της αορτής, προκαλώντας τραυματισμό του ενδοθηλίου με όλες τις επακόλουθες συνέπειες.

2.2.6. Λειτουργία της Αριστερής Κοιλίας

Η σύζευξη της αριστερής κοιλίας με την ανιούσα αορτή αποτελεί έναν καθοριστικό παράγοντα στην απόδοση του έργου της αριστερής κοιλίας. Σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, χωρίς την κατάλληλη προσαρμογή της αγγείωσης του οργάνου, η ολική συστηματική απόδοση μπορεί να μη βελτιωθεί, ενώ στην πράξη μπορεί να ελαττωθεί παρ' όλες τις θετικές ινότροπες μεσολαβήσεις. Κατά τη μέτρηση της σύζευξης της αριστερής κοιλίας με την ανιούσα αορτή, λαμβάνεται υπόψη το παλμικό φορτίο που επιβάλλεται στην κοιλία, όπως επίσης και η συστηματική αγγειακή αντίσταση. Στα πλέον σημαντικά στοιχεία, τα οποία ορίζουν το παλμικό φορτίο συμπεριλαμβάνονται η ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών, όπως η αορτή, τα ανακλώμενα κύματα πίεσης και ροής που ανέρχονται από τις διακλαδώσεις της αορτής και οι αρμονικές χαμηλών συχνοτήτων των κυματομορφών πίεσης και ροής.

2.2.7. Στεφανιαία Κυκλοφορία

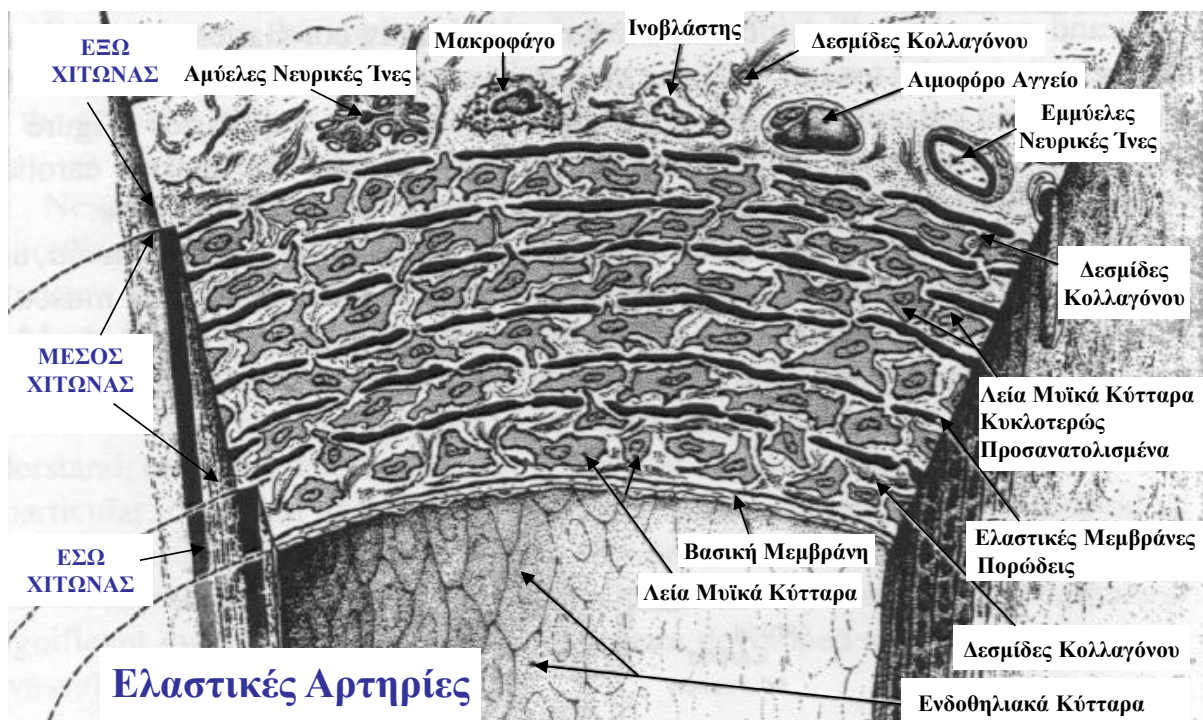
Η ελαστικότητα της ανιούσας αορτής καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την αιμάτωση του μυοκαρδίου (Ohtsuka et al., 1994). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση του μέτρου ελαστικότητας της αορτής μετατρέπεται την κατανομή της ροής του αίματος στο μυοκάρδιο και ελαττώνει το λόγο της υπενδοκαρδιακής προς την υπεπικαρδιακή αιμάτωση. Η αύξηση του μέτρου ελαστικότητας μπορεί να οδηγήσει σε υποενδοκαρδιακή ισχαιμία σε περιπτώσεις που συνυπάρχει στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή και τα δύο.



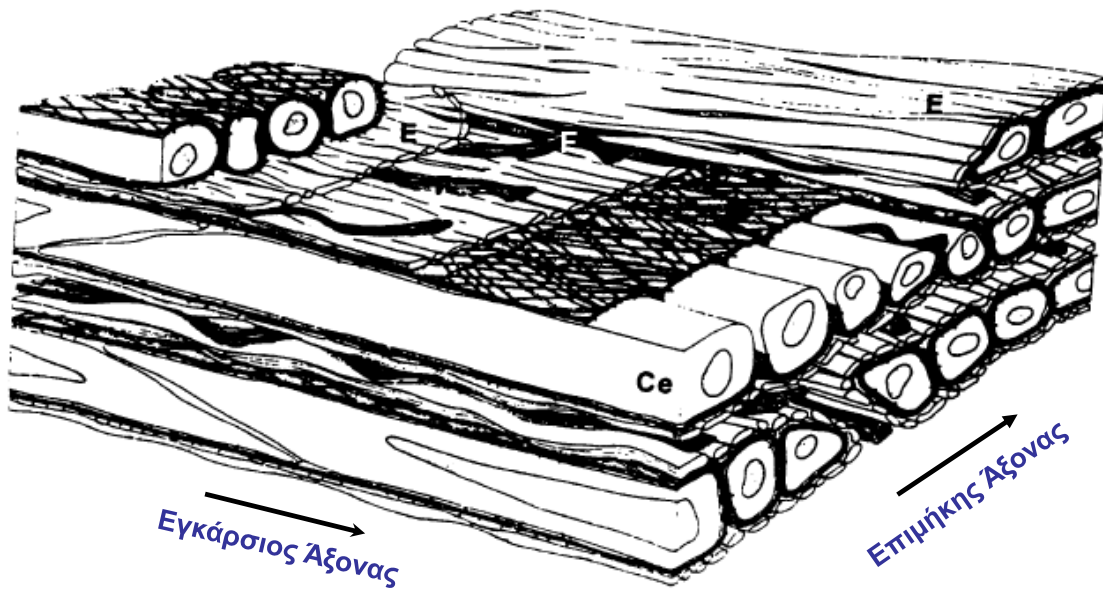
Εικ. 4. (A) Κατά τη διάρκεια της συστολικής φάσης της αριστερής κοιλίας, η αορτή και κυρίως η ανιούσα αορτή διαστέλλεται και το αίμα αποθηκεύεται σ' αυτή. Κατά τη διάρκεια της διαστολής, η πίεση μειώνεται, η αορτή επανέρχεται στις αρχικές της διαστάσεις και το αίμα οδεύει προς την περιφέρεια. (B) Η αποθηκευτική ικανότητα της αορτής σχετίζεται με τις ελαστικές της ιδιότητες. Στο διάγραμμα απεικονίζονται και τα ανακλώμενα κύματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ταχύτητα των ανακλώμενων κυμάτων στη δύσκαμπτη αορτή είναι μεγαλύτερη (B), συγκρινόμενη με τη φυσιολογική αορτή (A). Το σχήμα έχει ληφθεί από το βιβλίο των Boudoulas et al. (1996).

2.3. Ιστολογική Δομή της Φυσιολογικής Ανιούσας Αορτής

Η ανιούσα αορτή είναι ο βασικός αγωγός μεταφοράς του αίματος και η μεγαλύτερη αρτηρία του σώματος. Περιλαμβάνει τρεις χιτώνες, τον έσω χιτώνα που αποτελείται από μονή στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων (σε νεαρά άτομα), το μέσο χιτώνα και τον έξω χιτώνα που αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο (Εικ. 5). Ο μέσος χιτώνας είναι ο πλέον σημαντικός για τη μηχανική λειτουργία της ανιούσας αορτής, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 80% του πάχους της. Αποτελείται από εναλλασσόμενα ομόκεντρα στρώματα ελαστικών πετάλων και λείων μυϊκών κυττάρων (Εικ. 6) (Schlatmann and Becker, 1977). Εντός των στρωμάτων αυτών βρίσκονται διάσπαρτες ίνες κολλαγόνου (τύπου I, III, IV και V), βλεννοπολυσακχαρίτες και αφθονία ινωδών εξωκυττάρων πρωτεϊνών (Schlatmann and Becker, 1977; Morton and Barnes, 1982). Τα πέταλα ελαστίνης και τα ινίδια κολλαγόνου (συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου



Εικ. 5. Σχηματική αναπαράσταση εγκάρσιας διατομής της αορτής και των λοιπών ελαστικών αρτηριών, στην οποία παρατηρούνται οι τρεις χιτώνες της, ο έσω, ο μέσος και ο έξω χιτώνας, καθώς και τα βασικά συστατικά αυτών. Το σχήμα έχει ληφθεί από τη δημοσίευση του Rhodin (1979).



Εικ. 6. Σχηματική αναπαράσταση των πετάλων ελαστίνης. Με E συμβολίζεται η ελαστίνη, με Ce τα λεία μυϊκά κύτταρα και με F οι δεσμίδες του κολλαγόνου, οι οποίες τοποθετούνται μεταξύ των ελαστικών μεμβράνων. Το σχήμα έχει ληφθεί από τη δημοσίευση των Clark and Glagov (1985).

του έξω χιτώνα) ορίζουν την παθητική ελαστική συμπεριφορά και την αντοχή του αορτικού ιστού, αντίστοιχα (Sokolis et al., 2006). Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο (§2.2), η φυσιολογική ανιούσα αορτή χαρακτηρίζεται από διάταση και επανάταξη, επιτρέποντας την αποθήκευση ενέργειας κατά τη συστολική φάση της καρδιακής λειτουργίας, την αναδιανομή της κατά τη διάρκεια της διαστολικής φάσης μέσω της ελαστικής επαναφοράς του αορτικού τοιχώματος και τη παροχή σταθερής ροής – γνωστό και ως φαινόμενο Windkessel (Belz, 1995) που είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση του παλμού πίεσης.

Το τοίχωμα της ανιούσας αορτής είναι μια σύνθετη δομή αποτελούμενη από κύτταρα και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Κάθε συστατικό έχει συγκεκριμένο ρόλο στον ορισμό της δομής του ιστού και επομένως η διάρρηξη αυτών των συστατικών μπορεί να αλλοιώσει τις μηχανικές ιδιότητες του αορτικού τοιχώματος. Στις επόμενες παραγράφους (§2.4 και §2.5), δίδεται έμφαση στο μηχανικό ρόλο των δομικών συστατικών, οι σχετικές περιεκτικότητες και οργάνωση των οποίων θεωρείται ότι έχουν τη μεγαλύτερη επίδραση στην εκφυλιστική παθολογία των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής.

2.4. Μηχανικές Ιδιότητες των Συστατικών της Αορτής

2.4.1. Ελασίνη

Οι ελαστικές ίνες συγκροτούνται από εξαιρετικά διατάσιμα δίκτυα διασυνδεδεμένων μορίων ελασίνης, που παρέχουν τη δυνατότητα αποθήκευσης ελαστικής ενέργειας στους ιστούς (Gosline et al., 2002). Η διατάσιμη συμπεριφορά των ελαστικών ινών προέρχεται σε μεγάλο βαθμό από τη διαμόρφωση τυχαίου σπειράματος που ξετυλίσσεται όταν τεντωθεί. Στα αιμοφόρα αγγεία, διαλυτά μόρια τροποελασίνης εκκρίνονται από λεία μυϊκά κύτταρα και συντάσσονται σε ομοιοπολικά συνδεδεμένα φύλλα ελασίνης που είναι εξαιρετικά υδρόφοβα. Τα μόρια ελασίνης έχουν σχετικά μικρό μέτρο ελαστικότητας (δηλαδή δυσκαμψία) αλλά εξαιρετικά μεγάλη εκτασιμότητα, περίπου 1,1 MPa και 150% αντίστοιχα (Gosline et al., 2002). Στο αορτικό τοίχωμα, η ελασίνη καθορίζει τις μηχανικές ιδιότητες του ιστού σε χαμηλά και φυσιολογικά επίπεδα τάσεων (Sokolis et al., 2006).

2.4.2. Κολλαγόνο

Οι τύποι I και III κολλαγόνου αντιπροσωπεύουν περισσότερο του 80% της συνολικής περιεκτικότητας σε κολλαγόνο του αορτικού τοιχώματος (Morton and Barnes, 1982) και είναι τα κύρια δομικά συστατικά που φέρουν τα μηχανικά φορτία. Οι τύποι IV και V είναι επίσης παρόντες στη βασική μεμβράνη των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων στο αορτικό τοίχωμα. Το κολλαγόνο έχει πολύ μεγάλο μέτρο ελαστικότητας, κατά προσέγγιση 1200 MPa (δηλαδή είναι 1000 φορές πιο δύσκαμπτο από την ελασίνη), έχει όμως μικρή εκτασιμότητα της τάξης του 13% (Gosline et al., 2002). Παρουσιάζει κατανεμημένη στοίχιση κατά τον περιφερειακό άξονα (Sokolis et al., 2006), που οδηγεί σε αυξημένη δυσκαμψία του αορτικού ιστού στην περιφερειακή έναντι της επιμήκους διεύθυνσης, ενώ θεωρείται επίσης ότι συμμετέχει μηχανικά σε φυσιολογικές και υψηλές τάσεις, εξαιτίας της πτυχωτής διάταξής του και συμβάλλει στη μη-γραμμική αύξηση της δυσκαμψίας του ιστού. Κατά συνέπεια, ο ρόλος του κολλαγόνου είναι να ενισχύει και να παρέχει αντοχή στο αορτικό τοίχωμα, ώστε να αποφεύγεται η ρήξη των συγκριτικά αδύναμων ινών ελασίνης (Gosline et al., 2002).

2.4.3. Λεία Μυϊκά Κύτταρα

Τα λεία μυϊκά κύτταρα είναι ο βασικός κυτταρικός τύπος που διαμένει στο μέσο χιτώνα του αορτικού τοιχώματος. Έχουν δυναμικό φαινότυπο με συσταλτικά και εκκριτικά χαρακτηριστικά. Εκφράζουν πρωτεΐνες της εξωκυττάριας μήτρας (περιλαμβανομένης της ελαστίνης και του κολλαγόνου), όπως επίσης και ένζυμα που αφορούν στον καταβολισμό της εξωκυττάριας μήτρας, όπως μεταλλοπρωτεϊνάσες, ως απόκριση σε κυκλική παραμόρφωση (Leung et al., 1976; Kim et al., 1999; Grote et al., 2003) και κυτοκίνες όπως ο αυξητικός παράγοντας (TGF)-b1 (Ruiz-Ortega, 2007; El-Hamamsy and Yacoub, 2009). Τα λεία μυϊκά κύτταρα είναι εν γένει προσανατολισμένα κατά τον περιφερειακό άξονα (Clark and Glagov, 1985) – ωστόσο, ο προσανατολισμός τους μπορεί να μεταβληθεί αναλόγως των τάσεων που αναπτύσσονται στο αορτικό τοίχωμα.

Πρόσφατα διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η διαταραχή στο συσταλτικό μηχανισμό εντός των λείων μυϊκών κυττάρων μπορεί να μεταβάλλει την ομοιόσταση του αορτικού τοιχώματος και να συμβάλει στη δημιουργία ανευρύσματος και αορτικού διαχωρισμού (Milewicz et al., 2008; El-Hamamsy and Yacoub, 2009). Ειδικότερα, έχουν εντοπισθεί μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την α-ακτίνη και β-μυοσίνη, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το σχηματισμό της ενδοκυτταρικής διάταξης κυτταροσκελετού-υποδοχέα-εξωκυττάριας μήτρας.

2.4.4. Βλεννοπολυσακχαρίτες

Οι βλεννοπολυσακχαρίτες (καλούνται επίσης γλυκοζαμινογλυκάνες) παρατηρούνται στο φυσιολογικό αορτικό τοίχωμα, ωστόσο η εστιακή συγκέντρωσή τους είναι χαρακτηριστικό της εκφύλισης του μέσου χιτώνα. Πιστεύεται ότι η συσσώρευση βλεννοπολυσακχαριτών στο μέσο χιτώνα μπορεί να προκαλέσει διόγκωση του αορτικού ιστού με αποτέλεσμα την αποσύνδεση των ελαστικών ινών από τις ίνες κολλαγόνου (Humphrey, 2013). Η εν λόγω διατάραξη των πετάλων ελαστίνης πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα αορτικού διαχωρισμού.

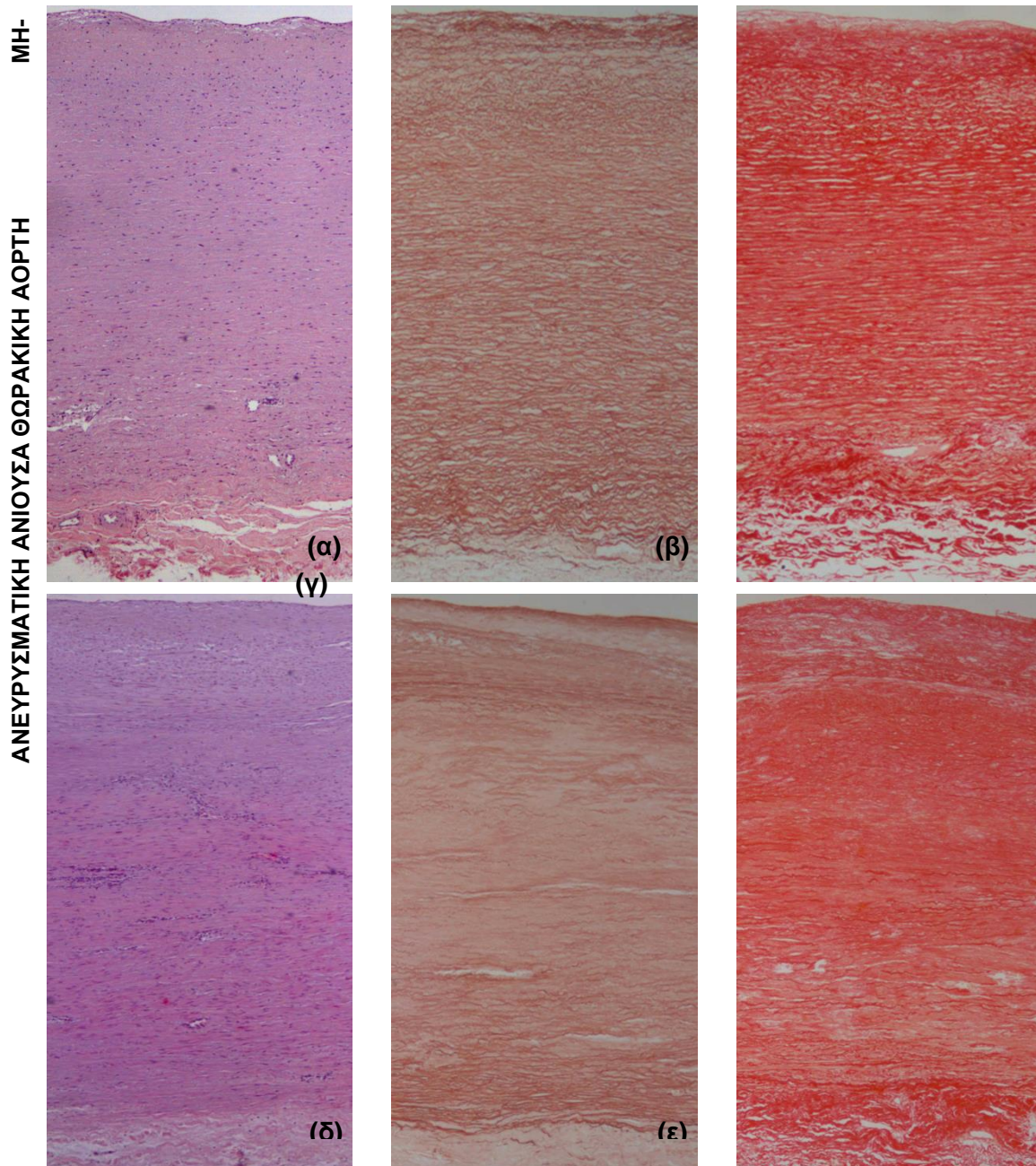
2.5. Αναδιαμόρφωση (Remodeling) του Τοιχώματος της Ανιούσας Αορτής με την Ηλικία και τη Νόσο

2.5.1. Η Επίδραση της Γήρανσης

Η φυσιολογική αορτή μεγαλώνει σε διάμετρο με την πάροδο του χρόνου, με ρυθμό περίπου 0,15 mm ανά έτος (Hager et al., 2002; Turkbey et al., 2014). Η επίδραση της ηλικίας στο πάχος του αορτικού τοιχώματος είναι λιγότερο σαφής – ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι αυξάνεται (Li et al., 2004) και άλλες ότι παραμένει σταθερό (Turkbey et al., 2014) με την ηλικία. Παραταύτα, η αύξηση της διαμέτρου ακόμη και με αμετάβλητο πάχος οδηγεί σε αύξηση της μάζας του αορτικού τοιχώματος. Ως αποτέλεσμα, η περιεκτικότητα σε ελαστίνη μειώνεται περίπου στο ένα τρίτο κατά τη διάρκεια οκτώ δεκαετιών ζωής (Hosoda et al., 1965; 1984). Η συνολική μάζα ελαστίνης πιθανότατα παραμένει σταθερή στην ανιούσα αορτή με τη μείωση στην περιεκτικότητα να μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου (Schlatmann and Becker, 1977). Κατά τη γήρανση, έχει παρατηρηθεί στη φυσιολογική, μη-διατεταμένη αορτή κατακερματισμός των ελαστικών πετάλων και αυξημένη ίνωση στο μέσο χιτώνα, καθιστώντας δυσχερή τη διάκριση της ιστοπαθολογίας του ανευρυσματικού έναντι του φυσιολογικού ιστού σε άτομα της αυτής ηλικίας (Schlatmann and Becker, 1977; Andreotti et al., 1985; Carlson et al., 1970; Sans et al., 1993; Collins et al., 2008).

2.5.2. Η Επίδραση της Ανευρυσματικής Νόσου

Μολονότι τα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής συνδέονται με την ύπαρξη αθηρωμάτωσης, τα ομόλογά τους στην ανιούσα θωρακική αορτή αναπτύσσονται συνεπεία δυσλειτουργικών μεταβολών στο μέσο χιτώνα του αορτικού τοιχώματος. Παραδοσιακά, τα δεύτερα αποδίδονται σε εκφυλισμό του μέσου χιτώνα (παλαιότερα ονομαζόταν κυστική νέκρωση ή κυστικός εκφυλισμός του μέσου χιτώνα (Hirst et al., 1958)), ήτοι σε μη-φλεγμονώδη απώλεια λείων μυϊκών κυττάρων και κατακερματισμό των ελαστικών ινών (Εικ. 7) (Hirst et al., 1958; Carlson et al., 1970). Η δημιουργία ανευρύσματος εξαιτίας εκφυλισμού του μέσου χιτώνα αποδίδεται συνήθως σε ανισορροπία στη σύνθεση και την καταστροφή των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας μήτρας του μέσου χιτώνα, όμως τα αίτια για τον εκφυλισμό του μέσου χιτώνα δεν είναι επαρκώς κατανοητά. Αυτό που είναι σαφές είναι ότι με την αύξηση της διαμέτρου της ανιούσας αορτής συνεχίζεται η εναπόθεση νέου ιστού προκειμένου να διατηρηθεί σταθερό το πάχος του αορτικού τοιχώματος, το οποίο σε αντίθετη περίπτωση θα μειωνόταν



Εικ. 7. Χαρακτηριστικές ιστολογικές τομές μη-ανευρυσματικής (άνω) και ανευρυσματικής ανιούσας θωρακικής αορτής (κάτω εικόνες), βαμμένες (α, δ) με αιματοξυλίνη-ηωσίνη για την ανάδειξη των πυρήνων των λείων μυϊκών κυττάρων και την εξέταση της μορφολογίας του αορτικού τοιχώματος, (β, ε) με ορσεΐνη για την ανάδειξη των ινών ελαστίνης και (γ, στ) με Sirius red για την ανάδειξη των ινών κολλαγόνου (Οι τομές έχουν ληφθεί με μεγέθυνση $\times 4$). Παρατηρείται απώλεια λείων μυϊκών κυττάρων στην τομή (δ) και κατακερματισμός ινών ελαστίνης (ε) στο μέσο χιτώνα της ανευρυσματικής ανιούσας θωρακικής αορτής στην τομή (ε). Η εικόνα έχει ληφθεί από τη δημοσίευση των Iliopoulos et al. (2009b).

(Tang et al., 2005; Iliopoulos et al., 2009a;b). Αν και το πάχος του μέσου χιτώνα μπορεί να μειωθεί στο ιδιοπαθές ανεύρυσμα (Tang et al., 2005), το πάχος του συνολικού τοιχώματος συνήθως παραμένει σταθερό (Iliopoulos et al., 2009a;b; Tremblay et al., 2009). Η διατήρηση του πάχους πιθανότατα επέρχεται στην προσπάθεια επίτευξης μηχανικής ομοιόστασης από τα λεία μυϊκά κύτταρα (Humphrey et al., 2015). Σημειωτέον, τα ανευρύσματα ανιούσας αορτής παρουσιάζουν τοπογραφική μεταβολή του πάχους (Iliopoulos et al., 2009a;b; Choudhury et al., 2009) και της δριμύτητας εκφυλισμού του μέσου χιτώνα τους (Agozzino et al., 2002; Della Corte et al., 2008).

Τα αίτια των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής συχνά θεωρούνται ιδιοπαθή, ωστόσο έχουν προταθεί αρκετά παθολογικά χαρακτηριστικά. Σε ορισμένες περιπτώσεις, θεωρείται ότι η ανισορροπία στην έκφραση μεταλλοπρωτεϊνάσων στο μέσο χιτώνα, συγκεκριμένα των MMP-2 και MMP-9, και των αναστολέων TIMP-1 και TIMP-2 έκφρασης των μεταλλοπρωτεϊνάσων οδηγεί σε επιτάχυνση των διαδικασιών πρωτεόλυσης των ινών ελαστίνης και κολλαγόνου (Rabkin et al., 2014). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες MMP-2 και MMP-9 έχουν ελαστολυτικές και κολλαγονολυτικές ιδιότητες (Visse and Nagase, 2003). Επιπρόσθετα, η ελαττωματική fibrillin-1, συγκεκριμένα η πρωτεΐνη που συναντάται στα μικροϊνίδια των ελαστικών ινών, έχει ενοχοποιηθεί στα οικογενή ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής και στο διαχωρισμό, αποτελεί δε την καθοριστική μετάλλαξη σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan (Dietz et al., 1992). Επίσης, κεντρικό ρόλο στο σύνδρομο Marfan (και στη μετάλλαξη της fibrillin-1) και σε άλλες συνδρομικές μορφές ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής (κυρίως στο σύνδρομο Loeys-Dietz) έχει η αύξηση στη δραστηριότητα του παράγοντα TGF- β εντός της εξωκυττάριας μήτρας, καθώς και στην αλληλουχία σηματοδότησης των λείων μυϊκών κυττάρων (El-Hamamsy and Yacoub, 2009). Διαταραχή της δραστηριότητας του παράγοντα TGF- β έχει συνδεθεί με ίνωση του μέσου χιτώνα (Wu et al., 2002).

2.5.3. Δίπτυχη Αορτική Βαλβίδα

Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα είναι η πλέον συχνή συγγενής καρδιοπάθεια που επηρεάζει 1%-2% του πληθυσμού (Hoffman and Kaplan, 2002) με περίπου 3 προς 1 αναλογία ανδρών γυναικών (Tutar et al., 2005). Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διάτασης της αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα – εκτιμάται σε περίπου 40% (El-Hamamsy and Yacoub, 2009) – έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι υπάρχει μια κοινή γενετική σύνδεση που σχετίζει το φαινότυπο της βαλβίδας με την εξασθένηση του αορτικού τοιχώματος (Loscalzo et al., 2007). Μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένοι ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα έχουν μειωμένη

έκφραση fibrillin-1 (Fedak et al., 2003) και μεταλλάξεις στο γονίδιο fibrillin-1 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη (Pepe et al., 2014), ωστόσο δεν έχει αποκαλυφθεί ακόμη η συνεπής εκείνη γενετική σύνδεση που να επεξηγεί την αυξημένη εμφάνιση ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής στους ασθενείς αυτούς. Έχει διατυπωθεί επίσης η υπόθεση ότι ο σχηματισμός ανευρύσματος σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα είναι αποτέλεσμα της μεταβολής του αιμοδυναμικού προφίλ, όταν το αίμα διέρχεται την αορτική βαλβίδα (Pasta et al., 2013). Οι Bauer et al. (2006) παρατήρησαν ότι ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα παρουσίαζαν σημαντικά μεγαλύτερες αιμοδυναμικές τάσεις στο δεξιό πλάγιο τμήμα της ανιούσας θωρακικής αορτής και οι Hope et al. (2010) παρατήρησαν ότι η δίπτυχη αορτική βαλβίδα σχετιζόταν με συγκεκριμένο αιμοδυναμικό μοτίβο που περιλάμβανε εκκετρική και ελικοειδή ροή στην ανιούσα θωρακική αορτή, αλλά δεν παρατηρείτο στους ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Ανεξάρτητα με τον αν οφείλεται στη γενετική ή την αιμοδυναμική, ή πιο πιθανά σε συνδυασμό των δύο, οι δομικές πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και η τοπική έκφραση ενζύμων είναι διακριτή σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Εν προκειμένω, οι ίνες ελαστίνης και κολλαγόνου στην ανιούσα θωρακική αορτή είναι ιδιαίτερα ευθυγραμμισμένες σε ασθενείς με δίπτυχη απ' ό,τι σε εκείνους με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα (Phillippi et al., 2014). Η διακριτή αναδιαμόρφωση του αορτικού ιστού στους πρώτους χαρακτηρίζεται εξάλλου από αισθητά μεγαλύτερη έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP-2 (Fedak et al., 2003; Boyum et al., 2004; Ikonomidis et al., 2007; Phillippi et al., 2014), που πιθανόν να επεξηγεί τη μείωση της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο (Phillippi et al., 2014, Wagsater et al., 2013).

2.5.4. Ασθένειες Συνδετικού Ιστού

Διάφορες κατηγορίες παθήσεων του συνδετικού ιστού μπορούν να προκαλέσουν τη δημιουργία ανευρύσματος μέσω διάρρηξης των ινιδίων της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Στο σύνδρομο Marfan, μία διαταραχή που επηρεάζει 2-3 άτομα ανά 10,000, υπάρχει μία προσδιορισμένη μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τη fibrillin-1 (Dietz and Pyeritz, 1995). Η ύπαρξη της τελευταίας είναι κεντρικής σημασίας για τη συγκρότηση της ίνας ελαστίνης, επειδή παρέχει το αναγκαίο μικροϊνιδιακό ικρίωμα για τη συγκέντρωση και σύνδεση της τροποελαστίνης από τις lysyl oxidase (Vrhovski and Weiss, 1998; Trask et al., 2000). Εκτός όμως από το δομικό της ρόλο, είναι μάλλον ο λειτουργικός της ρόλος που οδηγεί στο σχηματισμό ανευρύσματος. Η Fibrillin-1 απομονώνει τον παράγοντα TGF- β σε μία λανθάνουσα κατάσταση στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της fibrillin-1 οδηγούν σε αύξηση της δραστηριότητας του παράγοντα TGF- β , που είναι ένα κοινό μονοπάτι στο σύνδρομο Loeys-Dietz (El-Hamamsy and Yacoub, 2009). Μη-συνδρομικές μεταλλάξεις

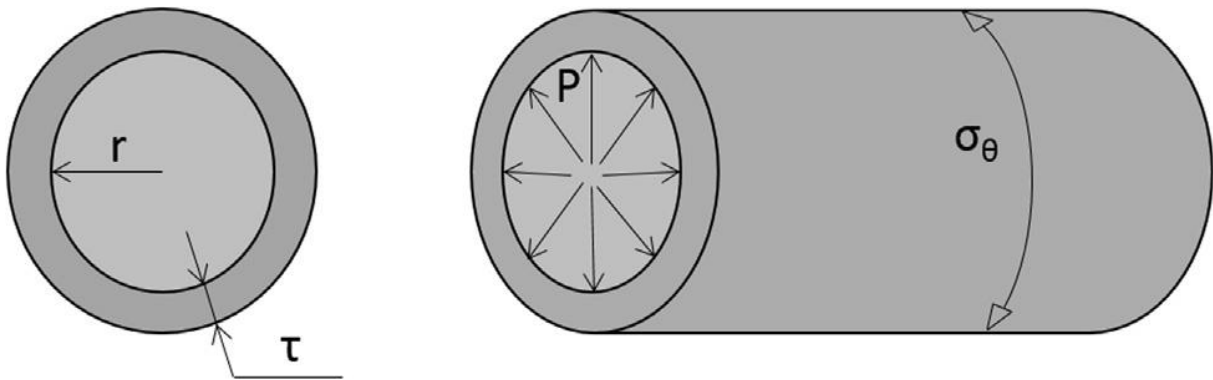
της fibrillin-1 έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής και μπορεί να είναι οικογενείς (Francke et al., 1995; Milewicz et al., 1996). Ομοίως, το σύνδρομο Ehlers Danlos είναι πάθηση του συνδετικού ιστού που οδηγεί σε ανεύρυσμα ακολούθως της μετάλλαξης στο κολλαγόνο τύπου III (Germain, 2002).

Συνοψίζοντας, η μηχανική δυσλειτουργία που καταλήγει σε ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής είναι αποτέλεσμα της αναδιαμόρφωσης του αορτικού τοιχώματος. Η μέγιστη αορτική διάμετρος, όπως έχει οριστεί από επιδημιολογικές μελέτες, χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο των βασικών μηχανικών ιδιοτήτων του αορτικού τοιχώματος. Ωστόσο, οι νόσοι της αορτής εκδηλώνονται με σημαντικές διαφοροποιήσεις στην υποκείμενη παθολογία του τοιχώματος. Όπως έχει προηγουμένως περιγραφεί, αυτό αντανακλάται κάπως στην ποικιλία των αορτικών διαστάσεων που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των ασθενών για χειρουργική επέμβαση, αλλά περιορίζεται από την εσφαλμένη θεώρηση ότι αορτές ίδιων διαστάσεων υποβάλλονται σε ίδια αιμοδυναμικά φορτία και έχουν ίδια δομικά χαρακτηριστικά. Η διεξοδικότερη εμβιομηχανική ανάλυση των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής μπορεί να συμβάλει μελλοντικά στην εξεύρεση ορθότερων παραμέτρων για την επιλογή των ασθενών εκείνων που πρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση.

2.6. Μηχανικές Ιδιότητες της Ανιούσας Θωρακικής Αορτής

2.6.1. Αορτική Διάμετρος ως Προγνωστικός Δείκτης της Μηχανικής Ακεραιότητας του Αορτικού Τοιχώματος

Η μέγιστη αορτική διάμετρος αποτελεί το βασικό κριτήριο επιλογής ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργική αντικατάσταση της ανιούσας αορτής τους με μόσχευμα. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι το μέγεθος αυτό δεν αποτελεί μηχανικό χαρακτηριστικό του τοιχώματος, ενεργεί όμως ως υποκατάστατο των τάσεων που αναπτύσσονται στο αορτικό τοίχωμα. Αυτή η μηχανική ερμηνεία προκύπτει από το νόμο Laplace (Εικ. 8), που θεωρεί το



Εικ. 8. Σχηματική παρουσίαση του νόμου Laplace. Η περιφερειακή τάση σ_{θ} αναπτύσσεται στα τοιχώματα του αγγείου (θεωρείται κύλινδρος ακτίνας r και πάχους $t \ll r$) εξαιτίας της πίεσης P του αίματος (θεωρείται ότι είναι ομοιογενώς κατανεμημένη).

αγγείο ως έναν αξονοσυμμετρικό, ομογενή, λεπτότοιχο κύλινδρο σταθερής διατομής, με την πίεση του αίματος να αποτελεί το μοναδικό εφαρμοζόμενο φορτίο. Υπό τις προϋποθέσεις αυτές, η μέση τάση που αναπτύσσεται στα τοιχώματα του αγγείου κατά τον περιφερειακό άξονά του είναι ευθέως ανάλογη της διαμέτρου d και της ενδοαυλικής πίεσης P , και αντιστρόφως ανάλογη του πάχους του τοιχώματος – η ίδια σχέση με έναν ακόμη παραγόντα 2 στον παρονομαστή ισχύει και για τη μέση τάση κατά τον επιμήκη άξονα σ_z :

$$\sigma_{\theta} = \frac{Pd}{2t} \quad (1)$$

Σύμφωνα με το νόμο Laplace, οι τάσεις είναι ανάλογες μόνο του μεγέθους του ανευρύσματος, αν το πάχος του τοιχώματος και η πίεση του αίματος παραμένουν σταθερές. Αυτό υποδηλώνει ότι σε εξαιρετικά μεγάλες διαμέτρους, η περιφερειακή τάση πιθανόν να υπερβαίνει την αντοχή του τοιχώματος με αποτέλεσμα να επέρχεται ρήξη του τοιχώματος. Ο καθορισμός ενός κατώτατου ορίου της διαμέτρου σιωπηρά προϋποθέτει ότι όλες οι ανιούσες αορτές έχουν ακριβώς την ίδια αντοχή, πάχος και αρτηριακή πίεση.

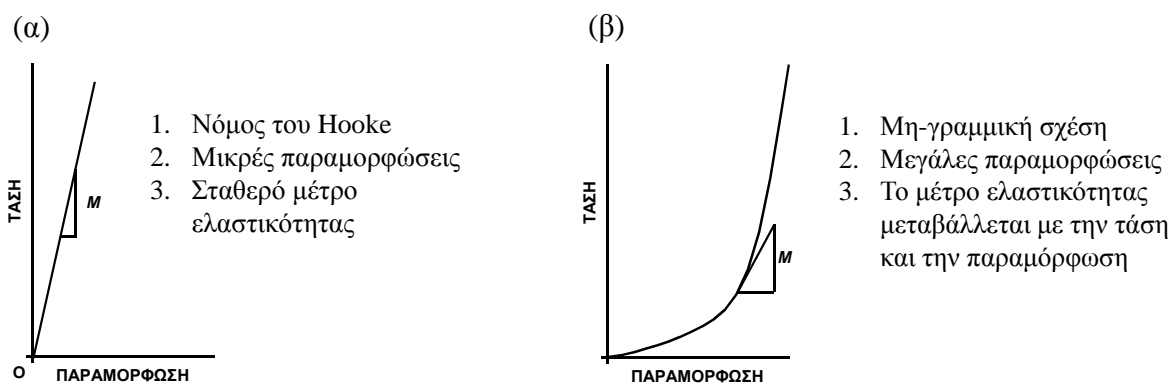
Όλως αντιθέτως ωστόσο με τις θεωρήσεις του νόμου Laplace, η ανιούσα αορτή δεν είναι ένας αξονοσυμμετρικός κύλινδρος σταθερής διατομής, αλλά παρουσιάζει έντονη καμπύλωση και το πάχος του αορτικού τοιχώματος, η ακτίνα του και η ιστολογική του σύσταση είναι ανομοιογενείς τόσο κατά τον περιφερειακό όσο και κατά τον επιμήκη άξονα του αγγείου (Cotrufo et al., 2003; Iliopoulos et al., 2009b). Επιπλέον, η σύσταση του αορτικού τοιχώματος μεταβάλλεται σημαντικά με την ηλικία καθώς η αορτή αναδιατάσσεται και μεγαλώνει σε μέγεθος, με αναμενόμενο αποτέλεσμα τη μεταβολή των μηχανικών ιδιοτήτων του αγγείου. Επιπρόσθετα, οι διαδικασίες αναδιαμόρφωσης του τοιχώματος κατά πάσα πιθανότητα μεταβάλλονται σημαντικά με τη νόσο και επομένως η σύσταση, το πάχος και η αντοχή του τοιχώματος αναμένονται πολύ διαφορετικές μεταξύ αορτών του ίδιου μεγέθους. Ο νόμος Laplace αγνοεί δε παντελώς τη σημαντική φόρτιση κατά τον επιμήκη άξονα του αγγείου που προκαλείται από την κίνηση της καρδιάς, καθώς επίσης και τη σύζευξη των μηχανικών ιδιοτήτων του αορτικού ιστού μεταξύ του περιφερειακού και επιμήκη άξονά του. Επίσης, δεν λαμβάνει υπόψη το ανομοιογενές αιμοδυναμικό φορτίο που μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα (Barker et al., 2012). Οι περιορισμοί αυτοί βοηθούν να εξηγηθεί γιατί περί το 50% των αορτικών διαχωρισμών τύπου A λαμβάνουν χώρα πολύ κάτω από το όριο της διαμέτρου που έχει τεθεί για χειρουργική παρέμβαση (Pape et al., 2007; Parish et al., 2009; Booher and Eagle, 2011). Είναι σαφές ότι απαιτείται πληρέστερη κατανόηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αορτικού τοιχώματος για την εύρεση ορθότερων κριτηρίων διαστρωμάτωσης των ασθενών πέραν του κριτηρίου της αορτικής διαμέτρου.

2.6.2. Γραμμικός Ελαστικός Νόμος (Νόμος του Hooke)

Ο αορτικός ιστός είναι μη-γραμμικό υλικό, που δεν μπορεί να περιγραφεί ορθά από το γραμμικό ελαστικό νόμο των μικρών παραμορφώσεων. Η εξίσωση για τη γραμμική σχέση τάσης-παραμόρφωσης δίδεται ως εξής (Εικ. 9α):

$$\sigma = E\varepsilon \quad (2)$$

όπου σ και ϵ είναι η τάση και η παραμόρφωση, αντίστοιχα. Είναι ευρέως γνωστό ότι το μέτρο ελαστικότητας μεταβάλλεται από ασθενή σε ασθενή και γενικά αυξάνεται με την ηλικία (Okamoto et al., 2002; 2003) και την παρουσία ανευρύσματος (Vorp et al., 2003; Choudhury et al., 2009; Iliopoulos et al., 2009b). Σε ένα δύσκαμπτο αγγείο, είναι αισθητικά αποδεκτό ότι οι τάσεις που αναπτύσσονται στο τοίχωμα θα αυξάνονται με πιο γρήγορο ρυθμό όταν το αγγείο διογκώνεται – κατά το σχηματισμό του ανευρύσματος – απ' ό,τι σε ένα εύκαμπτο αγγείο. Είναι λοιπόν σαφές ότι ακόμη και με την παραδοχή της γραμμικής ελαστικότητας, η χρήση της διαμέτρου δεν λαμβάνει υπόψη τις διαφορές στη δυσκαμψία του ιστού.



Εικ. 9. Σχέση τάσης-παραμόρφωσης για (α) ένα γραμμικό και (β) ένα μη-γραμμικό υλικό. Το μέτρο ελαστικότητας είναι σταθερό στην περίπτωση του πρώτου, ενώ μεταβάλλεται με την τάση και την παραμόρφωση στην περίπτωση του δεύτερου.

2.6.3. Μέτρηση των Μηχανικών Ιδιοτήτων του Αορτικού Τοιχώματος

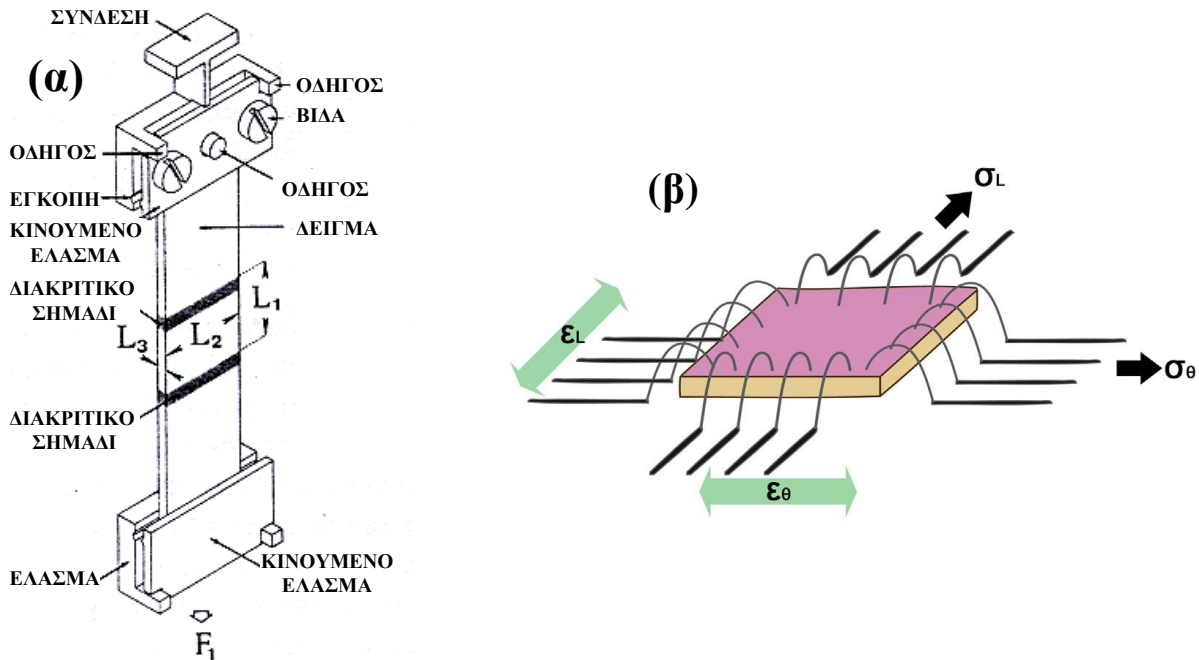
Οι *in vitro* μηχανικές δοκιμασίες αποτελούν το πιο διαδεδομένο τρόπο μελέτης των μηχανικών χαρακτηριστικών της ανιούσας αορτής, όπως η δυσκαμψία και η αντοχή της. Ο υγιής (μη-διατεταμένος) αορτικός ιστός λαμβάνεται από δότες μεταμοσχεύσεων ή κατά τη διάρκεια νεκροψίας, ενώ δείγματα ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής αφαιρούνται κατά τη διάρκεια εκλεκτικής χειρουργικής αποκατάστασης. Η μηχανική δοκιμασία λαμβάνει χώρα εντός 24-48 ωρών από την αφαίρεση των δειγμάτων, με τα δείγματα να διατηρούνται τις περισσότερες περιπτώσεις σε ψυγείο (4°C) (Okamoto et al., 2002; 2003; Vorp et al., 2003; Choudhury et al., 2009; Iliopoulos et al., 2009a;b; Khanafer et al., 2011; Sokolis et al., 2012a;b; Pichamuthu et al., 2013; Sokolis and Iliopoulos et al., 2014), ή σε κάποιες λίγες περιπτώσεις σε βαθιά ψύξη (Matsumoto et al., 2009; Pham et al., 2013). Μείζονα θέματα είναι η ενυδάτωση

του δείγματος και η διατήρηση των μηχανικών του ιδιοτήτων μετά τη λήψη του. Για την αποφυγή εκφυλισμού των μηχανικών ιδιοτήτων του ιστού, τα δείγματα, πριν την πειραματική τους εξέταση, συχνά κρατούνται σε φυσιολογικό ορό σε χαμηλή θερμοκρασία. Πριν από τον πειραματισμό, απαιτείται η εξισορρόπηση της θερμοκρασίας του δείγματος σε συνθήκες δωματίου. Για να προσομοιωθούν ωστόσο οι συνθήκες εντός του σώματος και να αποφευχθεί η επίδραση της θερμοκρασίας στις μηχανικές ιδιότητες, τα πειράματα συνήθως πραγματοποιούνται σε θερμοκρασία σώματος.

Οι παθητικές μηχανικές ιδιότητες του αορτικού τοιχώματος – εν τη απουσία δηλαδή συμμετοχής των λείων μυϊκών κυττάρων – συχνά μελετώνται με το ευρέως διαδεδομένο πείραμα εφελκυσμού. Στο πείραμα αυτό, δοκίμιο ιστού επιμηκύνεται, μετρίεται η τάση που αναπτύσσεται και υπολογίζεται η σχέση τάσης-παραμόρφωσης του δοκιμίου. Σημειωτέον, τα αιμοφόρα αγγεία, συμπεριλαμβανομένης της ανιούσας αορτής, είναι υπερελαστικά υλικά που χαρακτηρίζονται από μη-γραμμική σχέση τάσης-παραμόρφωσης μεγάλων παραμορφώσεων (Εικ. 9β). Επίσης, είναι ιξωδοελαστικά υλικά και παρουσιάζουν υστέρηση στη σχέση τάσης-παραμόρφωσής τους, δηλαδή η σχέση αυτή είναι διαφορετική όταν εφαρμόζεται το φορτίο (πορεία φόρτισης) απ' ό,τι όταν αυτό αφαιρείται (πορεία αποφόρτισης).

Στο πείραμα μονοαξονικού εφελκυσμού (Εικ. 10α), η φόρτιση ασκείται σε μία μόνο διεύθυνση, συνήθως είτε την περιφερειακή ή την επιμήκη διεύθυνση. Η φόρτιση μπορεί όμως να επιβάλλεται ταυτόχρονα και στην περιφερειακή και την επιμήκη διεύθυνση, και τότε το πείραμα ονομάζεται επίπεδης καταπόνησης. Για το πείραμα μονοαξονικού εφελκυσμού, τα δοκίμια συχνά έχουν τη μορφή παραλληλόγραμμων λωρίδων προσανατολισμένων στη φορά του επιλεγμένου άξονα και επιμηκύνονται ως προς τη μεγάλη διάστασή τους. Το μειονέκτημα του μονοαξονικού εφελκυσμού είναι ότι δεν προσομοιάζει την κατάσταση του αγγείου εντός του σώματος, όπου υποβάλλεται ταυτόχρονα σε ενδοαυλική πίεση και αξονική δύναμη εξαιτίας της πρόσδεσής του στους πέριξ ιστούς. Επιπρόσθετα, το αγγείο τεμαχίζεται με τις όποιες επιπτώσεις έχει αυτό στη μικροδομή του και απαιτούνται δύο ξεχωριστά δείγματα για την καταγραφή της μηχανικής συμπεριφοράς στους δύο κύριους άξονες – τα δείγματα αυτά όμως μπορεί να έχουν ξεχωριστή μικροδομή και γεωμετρικά χαρακτηριστικά (όπως πάχος). Επίσης, το πείραμα μονοαξονικού εφελκυσμού δεν μπορεί να ποσοτικοποιήσει την αλληλεπίδραση των τάσεων μεταξύ των δύο αξόνων που απαιτείται για την κατανόηση της ανισοτροπίας του ιστού. Προς αποφυγή των ανωτέρω προβλημάτων, προτείνεται το πείραμα διαξονικής καταπόνησης, που μελετάει τις εφελκυστικές ιδιότητες στους δύο άξονες και την αλληλεπίδραση μεταξύ των αξόνων ταυτόχρονα. Για το πείραμα αυτό, τα δείγματα κόβονται με τετράγωνη γεωμετρία και ο πειραματισμός πραγματοποιείται συγχρόνως στους δύο κύριους άξονες (Εικ. 10β). Το μειονέκτημα του πειράματος διαξονικής καταπόνησης είναι ότι δεν επιτρέπει την εξέταση των

μηχανικών ιδιοτήτων σε πολύ υψηλά επίπεδα τάσης ούτε των ιδιοτήτων αστοχίας, διότι η ρήξη του ιστού επέρχεται στις αρπάγες που χρησιμοποιούνται για τη συγκράτησή του.

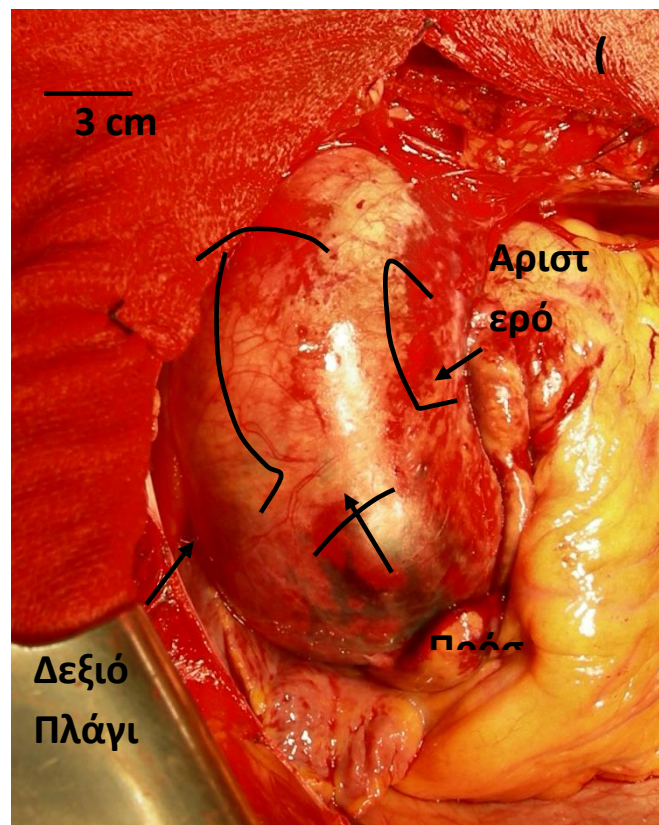


Εικ. 10. Σχηματική αναπαράσταση των δειγμάτων πάνω στις αρπάγες της διάταξης για το πείραμα (α) του μονοαξονικού εφελκυσμού και (β) της διαξονικής καταπόνησης.

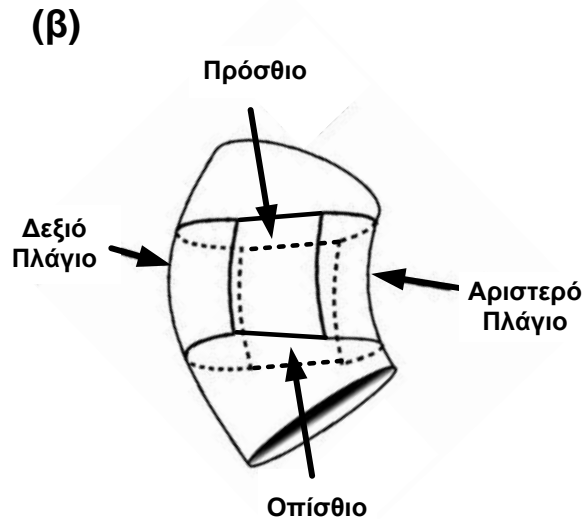
2.6.4. Περιορισμοί των In Vitro Πειραμάτων

Μολονότι τα in vitro πειράματα έχουν στέρεα θεωρητική βάση και τα αποτελέσματά τους είναι αναπαράξιμα, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί. Ο πιο σημαντικός περιορισμός είναι ότι αποτελούν μετεγχειρητική ή μεταθανάτια ανάλυση, επειδή ο ιστός αφαιρείται από τον ασθενή ή λαμβάνεται κατά τη νεκροψία. Αποτελούν επίσης μια πολύ εργώδη διαδικασία, γεγονός που μεταφράζεται σε περιορισμένο αριθμό δειγμάτων ανά μελέτη. Κατά συνέπεια, η ερμηνεία που δίδεται στα αποτελέσματα των in vitro πειραμάτων και τα συμπεράσματα που εξάγονται μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικά μεγαλύτερης ομάδας ασθενών. Συνήθως, ο αριθμός δειγμάτων κυμαίνεται μεταξύ έξι και σαράντα, αφήνοντας μικρό περιθώριο για υποκατηγοριοποίηση των ασθενών και στατιστική αξιολόγηση των διαφορών. Εξάλλου, το τοίχωμα της ανευρυσματικής ανιούσας αορτής παρουσιάζει έντονη δομική ανομοιογένεια με σαφείς τοπογραφικές διαφοροποιήσεις (Choudhury et al., 2009; Iliopoulos et al., 2009a;b;

Della Corte et al., 2006). Οι περισσότερες μελέτες αγνοούν αυτή τη δυνητική μεταβλητότητα, ιδιαίτερα όταν μελετάται μόνο ένα τμήμα του ανευρύσματος (Vorp et al., 2003; Okamoto et al., 2002; 2003; Pham et al., 2013; Pichamuthu et al., 2013). Από την άλλη, σε ορισμένες μελέτες αφαιρούνται αρκετά δοκίμια ιστού από το ίδιο άτομο, έτσι όμως η ποικιλομορφία του πληθυσμού των ασθενών και των χαρακτηριστικών του ιστού παραμένουν περιορισμένα (Matsumoto et al., 2009; Khanafer et al., 2011). Το εν λόγω πρόβλημα μπορεί να ξεπεραστεί με συστηματική δειγματοληψία από τα τέσσερα τεταρτημόρια της ανιούσας θωρακικής αορτής (Choudhury et al., 2009; Iliopoulos et al., 2009a;b; Sokolis et al., 2012a;b; Tremblay et al., 2011) – βλ. Εικ. 11.



Εικ. 11. (α) Φωτογραφία κατά τη διάρκεια χειρουργικής αντικατάστασης ανευρύσματος ανιούσας θωρακικής αορτής 67χρονου ασθενή με μόσχευμα. Το πρόσθιο, αριστερό πλάγιο και δεξιό πλάγιο τεταρτημόριο περιβάλλεται από γραμμές. Λωρίδες ιστού αφαιρέθηκαν από όλα τα τεταρτημόρια για εμβιομηχανική μελέτη. Η εικόνα έχει ληφθεί από τη δημοσίευση των Iliopoulos et al. (2009a).



Εικ. 11. (β) Σχηματική αναπαράσταση της ανιούσας θωρακικής αορτής και των τεσσάρων τεταρτημορίων της.

2.6.5. Πειραματικά Δεδομένα και Σχετιζόμενοι Εμβιομηχανικοί Δείκτες

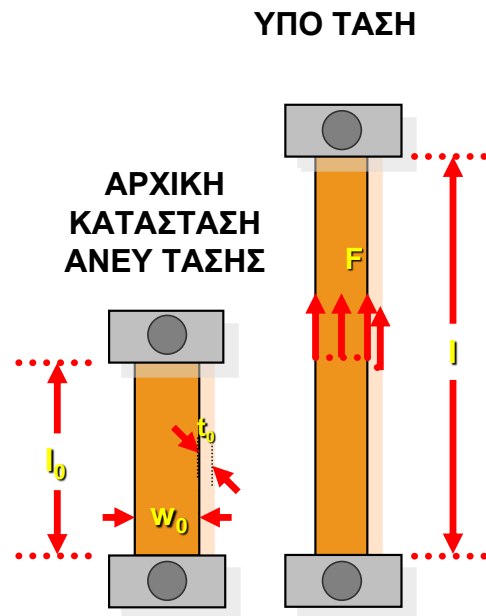
Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν παρουσιαστεί διάφορα πειραματικά πρωτόκολλα πλην εκείνων του εφελκυσμού, όπως πειράματα διόγκωσης, στρέψης, κάμψης, για την αξιολόγηση των μηχανικών ιδιοτήτων των αιμοφόρων αγγείων – εκτενείς αναφορές γίνονται στα βιβλία εμβιομηχανικής των Fung (1993) και Humphrey (2002), και στο άρθρο ανασκόπησης του Hayashi (1994). Στο γενικό μέρος της παρούσας διατριβής εστιάζουμε το ενδιαφέρον μας αποκλειστικά στα πειράματα εφελκυσμού, επειδή αυτά έχουν πλειστάκις χρησιμοποιηθεί για την κατανόηση της μηχανικής συμπεριφοράς της ανευρυσματικής ανιούσας αορτής. Πρέπει εντούτοις να αναγνωριστεί ότι χρειάζονται μετρήσεις και από άλλα πρωτόκολλα φορτίσεων για μια ολιστική κατανόηση της μηχανικής συμπεριφοράς της.

Για την ερμηνεία των δημοσιευμένων δεδομένων από πειράματα εφελκυσμού, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι υπάρχει σύμφωνα με τη μηχανική του συνεχούς μέσου ποικιλία ορισμών της τάσης (1st Piola-Kirchhoff, 2nd Piola-Kirchhoff, Cauchy) και της παραμόρφωσης (stretch, Green-St. Venant, Almansi-Hamel) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση των δεδομένων (βλ. Εικ. 12) – η επεξήγηση των διαφορών στους ορισμούς αυτούς δεν κρίνεται απαραίτητη εδώ. Να σημειωθεί επίσης ότι ανεξαρτήτως ορισμών η πειραματική διάταξη καταγράφει την επιμήκυνση του δείγματος και την ασκούμενη σ' αυτό δύναμη. Μετά τη μέτρηση των αρχικών διαστάσεων του δοκιμίου (πάχος και πλάτος) και της απόστασης

μεταξύ των αρπαγών (Εικ. 12), τα δεδομένα δύναμης και επιμήκυνσης μετατρέπονται σε τάση και παραμόρφωση, βάσει των διαφορετικών ορισμών που είναι διαθέσιμοι.

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΠΕΙΡΑΜΑ ΜΟΝΟΑΞΟΝΙΚΟΥ ΕΦΕΛΚΥΣΜΟΥ

1. Ορισμοί Τάσης:
1st Piola-Kirchhoff $T=F/(w_0 t_0)$
2nd Piola-Kirchhoff $S=T/\lambda$
Cauchy $\sigma=T\lambda$
2. Ορισμοί Παραμόρφωσης:
Stretch $\lambda=l/l_0$
Green-St.Venant $E=0,5(\lambda^2-1)$
Almansi-Hamel $e=0,5(1-\lambda^{-2})$



Εικ. 12. Διαθέσιμοι μαθηματικοί ορισμοί τάσης-παραμόρφωσης για το πείραμα μονοαξονικού εφελκυσμού.

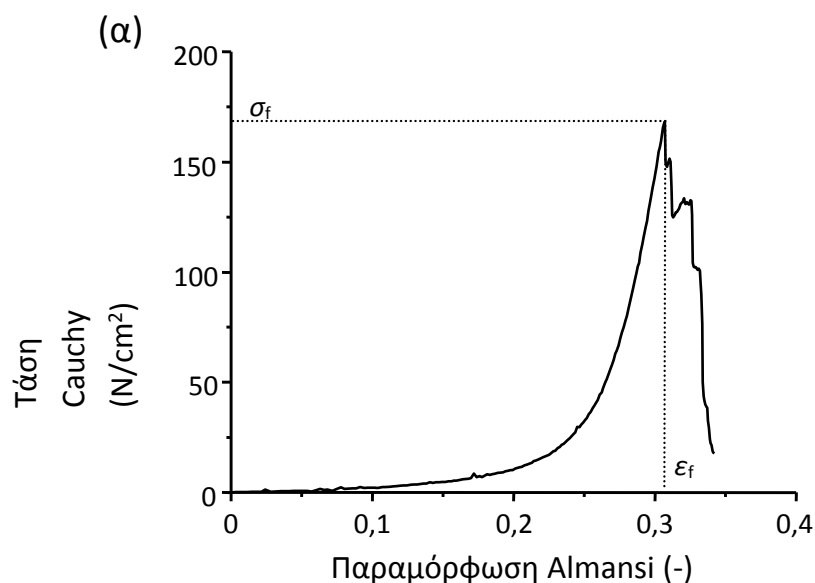
2.6.6. Ανάλυση Δεδομένων Τάσης-Παραμόρφωσης

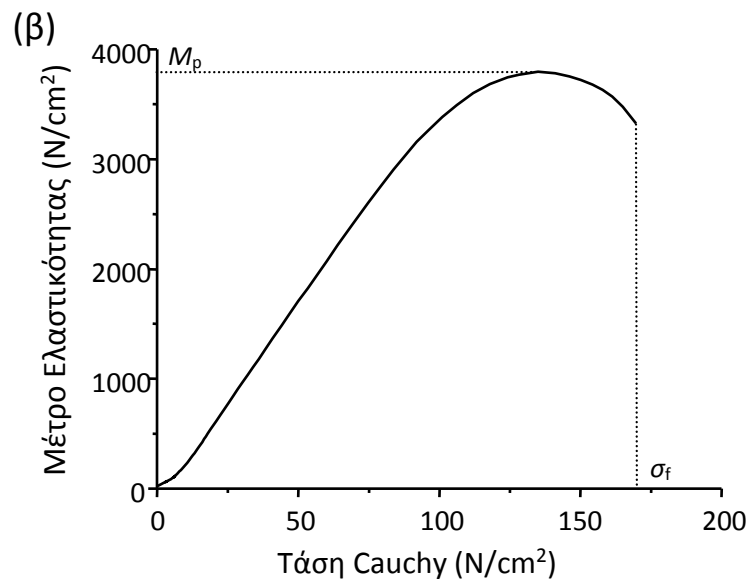
Οι καμπύλες τάσης-παραμόρφωσης συνίστανται από το τμήμα φόρτισης όπου σταδιακά αυξάνεται η ασκούμενη τάση και σε ορισμένες περιπτώσεις – όταν ο ιστός δεν έχει τεντωθεί έως του σημείου ρήξης – από το τμήμα αποφόρτισης, όπου σταδιακά αφαιρείται η τάση. Τα δεδομένα μπορούν να μοντελοποιηθούν από συναρτήσεις πυκνότητας ενέργειας παραμόρφωσης – αυτές αντιστοιχούν στην ελαστική ενέργεια που αποθηκεύεται στο δοκίμιο κατά τη διάρκεια της φόρτισης (Humphrey, 1999; Holzapfel et al., 2000; Vito and Dixon, 2003). Διαφορετικοί τύποι πυκνότητας ενέργειας παραμόρφωσης (ή αλλιώς ονομαζόμενοι καταστατικά μοντέλα), όπως το εκθετικό μοντέλο του Fung (Fung et al., 1979), έχουν χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή των μηχανικών ιδιοτήτων των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής (Okamoto et al., 2002; Matsumoto et al., 2009; Sokolis et al., 2012a;b; Azadani et al., 2012). Οι παράμετροι των καταστατικών μοντέλων είναι ανεξάρτητες από τους

ορισμούς τάσης και παραμόρφωσης, που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγωγή των πειραματικών μετρήσεων. Επίσης, περιγράφουν τις μηχανικές ιδιότητες του ιστού σε όλο το φάσμα των φορτίσεων και είναι επομένως προτιμητέες έναντι απλών δεικτών των μηχανικών ιδιοτήτων, όπως το μέτρο ελαστικότητας που παρουσιάζεται στην κάτωθι παράγραφο.

2.6.6.1. Μέτρο Ελαστικότητας (Δυσκαμψία)

Το μέτρο ελαστικότητας αποτελεί ένδειξη της δυσκαμψίας ενός υλικού και μπορεί να θεωρηθεί ως η αντίσταση του υλικού στην παραμόρφωση. Η τιμή του μέτρου ελαστικότητας είναι σταθερή σε υλικά που υπακούουν στο νόμο του Hooke, ενώ μεταβάλλεται με το επίπεδο τάσης και παραμόρφωσης στα βιολογικά υλικά που εμφανίζουν μη-γραμμική σχέση τάσης-παραμόρφωσης. Επομένως, το μέτρο ελαστικότητας σ' ένα μη-γραμμικό υλικό αντιστοιχεί στην κλίση της καμπύλης τάσης-παραμόρφωσης (Εικ. 13) και ορίζεται σε συγκεκριμένη τάση ή παραμόρφωση καθώς αυτή μεταβάλλεται κατά μήκος της καμπύλης. Προηγούμενες μελέτες έχουν παρουσιάσει τιμές του μέτρου ελαστικότητας για τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής έναντι των μη-ανευρυσματικών αορών. Μολονότι οι βασικές διαφοροποιήσεις των ευρημάτων μέτρου ελαστικότητας εκμαιεύονται από σύγκριση της μίας μελέτης με την άλλη (επί παραδείγματι, έχει βρεθεί από αρκετές μελέτες ότι το τοίχωμα των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής είναι σημαντικά πιο δύσκαμπτο από εκείνο της φυσιολογικής ανιούσας αορτής), τα μέτρα ελαστικότητας δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα αν δεν έχουν χρησιμοποιηθεί οι ίδιοι ορισμοί τάσης και παραμόρφωσης, και το μέτρο ελαστικότητας δεν έχει υπολογιστεί στο αυτό επίπεδο.





Εικ. 13. (α) Σχέση τάσης-παραμόρφωσης και (β) μέτρου ελαστικότητας-τάσης για εγκάρσιο δείγμα από το πρόσθιο τεταρτημόριο ανευρυσματικής ανιούσας θωρακικής αορτής. Τα σύμβολα σ , ϵ και M υποδηλώνουν την τάση, την παραμόρφωση και το μέτρο ελαστικότητας στο σημείο αστοχίας. Η εικόνα έχει ληφθεί από τη δημοσίευση των Ilioroulos et al. (2009a).

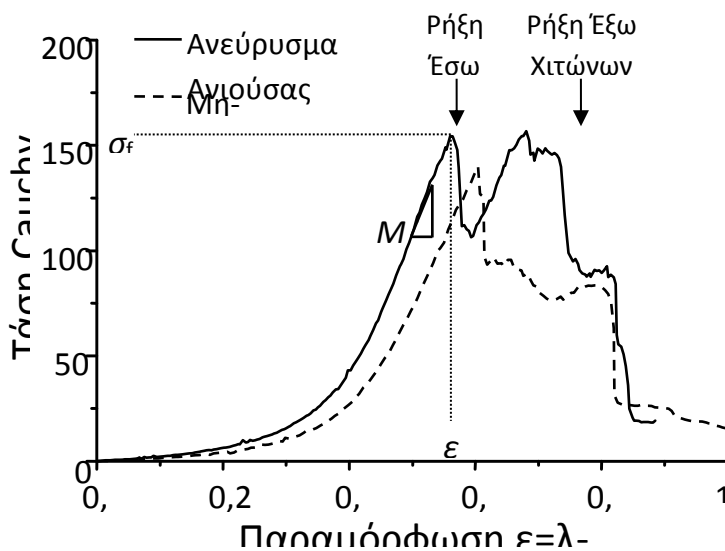
Πρέπει στο σημείο αυτό να τονιστεί ότι η δυσκαμψία ενός υλικού περιγράφει τη σχέση μεταξύ της εφαρμοζόμενης δύναμης (τάσης) και της επιμήκυνσης του ιστού (παραμόρφωσης), αλλά εξ ορισμού δεν προσφέρει πληροφορίες για την αντοχή του υλικού. Εξαιτίας της μη γραμμικής σχέσης τάσης-παραμόρφωσης, εύκαμπτα υλικά με μικρό μέτρο ελαστικότητας μπορούν να έχουν μεγάλη αντοχή και το αντίθετο. Ωστόσο, επειδή τόσο η δυσκαμψία όσο και η αντοχή των βιολογικών υλικών καθορίζεται πρωτίστως από την περιεκτικότητα και τη μικρο-αρχιτεκτονική των ινών κολλαγόνου εντός του τοιχώματος, είθισται οι δύσκαμπτοι ιστοί να παρουσιάζουν και τη μεγαλύτερη αντοχή.

2.6.6.2. Ανισοτροπία – Διαφοροποίηση των Μηχανικών Ιδιοτήτων ως προς τον Άξονα Φόρτισης

Οι μηχανικές ιδιότητες ενός ιστού, όπως η δυσκαμψία, μπορούν να είναι ίδιες σε όλες τις διευθύνσεις και τότε ο ιστός καλείται ισότροπος, ή διαφορετικές και ο ιστός σε εκείνη την περίπτωση καλείται ανισότροπος.

2.6.6.3. Τάση Αστοχίας (Αντοχή)

Η τάση αστοχίας (ή απλά αντοχή σε εφελκυσμό) είναι η μέγιστη τάση που μπορεί να φέρει ένας ιστός προ της ρήξης του και συνήθως μετριέται κατά τη διάρκεια του πειράματος μονοαξονικού εφελκυσμού. Πλήθος μελετών έχουν δημοσιεύσει την αντοχή του τοιχώματος της ανευρυσματικής και μη ανιούσας θωρακικής αορτής (Okamoto et al., 2002; Vorp et al., 2003; Iliopoulos et al., 2009a;b; Sokolis et al., 2012b; Pichamuthu et al., 2013; Ferrara et al., 2016; 2018). Οι ανωτέρω συγγραφείς έχουν καταγράψει μόνο τη πρώτη ρήξη του τοιχώματος, ωστόσο αυτό παρουσιάζει συχνά πολλαπλές ρήξεις, με αυτές του έξω και μέσου χιτώνα να προηγούνται εκείνης του έσω – βλ. χαρακτηριστικό παράδειγμα στην Εικ. 14 – γεγονός που υποδηλώνει σημαντική διαφοροποίηση της αντοχής των τριών χιτώνων του αορτικού τοιχώματος.



Εικ. 14. Χαρακτηριστικές καμπύλες τάσης-παραμόρφωσης δείγματος μη-ανευρυσματικής και δείγματος ανευρυσματικής ανιούσας θωρακικής αορτής, που παρουσιάζουν πολλαπλές ρήξεις του αορτικού τοιχώματος. Τα σύμβολα σ_f , ϵ_f και M_p υποδηλώνουν την τάση αστοχίας, την παραμόρφωση αστοχίας και το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας για την ανευρυσματική ανιούσα θωρακική αορτή. Η εικόνα έχει ληφθεί από τη δημοσίευση των Iliopoulos et al. (2009b).

2.7. Εμβιομηχανικός Χαρακτηρισμός των Ανευρυσμάτων Ανιούσας Θωρακικής Αορτής

Το πείραμα εφελκυσμού επιτρέπει την περιγραφή της σχέσης τάσης-παραμόρφωσης και, όταν ο ιστός τεντωθεί έως του σημείου ρήξης, την περιγραφή της αντοχής του. Έχουν πλέον δημοσιευτεί τιμές δυσκαμψίας και αντοχής της φυσιολογικής ανιούσας αορτής και των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη και δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Να σημειωθεί όμως ότι η σύγκριση στη βιβλιογραφία των δημοσιευμένων τιμών των μηχανικών παραμέτρων είναι σύνθετη και σε ορισμένες περιπτώσεις δυστυχώς ακόμη και άνευ νοήματος, καθώς όπως προαναφέρθηκε τα πειραματικά δεδομένα και οι υπολογισθείσες από αυτά μηχανικές παράμετροι επηρεάζονται από πλήθος παραγόντων.

Ωστόσο και παρά το γεγονός ότι οι δημοσιευμένες τιμές μεταβάλλονται από μελέτη σε μελέτη, εξαρτώμενες από το πειραματικό πρωτόκολλο που επιλέχθηκε και τους ορισμούς τάσης και παραμόρφωσης, προκύπτουν κάποια σημαντικά συμπεράσματα. Οι περισσότερες λοιπόν μελέτες συνηγορούν στο ότι ο ανευρυσματικός ιστός είναι πιο δύσκαμπτος (Vorop et al., 2003; Iliopoulos et al., 2009; Matsumoto et al., 2009; Sokolis et al., 2012a) από το φυσιολογικό ιστό της ανιούσας αορτής (βλ. Εικ. 14), αποδεικνύοντας την αδυναμία της αορτικής διαμέτρου και της ηλικίας του ασθενούς να προβλέψουν από μόνες τους τη δομική/μηχανική ακεραιότητα του αγγείου. Συχνά παρατηρείται εκτεταμένος εκφυλισμός του μέσου χιτώνα και εναπόθεση ινών κολλαγόνου σε ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, ενώ λιγότερο εμφανής είναι ο εκφυλισμός σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και μάλλον συνδέεται με τη νεαρότερη ηλικία των ασθενών αυτών και με μικροδομική διάρρηξη που δεν είναι πάντα αντιληπτή με απλή ιστολογική εξέταση. Ως εκ τούτου, τα μηχανικά χαρακτηριστικά των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής είναι διακριτά στους ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής έχουν σημαντικά μεγαλύτερη αντοχή σε ασθενείς με δίπτυχη απ' ό,τι σε εκείνους με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα (Pichamuthu et al., 2013; Pham et al., 2013). Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι το πάχος του αορτικού τοιχώματος μειώνεται (Choudhury et al., 2009; Pham et al., 2013) και η αντοχή στη διάδοση του διαχωρισμού εντός του μέσου χιτώνα είναι σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με δίπτυχη συγκριτικά με εκείνους με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα (Pasta et al., 2012), επεξηγώντας την αυξημένη πιθανότητα αορτικού διαχωρισμού στους πρώτους (Edwards et al., 1978).

Η γήρανση εξάλλου αυξάνει το λόγο της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο προς εκείνη σε ελαστίνη μεταβάλλοντας έτσι τις μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος. Ως γνωστόν, η ανιούσα

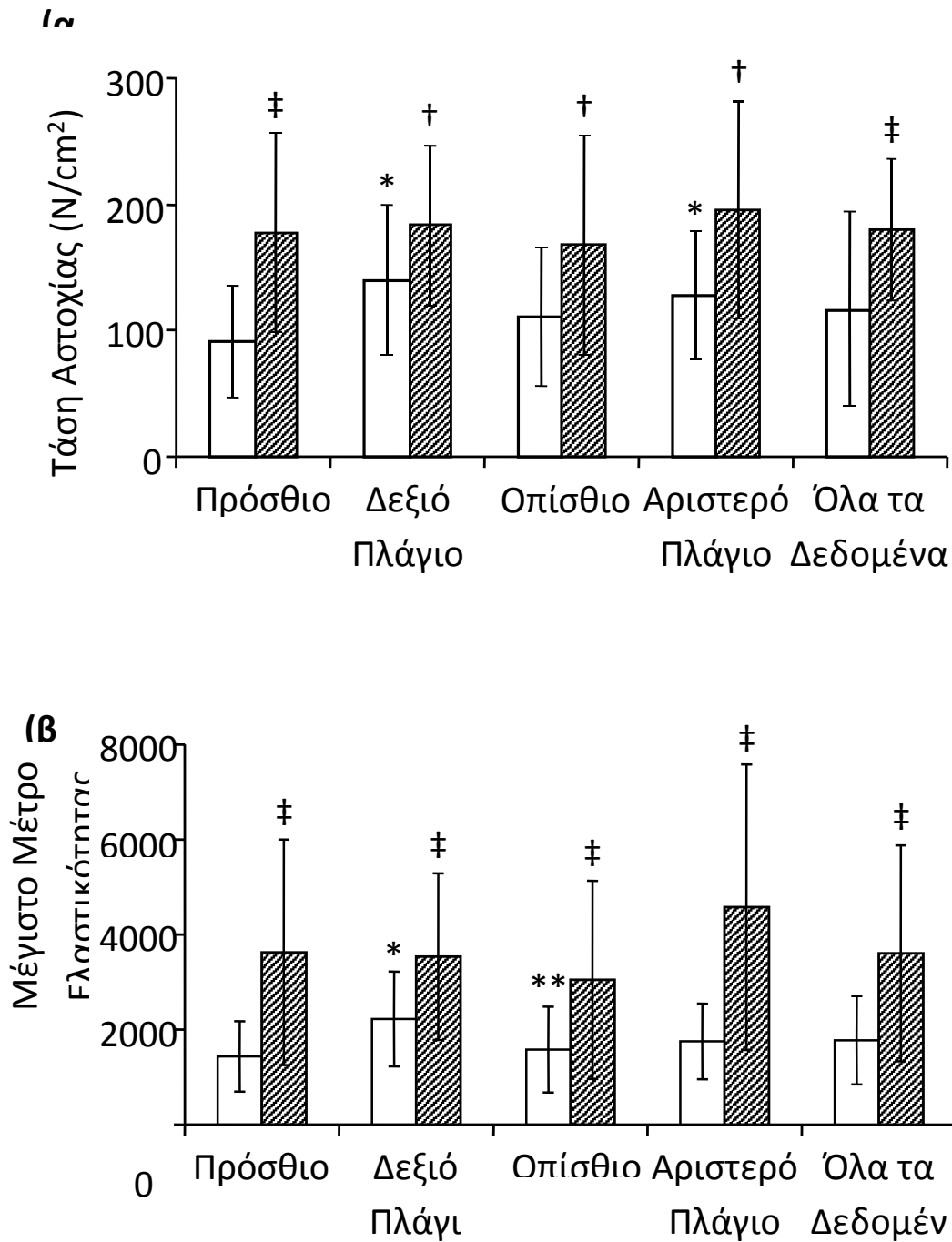
Θωρακική αορτή νεαρών ατόμων παρουσιάζει μεγαλύτερη εκτασιμότητα (δηλαδή παραμόρφωση αστοχίας), αντοχή και μικρότερη τιμή τάσης κατά τον επιμήκη άξονα στο επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης (Okamoto et al., 2002; 2003). Η νεαρότερη ηλικία εμφάνισης των ανευρυσμάτων σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα είναι ένας συχνά παραμελημένος αλλά πάντα κρίσιμος παράγοντας για την ερμηνεία των εμβιομηχανικών δεδομένων.

Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι παρόλο που η πιθανότητα διαχωρισμού και ρήξης των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής επηρεάζεται όντως από τις μηχανικές ιδιότητες του συνολικού τοιχώματος, η αστοχία του ιστού μπορεί να είναι αποτέλεσμα φαινομένων που λαμβάνουν χώρα σε τοπικό επίπεδο, όπως οι μικρορωγμές. Επιπλέον, πρέπει να τονιστεί ότι ο μηχανισμός ρήξης βάσει των αιμοδυναμικών τάσεων και της αντοχής του αορτικού ιστού στον εφελκυσμό διαφοροποιείται αρκετά από το μηχανισμό διάδοσης του διαχωρισμού – οι τάσεις που αναπτύσσονται στο διαχωρισμένο τοίχωμα είναι σαφώς πιο σύνθετες από αυτές που αναπτύσσονται στο συμπαγές τοίχωμα, όπως πιο σύνθετη είναι και η δυσλειτουργία του ιστού (Gasser and Holzapfel, 2006; Rajapogal et al., 2007; Pal et al., 2014).

2.8. Διαχωρισμός της Ανιούσας Αορτής

Ο διαχωρισμός της ανιούσας αορτής συχνά εκδηλώνεται με τη μορφή σχίσματος του έσω χιτώνα κατά την περιφερειακή διεύθυνση του αγγείου – δηλαδή κάθετα στη ροή του αίματος – (Hirst et al., 1958) και τείνει να ακολουθεί τη μεγαλύτερη καμπυλότητα της αορτής (Edwards, 1979). Το περιφερειακό σχίσμο εξηγείται κατά πάσα πιθανότητα από αστοχία του ιστού στον επιμήκη άξονα (Thubrikar et al., 1999; Beller et al., 2004) που είναι ασθενέστερος – δηλαδή παρουσιάζει μικρότερη αντοχή στον εφελκυσμό – απ’ ό,τι ο περιφερειακός άξονας (Iliopoulos et al., 2009a;b; Pichamuthu et al., 2013) (βλ. Εικ. 15). Επίσης, λόγω της μεγάλης παραμόρφωσης που προκαλείται από την καθοδική κίνηση της καρδιάς κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (Beller et al., 2004), το σχίσμο κατά τον περιφερειακό άξονα μπορεί να αναπτυχθεί αν η τάση κατά τον επιμήκη άξονα υπερβαίνει την αντοχή του τοιχώματος στον αυτό άξονα. Οι εργασίες που έχουν εξετάσει τις τοπογραφικές μεταβολές της αντοχής του αορτικού τοιχώματος είναι περιορισμένες, ωστόσο οι Iliopoulos et al. (2009a) βρήκαν ότι το πρόσθιο και έσω πλάγιο τοίχωμα των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής εμφανίζει μικρότερη αντοχή στον επιμήκη άξονα απ’ ό,τι το δεξιό πλάγιο και οπίσθιο τοίχωμα (βλ. Εικ. 15). Η διάδοση του αορτικού διαχωρισμού δεν μπορεί όμως να περιγραφεί στην εντέλειά της από μετρήσεις της αντοχής του τοιχώματος σε εφελκυσμό και πιθανότατα να επηρεάζεται από την τοπογραφική μεταβολή των αιμοδυναμικών φορτίων ή της αντοχής του αορτικού τοιχώματος στο διαχωρισμό (Pasta et al., 2012).

Κλείνοντας τα κεφάλαια των *in vitro* πειραματικών μελετών, πρέπει να τονιστεί ότι ενώ αυτές έχουν αυστηρή επιστημονική βάση και παρέχουν πλήθος χρήσιμων πληροφοριών, τα αποτελέσματά τους δεν έχουν ακόμη μεταφραστεί σε κλινικές παραμέτρους και δεν έχουν ούτε εν μέρει ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες. Πέραν του μεγέθους της αορτής, *in vivo* μετρήσεις της κίνησης του τοιχώματος, το πάχος και οι τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες κατά πάσα πιθανότητα θα απαιτηθούν για την αξιολόγηση της μηχανικής συμπεριφοράς της αορτής και θα μπορούσαν να προσφέρουν ουσιώδη κλινική πληροφόρηση επί της παθολογίας του τοιχώματος σε εξατομικευμένη βάση, δηλαδή από τον έναν ασθενή στον άλλο. Ωστόσο, η *in vivo* απεικόνιση της παραμόρφωσης δεν είναι σε θέση να δώσει άμεσα πληροφορίες για τις μηχανικές τάσεις που αναπτύσσονται στο τοίχωμα. Ο ρόλος του *in vitro* εμβιομηχανικού πειραματισμού είναι επομένως να θέσει τα κριτηρία επί των οποίων θα υπολογιστούν οι *in vivo* μηχανικές ιδιότητες.



Εικ. 15. Μεταβολή (α) της τάσης αστοχίας και (β) του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής μεταξύ των διαφορετικών τεταρτημορίων της αορτής: πρόσθιο έναντι δεξιού πλάγιου έναντι οπισθίου έναντι αριστερού πλάγιου έναντι των συγκεντρωτικών δεδομένων από όλα τα τεταρτημόρια, και των διαφορετικών διευθύνσεων: επιμήκης (λευκό) έναντι περιφερειακής διεύθυνσης (γραμμωσκιασμένο). Οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος ± σταθερή απόκλιση. * = $P < 0,05$ σε σύγκριση με το πρόσθιο τεταρτημόριο. ** = $P < 0,05$ σε σύγκριση με το δεξιό πλάγιο τεταρτημόριο. † = $P < 0,05$ και ‡ = $P < 0,001$ σε σύγκριση με την επιμήκη διεύθυνση. Τα διαγράμματα έχουν ληφθεί από τη δημοσίευση των Iliopoulos et al. (2009a).

2.9. Μη-Επεμβατικές In Vivo Μέθοδοι Αξιολόγησης των Μηχανικών Ιδιοτήτων της Αορτής

Οι κλινικές απεικονιστικές μέθοδοι είναι το ισχύον πρότυπο για την αξιολόγηση του βαθμού αορτικής διάτασης σε περιπτώσεις υποψίας ανευρύσματος ή δυσλειτουργίας της αορτικής βαλβίδας. Ως εκ τούτου, οι απεικονιστικές αυτές μέθοδοι έχουν προσαρμοστεί ώστε να τεκμαίρονται οι in vivo μηχανικές ιδιότητες του αορτικού τοιχώματος κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο με ελάχιστα επεμβατικό τρόπο. Οι O'Rourke et al. (2002) παρέχουν πλήρη σύνοψη των διαθέσιμων δεικτών που χρησιμοποιούνται στις απεικονιστικές μεθόδους αξιολόγησης των in vivo μηχανικών ιδιοτήτων. Ενθυμούμενοι το νόμο του Hooke (Εξίσωση 2), πρέπει να τονιστεί ότι η παραμόρφωση μόνη της δεν είναι επαρκής για τον υπολογισμό των τοιχωματικών τάσεων – απαιτείται η a priori γνώση των μηχανικών ιδιοτήτων του ιστού.

2.9.1. Ηχοκαρδιογραφία

Στις περισσότερες περιπτώσεις, ένας ασθενής με υποψία αορτικής νόσου υποβάλλεται σε ηχοκαρδιογραφία (echo) για την παρατήρηση της λειτουργίας των βαλβίδων και του φαινότυπού τους, και για τη μέτρηση των διαστάσεων του αγγείου. Οι μετρήσεις echo doppler έχουν το πρόσθετο όφελος της απεικόνισης της αιμοδυναμικής στην ανιούσα θωρακική αορτή, συμπεριλαμβανομένης της αλληλεπίδρασης της ροής και του τοιχώματος κατά τη διάρκεια της συστολικής φάσης της καρδιακής λειτουργίας. Οι δισδιάστατες και M-mode echo μετρήσεις σε συνδυασμό με την αορτική πίεση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της σχέσης πίεσης-διαμέτρου – συχνά μόνο στην περιφερειακή διεύθυνση – που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της διατασιμότητας και της δυσκαμψίας της αορτής. Μελετώντας τη μεταβολή της διαμέτρου με σύγχρονη παρατήρηση του επιμήκη άξονα της αορτής, οι Baumgartner et al. (2005) έδειξαν ότι νέοι ασθενείς με σύνδρομο Marfan είχαν σημαντικά πιο δύσκαμπτες αορτές σε σύγκριση με άτομα της ομάδας ελέγχου. Παρεμφερείς εργασίες έχουν δείξει σημαντική αύξηση της in vivo δυσκαμψίας της ανιούσας θωρακικής αορτής σε χρόνια υπέρταση (Vitarelli et al., 2010).

Η εγκάρσια απεικόνιση της αορτής – κατά την περιφερειακή διεύθυνση – κάνοντας χρήση δισδιάστατου echo μαζί με παρακολούθηση της κίνησης φυσικών ακουστικών δεικτών (στίγματα) που κινούνται μαζί με το τοίχωμα, μπορεί να εκτιμήσει καλύτερα τη μεταβολή της αορτικής διαμέτρου. Κάνοντας χρήση αυτής της μεθόδου, που είναι ευρέως διαδεδομένη για τη μέτρηση της παραμόρφωσης στον αριστερό κόλπο της καρδιάς (Hoit et al., 2011), μπορεί να

απεικονισθεί ολόκληρη η περιφέρεια της αορτής και έτσι να ληφθεί υπόψη η ανομοιόμορφη κίνηση του αορτικού τοιχώματος (Teixeira et al., 2013). Νεώτερες εξελίξεις στην τετραδιάστατη ηχοκαρδιογραφία (4D) echo – δηλαδή σε τριδιάστατη ανακατασκευή με χρονική ανάλυση – πιθανόν να παρέξουν ένα πιο ικανό αναλυτικό εργαλείο in vivo μηχανικών μετρήσεων και να επιτρέψουν τον ταυτόχρονο υπολογισμό των παραμορφώσεων κατά τον περιφερειακό και επιμήκη άξονα της αορτής.

Και πάλι πρέπει να τονιστεί όμως ότι η χρήση in vivo απεικόνισης της παραμόρφωσης για τον υπολογισμό των ασκούμενων τάσεων απαιτεί γνώση των μηχανικών ιδιοτήτων του ιστού. Η απεικόνιση της παραμόρφωσης απαιτεί επίσης εκτεταμένη πληθυσμιακή ανάλυση και σύγκριση με τις in vitro μηχανικές ιδιότητες για να αποτελέσει αξιόπιστο εργαλείο για τη διαστρωμάτωση των ασθενών.

2.9.2. Αξονική και Μαγνητική Αγγειογραφία

Η αξονική και η μαγνητική αγγειογραφία είναι ελκυστικές απεικονιστικές μέθοδοι για την in vivo ανάλυση εξαιτίας της υψηλής χωρικής ανάλυσής τους. Ενώ η απεικόνιση ήχου παρεμποδίζεται από την τοπική ανατομία και τη γωνία του αισθητήρα (π.χ. στην περιφερική ανιούσα αορτή και στο αορτικό τόξο), η αξονική και η μαγνητική αγγειογραφία δεν έχουν τέτοιους περιορισμούς και ως εκ τούτου μπορούν να εξακριβώσουν καλύτερα τις ιδιότητες ολόκληρης της θωρακικής αορτής. Οι τεχνικές αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί από κοινού για τη δημιουργία σε συγκεκριμένους ασθενείς ηλεκτροκαρδιογραφικά-συζευμένων γεωμετρικών πλεγμάτων ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής (μέσω αξονικής αγγειογραφίας) που χρησιμοποιήθηκαν για την απεικόνιση της κυκλικής παραμόρφωσης του αορτικού τοιχώματος (μέσω μαγνητικής αγγειογραφίας) και επέτρεψαν τον υπολογισμό των συγκεντρώσεων των τάσεων (Krishnan et al., 2015).

Αδιάσειστα στοιχεία για τον αιτιώδη ρόλο των αιμοδυναμικών τάσεων στο σχηματισμό και εξέλιξη των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής έχουν προέλθει από πρόσφατες μελέτες τετραδιάστατης μαγνητικής αγγειογραφίας. Ο προσανατολισμός του ανοίγματος της βαλβίδας και η επάρκειά της έχουν συσχετιστεί με το βαθμό διόγκωσης των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα (Schaefer et al., 2008; Thanassoulis et al., 2008). Επίσης, οι den Reijer et al. (2010) παρουσίασαν συσχέτιση της γωνίας του τζετ της αριστερής κοιλίας με τη διάταση της ανιούσας αορτής σε παιδιατρικούς ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Η εντοπισμένη δριμύτητα των αιμοδυναμικών τάσεων στο τοίχωμα της ανιούσας θωρακικής αορτής έχει προταθεί ως το αίτιο της προκληθείσας αναδιαμόρφωσης. Ομοίως, οι Bissell et al. (2013) έχουν συσχετίσει τις ανωμαλίες ροής με τον

τύπο δίπτυχης αορτικής βαλβίδας για την καλύτερη πρόβλεψη του κινδύνου σ' αυτούς τους ασθενείς. Οι Della Corte et al. (2012) εξάλλου χρησιμοποίησαν μαγνητική αγγειογραφία με χρονική ανάλυση και μοντελοποίηση μέσω υπολογιστικής ρευστομηχανικής για να δείξουν ότι το περιορισμένο άνοιγμα της βαλβίδας σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να αποτελέσει ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της διαμέτρου της ανιούσας θωρακικής αορτής και του ρυθμού ανάπτυξής της. Οι Hope et al. (2011) χρησιμοποίησαν 4D μαγνητική αγγειογραφία και υπολόγισαν σημαντική αύξηση των διατμητικών τάσεων στο έξω πλάγιο τοίχωμα με εκκεντρική ροή. Οι Mahadevia et al. (2014) πρόσφατα έδειξαν ότι η παρουσία και ο τύπος της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην κατανομή των διατμητικών τάσεων στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής εξαιτίας της εκκεντρικής ροής. Οι ανωτέρω εργασίες καταδεικνύουν αιτιακή σχέση μεταξύ της δίπτυχης αορτοπάθειας και της εκκεντρικής ροής, όμως καμία από αυτές δεν έχει επιδείξει συσχέτιση του αυξημένου αιμοδυναμικού φορτίου με μεταβολές στις μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος.

Συνοψίζοντας, μετά τις πρόσφατες βελτιώσεις στη χωρική και χρονική τους ανάλυση, οι κλινικές απεικονιστικές τεχνικές καθίστανται χρήσιμες μέθοδοι αξιολόγησης της μηχανικής δυσλειτουργίας. Τούτου λεχθέντος, υπάρχουν περιορισμοί στην ερμηνεία – συγκεκριμένα, οι πιέσεις δεν είναι ισοδύναμες με τις τάσεις τις οποίες υφίσταται ο ιστός. Μέχρι σήμερα, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μελέτη που να συγκρίνει τις *in vitro* μηχανικές ιδιότητες των ιστών με τις προ-εγχειρητικές απεικονιστικές μεθόδους *in vivo* παραμόρφωσης. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει το επόμενο βήμα για τον καθορισμό ορθότερων κριτηρίων επιλογής ασθενών για χειρουργική επέμβαση.

2.9.3. Μεταφραστικές Θεωρήσεις

Η τρέχουσα κλινική πρακτική αντιμετωπίζει τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ως μηχανική δυσλειτουργία του αορτικού τοιχώματος που μπορεί να συναχθεί από το μέγεθος της αορτής. Στην πραγματικότητα, ο δείκτης της διαμέτρου δεν αντιπροσωπεύει την πολυπλοκότητα και τα δυναμικά χαρακτηριστικά της αορτικής νόσου, η οποία σε επίπεδο εμβιομηχανικής και φυσιολογίας δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Προχωρώντας πέραν της αορτικής διαμέτρου, οι πειραματικές μετρήσεις των μηχανικών ιδιοτήτων της ανιούσας θωρακικής αορτής σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις είναι κεντρικής σημασίας για τον καθορισμό της παθολογίας του ανευρύσματος και την εκτίμηση του κινδύνου από καταστροφικές επιπλοκές. Στις προηγούμενες παραγράφους παρουσιάστηκαν τα υπάρχοντα ευρήματα που αφορούν στις μηχανικές ιδιότητες της ανιούσας θωρακικής αορτής με ή χωρίς ανευρυσματική νόσο.

Οι δημοσιευμένες τιμές δυσκαμψίας και αντοχής είναι συχνά δύσκολο να συγκριθούν μεταξύ των μελετών, λόγω του υψηλού βαθμού μεταβλητότητας των πειραματικών μεθόδων. Καλό είναι να υπάρξει μελλοντικά συναίνεση στις πειραματικές μεθόδους και τους τρόπους ανάλυσης των δεδομένων, ώστε να διευκολυνθούν οι συγκρίσεις των αποτελεσμάτων από το ένα εργαστήριο στο άλλο. Επιπλέον, η ηλικία, το φύλο και υπάρχουσες συνοσηρότητες είναι σημαντικοί παράγοντες, που πρέπει να αναφέρονται μαζί με τα μηχανικά δεδομένα για να διασφαλίζεται η ορθή ερμηνεία τους. Μαζί με τα παραπάνω, σωστό είναι να αναφέρονται οι διάφορες κατηγορίες φαρμάκων, που έχουν τη δυνατότητα να επηρεάζουν τη μικροδομή του αορτικού τοιχώματος και τις μηχανικές ιδιότητες και τη λειτουργία του, συμπεριλαμβανομένων των στατίνων, των β-αποκλειστών, των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων (Habashi et al., 2011; Dick et al., 2013). Είναι επομένως απαραίτητο να υπάρχει αντιστοίχιση των παραγόντων αυτών μεταξύ των ομάδων ασθενών, ώστε να αποσαφηνίζεται η επίδρασή τους.

Κλείνοντας το γενικό μέρος της παρούσας διατριβής, να τονιστεί ότι είναι ουσιώδους σημασίας η μεταφορά της πειραματικής πληροφορίας από το εργαστήριο στην κλινική πράξη. Κοιτώντας προς το μέλλον, η χρησιμοποίηση των *in vitro* μηχανικών ιδιοτήτων συγκεκριμένων ομάδων ασθενών σε συνδυασμό με κλινικές απεικονιστικές μεθόδους – όπως της αξονικής και μαγνητικής αγγειογραφίας, και της διοισοφαγικής ηχοκαρδιογραφίας – θα μπορούσε να βοηθήσει στη διάκριση της σταθερής από την ασταθή αορτική παθολογία που μπορεί να οδηγήσει σε διαχωρισμό, ρήξη και θάνατο. Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, έχουν ήδη παρουσιαστεί σημαντικές εργασίες όσον αφορά στη χρήση μη-επεμβατικής *in vivo* χαρτογράφησης της παραμόρφωσης στην ανιούσα θωρακική αορτή, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες τέτοιες μελέτες σε διαφορετικές ομάδες ασθενών. Χρειάζεται επίσης να υπάρξει καλύτερη συσχέτιση της εμβιομηχανικής δυσλειτουργίας του αορτικού ιστού με τη βιολογική δυσλειτουργία, π.χ. την κυτταρική δυσλειτουργία και την ανισορροπία προτεασών/δομικών πρωτεϊνών. Εντέλει, αναμένεται η επικύρωση της *in vivo* προσδιορισμένης παραμόρφωσης του τοιχώματος με ιστοπαθολογικά και *in vitro* μηχανικά δεδομένα να βοηθήσει στην ορθότερη διαστρωμάτωση των ασθενών για επιλεκτική αποκατάσταση των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1. Τύπος Αορτικών Ιστών και Λήψη τους

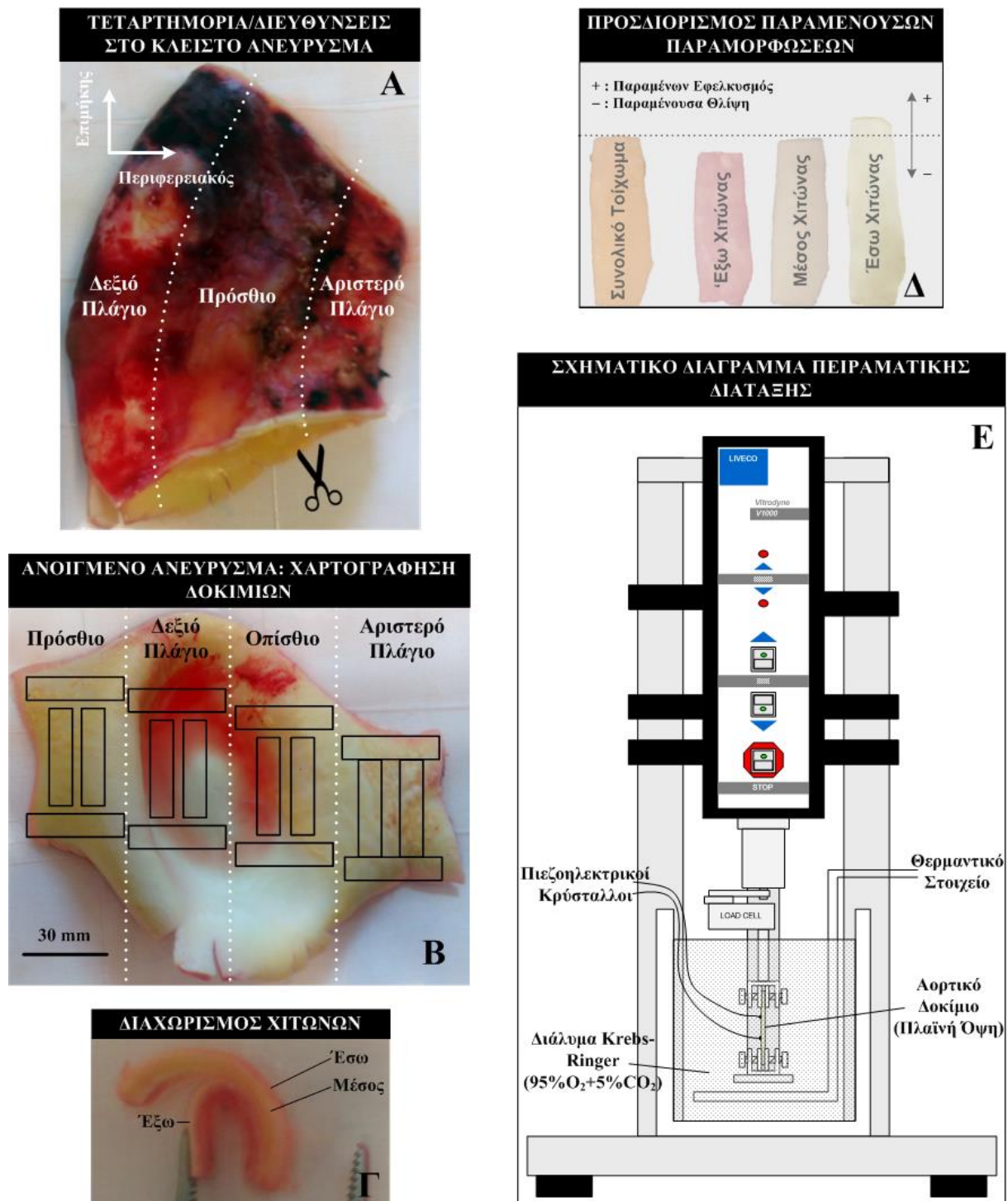
Όλες οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν στο παρόν πειραματικό πρωτόκολλο ήταν σύμφωνες με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας για την Έρευνα σε Ανθρώπους (Συνεδρίαση 12/4/2016, Αρ. Πρωτοκόλλου 1516023953). Ελήφθησαν ανευρυσματικοί ιστοί της ανιούσας θωρακικής αορτής από δεκαεπτά ασθενείς – οκτώ με δίπτυχη και εννέα με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα – που υποβλήθηκαν σε προληπτική χειρουργική αποκατάσταση του ανευρύσματος τους στο Τμήμα Καρδιοχειρουργικής του Νοσοκομείου Υγεία. Επιπλέον, ελήφθησαν μη-ανευρυσματικοί ιστοί ανιούσας θωρακικής αορτής από οκτώ άτομα – όλα με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα – κατά τη διάρκεια της νεκροψίας στο Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών εντός 24ώρου από το θάνατο. Για όλα τα δείγματα, δόθηκε εν επί γνώση συναίνεση. Δεν συμπεριελήφθησαν στο πρωτόκολλο ανευρυσματικοί ιστοί που είχαν υποστεί διαχωρισμό ή σχετίζονταν με το σύνδρομο Marfan και άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως επίσης και μη-ανευρυσματικές αορτές από νεαρά άτομα (κάτω των 40 ετών). Αμέσως μετά τη λήψη τους, οι αορτικοί ιστοί τοποθετήθηκαν σε διάλυμα φυσιολογικού ορού και εξετάστηκαν εντός 24ώρου.

3.2. Προετοιμασία Δειγμάτων

Όλες οι ανιούσες θωρακικές αορτές (τόσο οι ανευρυσματικές όσο και οι μη-ανευρυσματικές) αφαιρέθηκαν ως κυλινδρικά τμήματα μικρού μήκους άνωθεν της αορτικής βαλβίδας – βλ. στην Εικ. 16Α χαρακτηριστικό παράδειγμα αφαιρεθείσας ανευρυσματικής ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενή με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Προτού υποβληθούν σε πειραματική μελέτη, τα αγγεία καθαρίστηκαν σχολαστικά από τους πέριξ συνδετικούς ιστούς αποφεύγοντας τον τραυματισμό του έξω χιτώνα τους. Ακολούθως, οι κύλινδροι ανοίχτηκαν με τομή κατά τον επιμήκη άξονα στο πρόσθιο τμήμα τους. Από την προκύπτουσα αορτική επιφάνεια ελήφθησαν δοκίμια (αορτικές λωρίδες) για την πραγματοποίηση των ιστολογικών και εμβιομηχανικών μελετών (Εικ. 16B). Συγκεκριμένα, κόπηκαν λωρίδες κατά την εγκάρσια και επιμήκη διεύθυνση με τοποθέτηση ενός ορθογώνιου μπλοκ αλουμινίου διαστάσεων 3,5 cm × 1,0 cm επί του ανοιγμένου αγγείου. Αφαιρέθηκαν περισσότερα των δύο γειτονικών δοκιμίων ανά διεύθυνση και τεταρτημόριο – δηλαδή το πρόσθιο, οπίσθιο, δεξιό και αριστερό πλάγιο τεταρτημόριο εκάστης αορτής – ανάλογα με το μέγεθός της (Εικ. 16B). Ένα δοκίμιο από κάθε διεύθυνση και τεταρτημόριο υποβλήθηκε σε εμβιομηχανική εξέταση ενώ τα υπόλοιπα διαχωρίστηκαν στους χιτώνες τους – ήτοι στον έσω, μέσο και έξω χιτώνα – πριν τον πειραματισμό, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που έχει περιγραφεί σε προγενέστερες μελέτες του Εργαστηρίου Εμβιομηχανικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Sokolis et al., 2012a; Sokolis, 2015) – βλ. Εικ. 16Γ.

Εν συντομία, ο διαχωρισμός των χιτώνων έγινε με την εφαρμογή μικρών διατμητικών δυνάμεων στην επιφάνεια των δοκιμίων. Οι διατμητικές δυνάμεις ασκήθηκαν με κυκλική κίνηση χειρουργικού νυστεριού έως ότου επέλθει μερικός διαχωρισμός σε κάποιο σημείο του δοκιμίου. Μετά του σημείου αυτού ακολούθησε προσεκτική αποκόλληση των χιτώνων με χρήση ανατομικών χειρουργικών εργαλείων μέχρι την πλήρη αποκόλληση των χιτώνων σε ολόκληρη την επιφάνεια του δοκιμίου. Όταν η προσπάθεια διαχωρισμού ήταν ανεπιτυχής, οι κατεστραμμένοι χιτώνες αντικαταστάθηκαν με άλλους που αφαιρέθηκαν από όμορο δοκίμιο. Σε κάθε περίπτωση, η ορθότητα του διαχωρισμού και η αντιστοίχιση των τριών χιτώνων που προέκυψαν με τον έσω, μέσο και έξω χιτώνα του αορτικού τοιχώματος επαληθεύτηκε δια ιστολογικών παρατηρήσεων (*vide infra*). Συνολικά, δεκαέξι δοκίμια συνολικού τοιχώματος και μεμονωμένων χιτώνων ανά άτομο κρατήθηκαν για μαθηματική επεξεργασία μετά την εμβιομηχανική τους εξέταση, ειδικότερα ένα περιφερειακό και ένα επίμηκες δοκίμιο για κάθε χιτώνα και τεταρτημόριο.

Διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες ανευρύσματος ανιούσης αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα



Εικ. 16. (Α) Δείγμα ανευρυσματικής ανιούσας θωρακικής αορτής από 80χρονο ασθενή με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, όπου φαίνεται μεταξύ των λευκών στικτών γραμμών το πρόσθιο και τα δύο πλευρικά τεταρτημόρια. Τα τεταρτημόρια ξεχωρίζουν επίσης από τους διακριτούς αριθμούς κοψιμάτων (κεντρικά στο δείγμα) που έγιναν αμέσως μετά τη χειρουργική αφαίρεση του δείγματος. Με τον περιφερειακό και επιμήκη άξονα υποδηλώνεται ο προσανατολισμός των δοκιμών. (Β) Σχηματική απεικόνιση της χαρτογράφησης των δοκιμών στο δείγμα που έχει ανοιχθεί κατά τον επιμήκη άξονά του, με την επιφάνεια του αυλού να είναι στραμμένη προς τα άνω. Τα τέσσερα τεταρτημόρια διακρίνονται και πάλι μεταξύ των διακεκομμένων κάθετων

γραμμών. (Γ) Ανατομικός διαχωρισμός του έξω χιτώνα (ξεχωρίζει μακροσκοπικά από το πιο κοκκινωπό του χρώμα) από το μέσο χιτώνα (παρουσιάζει κίτρινο χρώμα) και τον έσω χιτώνα (παρουσιάζει άσπρο χρώμα). (Δ) Το συνολικό τοίχωμα διαχωρίστηκε στους χιτώνες του για τον προσδιορισμό των παραμένουσων παραμορφώσεων. Παρατηρείται επιμήκυνση του έσω χιτώνα και σμίκρυνση του έξω χιτώνα μετά το διαχωρισμό. (Ε) Σχηματική αναπαράσταση της συσκευής μονοαξονικού εφελκυσμού. Τα δοκίμια (αορτικές λωρίδες) ήταν τοποθετημένα στις αρπάγες της συσκευής και εμβαπτισμένα σε διάλυμα Krebs-Ringer. Πιεζοηλεκτρικοί κρύσταλλοι ήταν κολλημένοι στο μεσαίο τμήμα των δοκιμίων για τη μέτρηση της επιμήκυνσής τους κατά τη διάρκεια του πειράματος.

3.3. Καθορισμός Παραμένουσων Παραμορφώσεων

Τα δοκίμια, πριν και μετά το διαχωρισμό τους σε χιτώνες, τοποθετήθηκαν πάνω σε λείο δισκίο που περιείχε φυσιολογικό ορό και φωτογραφική μηχανή (Olympus model E400; Olympus Optical Co Ltd, Tokyo, Japan) τοποθετήθηκε σε καθορισμένη απόσταση άνωθεν τους – βλ. στην Εικ. 16Δ λωρίδες συνολικού τοιχώματος και του διαχωρισμένου έσω, μέσου και έξω χιτώνα. Ελήφθησαν φωτογραφίες των δοκιμίων για τη μέτρηση των παραμένουσων παραμορφώσεων τους μισή ώρα μετά την τοποθέτηση στο δισκίο, προκειμένου τα δοκίμια να βρίσκονται σε κατάσταση ισορροπίας και να έχουν εξαλειφθεί τα όποια φαινόμενα ερπυσμού, ήτοι ιξωδοελαστικότητας. Το μήκος του συνολικού τοιχώματος και των επιμέρους χιτώνων μετρήθηκε στις φωτογραφίες με το λογισμικό Image-Pro Plus software (v6.0; Media Cybernetics Inc, Silver Spring, MD, USA). Οι παραμένουσες παραμορφώσεις κάθε χιτώνα σε αμφότερες τις διευθύνσεις υπολογίστηκαν ως ο λόγος του μήκους του συνολικού τοιχώματος στην εκάστοτε διεύθυνση προς το μήκος του κάθε χιτώνα στην ίδια διεύθυνση.

3.4. Μηχανική Δοκιμασία Μονοαξονικού Εφελκυσμού

Ο αορτικός ιστός υποβλήθηκε στο πείραμα μονοαξονικού εφελκυσμού με χρήση της εμπορικά διαθέσιμης συσκευής Vitrodyne V1000 Universal Tester (Liveco Inc, Burlington, VT, USA), που παρουσιάζεται σχηματικά στην Εικ. 16Ε, όπως έχει περιγραφεί λεπτομερώς σε προηγούμενες μελέτες του Εργαστηρίου Εμβιομηχανικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Iliopoulos et al., 2009b; Sokolis et al., 2012a). Τα δοκίμια (λωρίδες ιστού) τοποθετήθηκαν κάθετα στις αρπάγες της συσκευής εφελκυσμού εντός υδατόλουτρου που περιείχε διάλυμα Krebs-Ringer και αεριζόταν με αέριο μείγμα 95% O₂ και 5% CO₂ κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η θερμοκρασία διατηρείτο σταθερή στους 37°C μέσω θερμαντικού στοιχείου (1130A; PolyScience, Niles, IL, USA). Για την ανάρτηση των δοκιμίων στις αρπάγες και την αποφυγή ολίσθησής τους κατά τη φόρτιση, τα άκρα των δοκιμίων κολλήθηκαν σε υαλόχαρτα με κυανοακρυλική κόλλα. Μετά την ανάρτηση των δοκιμίων, η πάνω αρπάγη μετακινείται έως ότου η καταγραφή της δύναμης από τη συσκευή να ισούται με το βάρος του δοκιμίου. Το πάχος και το πλάτος του δοκιμίου στην αφόρτιστη κατάσταση του μετρήθηκε σε τρία σημεία με χρήση μικρόμετρου λείζερ (LS-3100; Keyence Corp, Osaka, Japan) και ο μέσος όρος αυτών των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε στις περαιτέρω αναλύσεις. Το μήκος του δείγματος στην αφόρτιστη κατάσταση μετρήθηκε απευθείας από τη συσκευή εφελκυσμού, με ρύθμιση της απόστασης των αρπαγών μέσω ανοδικών ή καθοδικών κινήσεων της άνω αρπάγης έως τη καταγραφή μηδενικού φορτίου και επιβεβαιώθηκε από την απουσία διπλώματος του αορτικού ιστού. Αυτή η αφόρτιστη (σχεδόν επίπεδη) κατάσταση του δοκιμίου θεωρήθηκε ως η κατάσταση αναφοράς.

Κάθε δοκίμιο υποβλήθηκε σε μονοαξονικό εφελκυσμό με προοδευτική μετατόπιση της άνω αρπάγης σε σχέση με την κάτω, η οποία παρέμενε σταθερή. Η άνω αρπάγη ήταν συνδεδεμένη με δυναμοκυψέλη (GSO-500; Transducer Techniques, Temecula, CA, USA) μέσω της οποίας μετρήθηκε η εφαρμοζόμενη δύναμη. Η μέτρηση των παραμορφώσεων έγινε στο μέσο των δοκιμίων για να μην επηρεάζεται από την εφαρμογή των δυνάμεων συγκράτησης που ασκούν οι αρπάγες κατά τη διάρκεια του πειράματος. Ειδικότερα, η μέτρηση του μήκους και του πλάτους των δοκιμίων πραγματοποιήθηκε από δύο ζεύγη πιεζοηλεκτρικών κρυστάλλων (Sonometrics Corp, London, Ontario, Canada), τα οποία ήταν κολλημένα στην επιφάνεια των δοκιμίων παράλληλα και κάθετα στον άξονα φόρτισης – βλ. το σχηματικό διάγραμμα της πειραματικής διάταξης στην Εικ. 16Ε. Η ακρίβεια στη μέτρηση της δύναμης και της παραμόρφωσης που προσέφερε η πειραματική συσκευή ήταν 0,25 g και 1 μm, αντίστοιχα, ενώ τα δεδομένα ελήφθησαν με συχνότητα δειγματοληψίας 50 Hz. Όλα τα δοκίμια εξετάστηκαν με ρυθμό παραμόρφωσης 20%/min μέχρι ρήξης του ιστού. Τα δεδομένα δεν

χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη όταν η ρήξη επήλθε στις αρπάγες – αυτό παρατηρήθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 5% του συνόλου των δοκιμίων που εξετάστηκαν. Λεπτομέρειες σχετικά με τον αριθμό δοκιμίων που υποβλήθηκαν σε επιτυχή μελέτη των εμβιομηχανικών τους ιδιοτήτων παρέχεται στην παράγραφο 4.1.

Τα πειραματικά δεδομένα δύναμης-επιμήκυνσης μετατράπηκαν σε καμπύλες τάσης-παραμόρφωσης. Η παραμόρφωση υπολογίστηκε ως ο λόγος του μήκους υπό εφελκυστική φόρτιση προς το μήκος του αφόρτιστου δοκιμίου – ανατρέξτε στη σελ. 39 του Γενικού Μέρους για τον ορισμό stretch. Η τάση υπολογίστηκε ως ο λόγος της εφαρμοζόμενης δύναμης προς την επιφάνεια διατομής του δοκιμίου – ανατρέξτε πάλι στη σελ. 39 για τον ορισμό της τάσης Cauchy – και το μέτρο ελαστικότητας ως η πρώτη παράγωγος της τάσης ως προς την παραμόρφωση – ανατρέξτε στη σελ. 40 για την επεξήγηση της έννοιας του μέτρου ελαστικότητας. Από τις καμπύλες τάσης-παραμόρφωσης προσδιορίστηκε το σημείο θραύσης και καταγράφηκαν η τάση αστοχίας (δείκτης της αντοχής του αορτικού ιστού) και η παραμόρφωση αστοχίας (δείκτης της εκτασιμότητάς του) ως οι μέγιστες τιμές τάσης και παραμόρφωσης αντίστοιχα στο σημείο θραύσης – βλ. στην Εικ. 14 χαρακτηριστικό παράδειγμα υπολογισμού της τάσης και της παραμόρφωσης αστοχίας από προηγούμενη μελέτη που εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Εμβιομηχανικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Iliopoulos et al., 2009b). Το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας που συνιστά τη μέγιστη τιμή δυσκαμψίας του υλικού υπολογίστηκε ως η μεγαλύτερη κλίση της καμπύλης τάσης-παραμόρφωσης πριν το σημείο θραύσης του ιστού – βλ. Εικ. 14. Οι ανωτέρω υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν μέσω ημι-αυτοματοποιημένης ρουτίνας που είχε προγραμματισθεί στο λογισμικό Mathematica (v.9.0; Wolfram Research Inc, Boston, MA, USA). Τα δοκίμια δεν υποβλήθηκαν σε μηχανική προετοιμασία (preconditioning) λόγω της εξαιρετικά μεταβλητής μηχανικής τους απόκρισης, που απέκλειε την εφαρμογή του ίδιου πρωτόκολλου σε όλα τα δοκίμια.

3.5. Ιστολογία

Μετά την εμβιομηχανική τους εξέταση, όλα τα δοκίμια μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα φορμαλδεΰδης 10% και εν συνεχεία εμπεδώθηκαν σε παραφίνη – το ίδιο έγινε με παρακείμενες αορτικές λωρίδες που δεν υποβλήθηκαν σε εμβιομηχανική εξέταση, όταν υπήρχε διαθεσιμότητα. Με μικροτόμο κόπηκαν τομές πάχους πέντε μικρομέτρων, οι οποίες βάφτηκαν με αιματοξυλίνη-ηωσίνη για την ανάδειξη των πυρήνων των λείων μυϊκών κυττάρων, με Sirius red για την ανάδειξη του κολλαγόνου και με ορσεΐνη για την ανάδειξη της ελαστίνης. Ελήφθησαν ιστολογικές εικόνες από φωτογραφική μηχανή (Altra20, Soft Imaging System, Munster, Germany) συνδεδεμένη σε κοινό μικροσκόπιο φωτός (Olympus CX31 microscope, Olympus, Tokyo, Japan) κάνοντας χρήση του λογισμικού analysis getIT (Soft Imaging System).

Η ανάλυση των πολυχρωματικών ψηφιοποιημένων εικόνων πραγματοποιήθηκε με χρήση του εξειδικευμένου λογισμικού Image-Pro Plus v6.0 software (Media Cybernetics Inc, Silver Spring, MD, USA) μέσω ημι-αυτοματοποιημένης επεξεργασίας. Χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία που έχει παρουσιαστεί σε προηγούμενες δημοσιεύσεις του Εργαστηρίου Εμβιομηχανικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Iliopoulos et al., 2009b; Sokolis and Iliopoulos, 2014), τα ποσοστά ελαστίνης και κολλαγόνου –θεωρούμενα ως περιεκτικότητες του αορτικού τοιχώματος – μαζί με το πάχος του έσω, μέσου και έξω χιτώννα όπως επίσης και του συνολικού τοιχώματος της αορτής εκτιμήθηκαν τυφλά σε δέκα αντιπροσωπευτικές θέσεις μετά από κατάτμηση (segmentation) των εικόνων και υπολογίστηκαν μέσοι όροι από τρεις τομές. Η μέτρηση πάχους έγινε σε τομές αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Συγκεκριμένα χρώματα – κόκκινο για το κολλαγόνο σε τομές Sirius red και καφέ για την ελαστίνη σε τομές ορσεΐνης – απομονώθηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν ως τα θετικά βαμμένα ποσοστά επί της συνολικής επιφάνειας. Η ως άνω ανάλυση αφορούσε δείγματα του συνολικού τοιχώματος περίξ εκείνων που υποβλήθηκαν σε εμβιομηχανική μελέτη.

3.6. Στατιστική Ανάλυση

Όλα τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσος όρος \pm τυπικό σφάλμα. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές – θεωρούμενες σε τιμή πιθανότητας $P < 0,05$ – στην ηλικία, τις παραμένουσες παραμορφώσεις, τις ιδιότητες αστοχίας, το πάχος και την περιεκτικότητα του τοιχώματος σε ελαστίνη και κολλαγόνο ανάμεσα στους ασθενείς με ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής και δίπτυχη αορτική βαλβίδα, εκείνους με ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα και τέλος τα άτομα με μη-ανευρυσματική ανιούσα θωρακική αορτή (νεκροτομικό υλικό) προσδιορίστηκαν μέσω της ανάλυσης μεταβλητότητας (one-way ANOVA) συνεπικουρούμενης από τη δοκιμασία Tukey post-hoc test. Η ανάλυση μεταβλητότητας (three-way ANOVA) για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των επιμέρους διαφορών μεταξύ των διαφορετικών χιτώνων – έσω έναντι μέσου έναντι έξω χιτώνα, τοπογραφιών – πρόσθιο έναντι οπίσθιου έναντι αριστερού πλάγιου έναντι δεξιού πλάγιου τεταρτημορίου – και διευθύνσεων – περιφερειακής έναντι επιμήκους – σε κάθε ομάδα ατόμων ξεχωριστά – ήτοι, σε ανευρυσματικούς ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, και σε άτομα με μη-ανευρυσματική αορτή. Η στατιστική δοκιμασία unpaired Student's t-test χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση διαφορών στις ιδιότητες αστοχίας ομαδοποιημένες ως προς τον τύπο δίπτυχης αορτικής βαλβίδας –τύπος 1RL έναντι τύπου 1RN που ήταν διαθέσιμοι στους ασθενείς που εξετάστηκαν, ως προς τη μορφή βαλβιδικής δυσλειτουργίας – ανεπάρκεια έναντι στένωσης έναντι καμίας δυσλειτουργίας – και με βάση την παρουσία ανευρύσματος αορτικής ρίζας, υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και καπνίσματος. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Χαρακτηριστικά Ασθενών και Αριθμός Αορτικών Δειγμάτων

Μελετήθηκαν ανευρυσματικοί ιστοί από δεκαεπτά ασθενείς με ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής – οκτώ ασθενείς με δίπτυχη και εννέα με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα – και φυσιολογικές (μη-διατεταμένες) ανιούσες αορτές από οκτώ άτομα – νεκροτομικό υλικό, όλα με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Τα δημογραφικά στοιχεία των δειγμάτων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η στατιστική ανάλυση κατέδειξε ότι δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων δειγμάτων στην ηλικία των ατόμων (56 ± 6 έτη έναντι 68 ± 4 έτη έναντι 60 ± 6 έτη, $P > 0,2$) και στην αναλογία ανδρών/γυναικών ($7/1$ έναντι $8/1$ έναντι $7/1$, $P > 0,1$). Επίσης, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη μέγιστη διάμετρο των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής μεταξύ ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα ($5,3 \pm 0,2$ cm έναντι $5,7 \pm 0,2$ cm, $P > 0,1$).

600 ιστοτεμάχια διαχωρισμένων χιτώνων υποβλήθηκαν σε εμβιομηχανική μελέτη. Τα δεδομένα 162 ακόμη ιστοτεμαχίων απορρίφθηκαν, επειδή η ιστολογία κατέδειξε εσφαλμένο διαχωρισμό των χιτώνων και ρήξη εκτός του μεσαίου τμήματος ή ολίσθηση του ιστοτεμαχίου κατά τη διάρκεια του πειράματος μονοαξονικού εφελκυσμού. Επίσης, μελετήθηκαν 200 ιστοτεμάχια συνολικού τοιχώματος, ενώ απορρίφθηκαν τα δεδομένα από 12 επιπλέον ιστοτεμάχια εξαιτίας μη-αστοχίας στο μεσαίο τμήμα ή ολίσθησης στις αρπάγες.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και νεκροτομικού υλικού.

	Ηλικία [έτη]	Φύλο	Διάμετρος [cm]	Παράγοντες Κινδύνου και Συνοδά Νοσήματα	Λειτουργία Βαλβίδας	Τύπος Δίπτυχης Βαλβίδας
Ασθενείς με Δίπτυχη Αορτική Βαλβίδα						
B1	56	Άρρεν	5,3	Ανεύρυσμα Αορτικής Ρίζας	AVR(1+/4+), MVR(1+/4+)	Τύπος 1 RL
B2	54	Άρρεν	5,9	Υπέρταση	AVR(1+/4+)	Τύπος 1 RL
B3	43	Άρρεν	4,8	Ουδέν	AVR, AVS, MVR(4+/4+)	Τύπος 1 RL
B4	39	Άρρεν	4,5	Υπέρταση	AVR(4+/4+)	Τύπος 1 RL
B5	70	Θήλυ	6,2	Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία, Παχυσαρκία	Φυσιολογική	Τύπος 1 RN

Διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες ανευρύσματος ανιούσης αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα

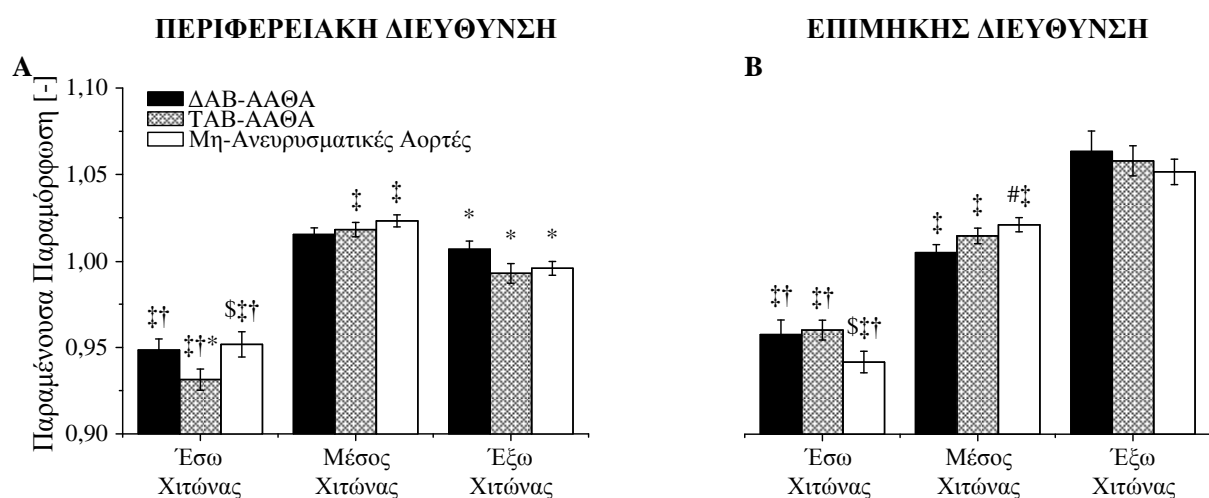
B6	85	Άρρεν	5,2	Ανεύρυσμα Αορτικής Ρίζας, Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία	AVS(4+/4+), AVR(1+/4+), MVR(1+/4+), TVR(1+/4+)	Τύπος 1 RL
B7	35	Άρρεν	4,9	Ουδέν	AVR(1+/4+)	Τύπος 1 RN
B8	62	Άρρεν	5,3	Κάπνισμα, Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία, Ανεύρυσμα Αορτικής Ρίζας	AVS(4+/4+), AVR(2+/4+)	Τύπος 1 RL
Ασθενείς με Τρίπτυχη Αορτική Βαλβίδα						
T1	66	Άρρεν	5,3	Κάπνισμα, Υπολιπιδαιμία, COPD	Φυσιολογική	
T2	52	Άρρεν	5,7	Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία, AVP, CAD	Φυσιολογική	
T3	67	Άρρεν	6,7	Κάπνισμα, Υπέρταση	Φυσιολογική	
T4	79	Άρρεν	6,2	Ουδέν	AVR(3+/4+), MVR(2+/4+), TVR(2+/4+)	
T5	55	Άρρεν	6,4	Κάπνισμα	AVR(2+/4+), MVR(1+/4+)	
T6	82	Θήλυ	5,5	Κάπνισμα, CAD, Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία, Παχυσαρκία, COPD	AVR(1+/4+)	
T7	61	Άρρεν	5,2	Κάπνισμα, Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία	MVR(2+/4+)	
T8	80	Άρρεν	6,1	Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία, CAD	AVR(1+/4+), MVR(1+/4+)	
T9	68	Άρρεν	4,5	Κάπνισμα, Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία	AVS(3+/4+), AVR(2+/4+), MVR(2+/4+)	
Μη-Ανευρυσματικές Αορτές						
A1	78	Άρρεν	-	CAD	Φυσιολογική	
A2	75	Άρρεν	-	Υπέρταση	Φυσιολογική	
A3	68	Άρρεν	-	-	Φυσιολογική	
A4	41	Άρρεν	-	Ουδέν	Φυσιολογική	
A5	48	Άρρεν	-	CAD, Διαβήτης, Κάπνισμα	Φυσιολογική	
A6	74	Άρρεν	-	Ουδέν	Φυσιολογική	
A7	41	Άρρεν	-	Διαβήτης	Φυσιολογική	
A8	52	Θήλυ	-	Κάπνισμα	Φυσιολογική	

AVR: ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, AVS: στένωση αορτικής βαλβίδας, MVR: ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, TVR: ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας; CAD: στεφανιαία νόσος, AVP: μηχανική αορτική βαλβίδα, MVP: μηχανική μιτροειδής βαλβίδα, COPD: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

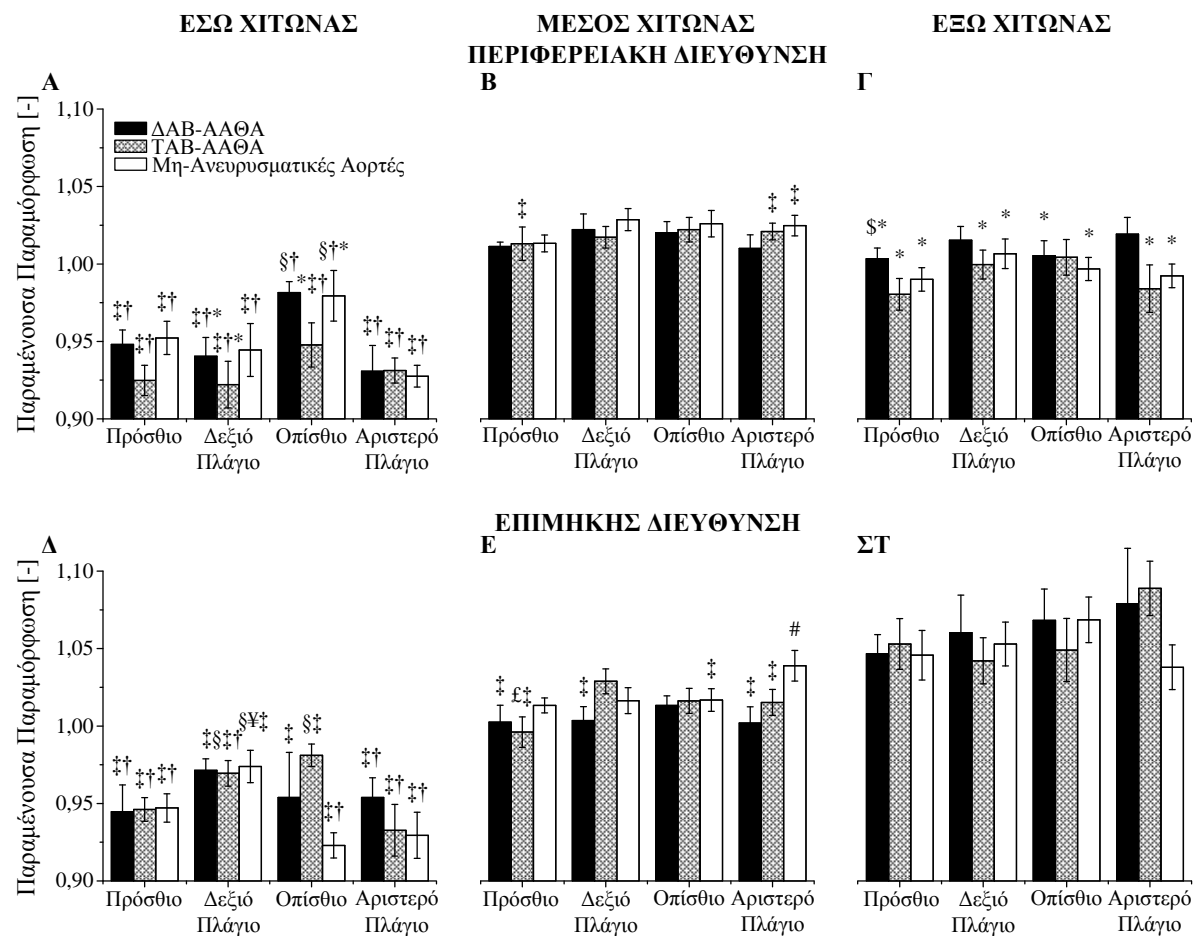
4.2. Παραμένουσες Παραμορφώσεις

4.2.1. Σύγκριση Αποτελεσμάτων από Ανευρύσματα Ανιούσας Θωρακικής Αορτής Ασθενών με Δίπτυχη και Τρίπτυχη Αορτική Βαλβίδα και από Μη-Ανευρυσματικές Αορτές

Κατά το διαχωρισμό των χιτώνων απελευθερώνονταν θλιπτικές παραμορφώσεις στον έσω χιτώνα (τιμές μικρότερες της μονάδας) και εφελκυστικές παραμορφώσεις στο μέσο χιτώνα (τιμές μεγαλύτερες της μονάδας). Αντίθετα, στον έξω χιτώνα οι παραμένουσες παραμορφώσεις ήταν θλιπτικές κατά την περιφερειακή διεύθυνση και εφελκυστικές κατά την επιμήκη διεύθυνση – βλ. Εικ. 16Δ και Εικ. 17(A και Β). Όπως παρατηρείται στην Εικ. 17(A και Β), ήσσονος σημασίας ήταν οι διαφορές στις παραμένουσες παραμορφώσεις ανάμεσα στη μη-ανευρυσματική αορτή και στην ανευρυσματική αορτή από ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.



Εικ. 17. Ραβδογράμματα των παραμένουσων παραμορφώσεων του έσω, μέσου και έξω χιτώνα από ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα), ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα) και μη-ανευρυσματικές αορτές με περιφερειακή (Α) και επιμήκη διεύθυνση (Β). Τα σύμβολα # και \$ υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των ΔΑΒ-ΑΑΘΑ και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ, τα σύμβολα ‡ και † υποδηλώνουν διαφορές έναντι του έξω και μέσου χιτώνα, και τέλος το σύμβολο * υποδηλώνει διαφορές ως προς τη διεύθυνση.



Εικ. 18. Ραβδογράμματα των παραμένουσων παραμορφώσεων του έσω (Α και Δ), μέσου (Β και Ε) και έξω χιτώνα (Γ και Ζ) με περιφερειακή (άνω σχήματα) και επιμήκη διεύθυνση (κάτω σχήματα) από ΔAB-AAΘA (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα), TAB-AAΘA (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα) και μη-ανευρυσματικές αορτές στα διάφορα τεταρτημόρια. Τα σύμβολα # και \$ υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των ΔAB-AAΘA και TAB-AAΘA, τα σύμβολα ‡ και † υποδηλώνουν διαφορές έναντι του έξω και μέσου χιτώνα, ενώ τα σύμβολα §, ¥ και £ υποδηλώνουν διαφορές έναντι του αριστερού πλάγιου, οπίσθιου και δεξιού πλάγιου τεταρτημορίου. Τέλος, το σύμβολο * υποδηλώνει διαφορές ως προς τη διεύθυνση.

4.2.2. Σύγκριση Αποτελεσμάτων μεταξύ Τεταρτημορίων και Διευθύνσεων

Οι διαφορές των παραμένουσων παραμορφώσεων ανάμεσα στα τεταρτημόρια και τις διευθύνσεις της ανιούσας θωρακικής αορτής παρουσιάζονται στην Εικ. 18. Πολύ λίγες ήταν οι διαφορές μεταξύ τεταρτημορίων, με τον έσω χιτώνα στο οπίσθιο τεταρτημόριο να βρίσκεται υπό μικρότερη θλιπτική παραμόρφωση σε σύγκριση με τα άλλα τεταρτημόρια κατά τον περιφερειακό άξονα, ομοιάζοντας με τον έσω χιτώνα του δεξιού πλάγιου τεταρτημορίου κατά τον επιμήκη άξονα – εντούτοις, οι διαφορές σπάνια ήταν στατιστικά σημαντικές. Σε αντίθεση με τον έσω, ο μέσος και ο έξω χιτώνας ήταν υπό παραμένουσες παραμορφώσεις ανάλογου μεγέθους σε όλα τα τεταρτημόρια.

Πολύ μικρές έως αμελητέες ήταν οι διαφορές των παραμένουσων παραμορφώσεων μεταξύ των δύο διευθύνσεων της αορτής στον έσω και μέσο χιτώνα, όμως αντιθέτως με τον έξω χιτώνα που ήταν υπό παραμένουσα θλίψη ή καθόλου προένταση κατά τον περιφερειακό άξονα και υπό παραμένοντα εφελκυσμό κατά τον επιμήκη άξονα.

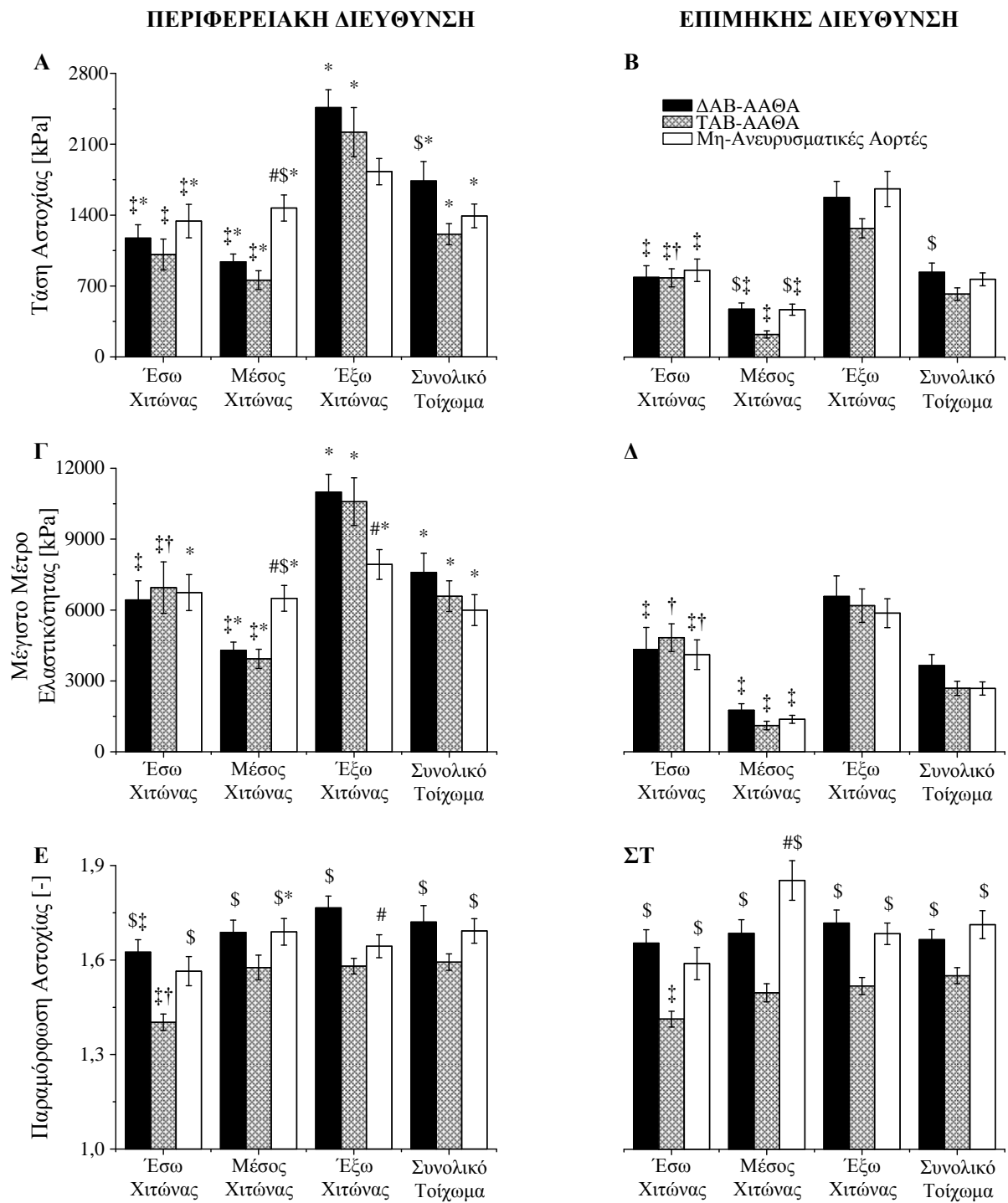
4.3. Ιδιότητες Αστοχίας των Επιμέρους Χιτώνων και του Συνολικού Τοιχώματος

4.3.1. Σύγκριση Αποτελεσμάτων από Ανευρύσματα Ανιούσας Θωρακικής Αορτής Ασθενών με Δίπτυχη και Τρίπτυχη Αορτική Βαλβίδα και από Μη-Ανευρυσματικές Αορτές

Οι τιμές της τάσης αστοχίας και του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας στο μέσο χιτώνα των μη-ανευρυσματικών αορτών ήταν υψηλότερες από εκείνες των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα και στις δύο διευθύνσεις και από τις τιμές των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα στην περιφερειακή διεύθυνση ($P < 0,05$ για τα συγκεντρωτικά δεδομένα όμως μόνο για λίγα τεταρτημόρια – Εικ. 19(A-Δ), Εικ. 20 και Εικ. 21). Επίσης, οι τάσεις αστοχίας των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα στην επιμήκη διεύθυνση ήταν υψηλότερες από αυτές των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα ($P < 0,05$ για τα συγκεντρωτικά δεδομένα και το αριστερό πλάγιο τεταρτημόριο). Λιγότερο εμφανείς ήταν οι διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στις τιμές της τάσης αστοχίας και του μέτρου ελαστικότητας στον έξω χιτώνα, ενώ δεν υπήρξαν καθόλου στατιστικά σημαντικές διαφορές στον έσω χιτώνα.

Αντιθέτως, η παραμόρφωση αστοχίας και στους τρεις χιτώνες των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα ήταν χαμηλότερη σε αμφότερες τις διευθύνσεις τόσο από αυτή των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα όσο και από εκείνη των μη-ανευρυσματικών αορτών ($P < 0,05$ για τα συγκεντρωτικά δεδομένα αλλά μόνο για λίγα τεταρτημόρια – Εικ. 19(E,ΣΤ) και Εικ. 22). Σημειωτέον, οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές μεταξύ των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και των μη-ανευρυσματικών αορτών.

Η τάση αστοχίας του συνολικού τοιχώματος των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα δεν διέφερε συγκριτικά με την τάση αστοχίας των μη-ανευρυσματικών αορτών αλλά ήταν μικρότερη συγκριτικά με την τάση αστοχίας των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα ($P < 0,05$ για τα συγκεντρωτικά δεδομένα – Εικ. 19 και Εικ. 23). Αντίστοιχα, η παραμόρφωση αστοχίας των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα ήταν μικρότερη τόσο σε σχέση με την παραμόρφωση αστοχίας αμφοτέρων των μη-ανευρυσματικών αορτών και των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα ($P < 0,05$ για τα συγκεντρωτικά δεδομένα κυρίως).



Εικ 19. Ραβδογράμματα (Α και Β) της τάσης αστοχίας, (Γ και Δ) του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας και (Ε και ΣΤ) της παραμόρφωσης αστοχίας του έσω, μέσου και έξω χιτώνα, καθώς και του συνολικού τοιχώματος από ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα), ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα) και μη-ανευρυσματικές αορτές με περιφερειακή και επιμήκη διεύθυνση. Τα σύμβολα # και \$ υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των ΔΑΒ-ΑΑΘΑ και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ, τα σύμβολα ‡ και † υποδηλώνουν διαφορές έναντι του έξω και μέσου χιτώνα, και τέλος το σύμβολο * υποδηλώνει διαφορές ως προς τη διεύθυνση.

4.3.2. Σύγκριση Αποτελεσμάτων μεταξύ Χιτώνων, Τεταρτημορίων και Διευθύνσεων

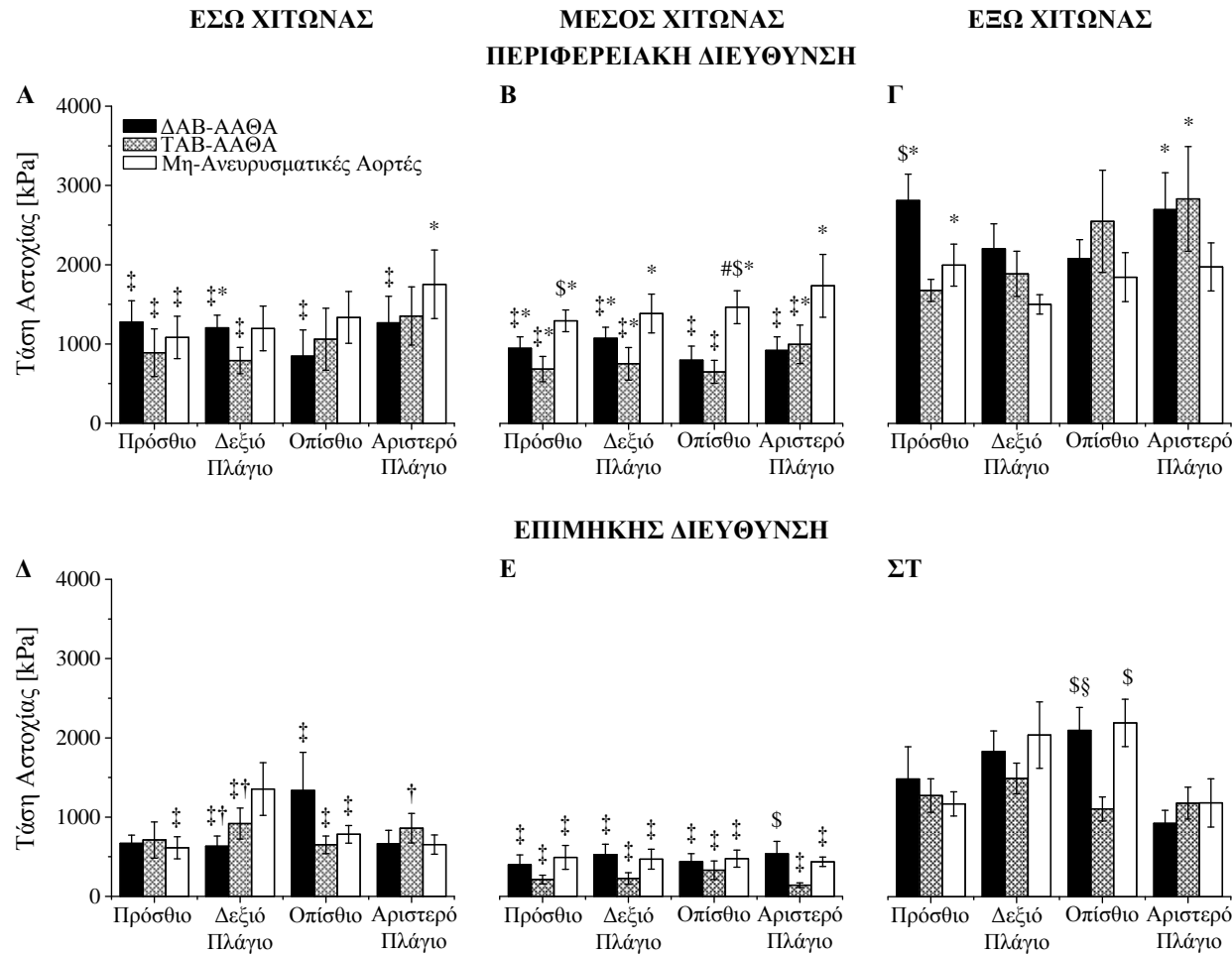
Οι διαφορές στην τάση αστοχίας μεταξύ των χιτώνων ήταν πρόδηλες σε όλες τις ομάδες ασθενών, στα περισσότερα τεταρτημόρια και στις περισσότερες διευθύνσεις (Εικ. 20). Οι τιμές του έξω χιτώνα ήταν σημαντικά υψηλότερες ($P<0,05$) σε σύγκριση με εκείνες του έσω και του μέσου χιτώνα, με μικρές διαφορές μεταξύ των τελευταίων δύο χιτώνων και συγκεκριμένα αυξημένες τιμές του έσω χιτώνα στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα κατά τον επιμήκη άξονα. Ήσσανος σημασίας ήταν οι διαφορές μεταξύ των τεταρτημορίων, βρέθηκε όμως πολύ υψηλότερη τιμή τάσης αστοχίας ($P<0,05$) στον περιφερειακό από ό,τι στον επιμήκη άξονα στο μέσο χιτώνα για τις περισσότερες ομάδες ασθενών και τα περισσότερα τεταρτημόρια. Σημειώθηκαν εξάλλου διαφορές μεταξύ των διευθύνσεων στον έσω και τον έξω χιτώνα, αλλά αυτές ήταν λιγότερο σημαντικές.

Οι ανωτέρω περιγραφείσες διαφοροποιήσεις της τάσης αστοχίας ίσχυαν σε μεγάλο βαθμό για το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας (Εικ. 21), με πιο έντονες διαφοροποιήσεις ως προς τη διεύθυνση στους περισσότερους χιτώνες και τα περισσότερα τεταρτημορία, πιο έντονες τοπογραφικές διαφοροποιήσεις κατά τον επιμήκη άξονα και λιγότερες διαφοροποιήσεις του έσω και μέσου σε σχέση με τον έξω χιτώνα, αλλά με σημαντικά περισσότερες διαφοροποιήσεις μεταξύ του έσω και μέσου χιτώνα κατά τον επιμήκη άξονα – συγκεκριμένα, με μεγαλύτερο μέγιστο μέτρο ελαστικότητας στον έσω απ' ό,τι στο μέσο χιτώνα για τις περισσότερες ομάδες ασθενών και τα περισσότερα τεταρτημόρια.

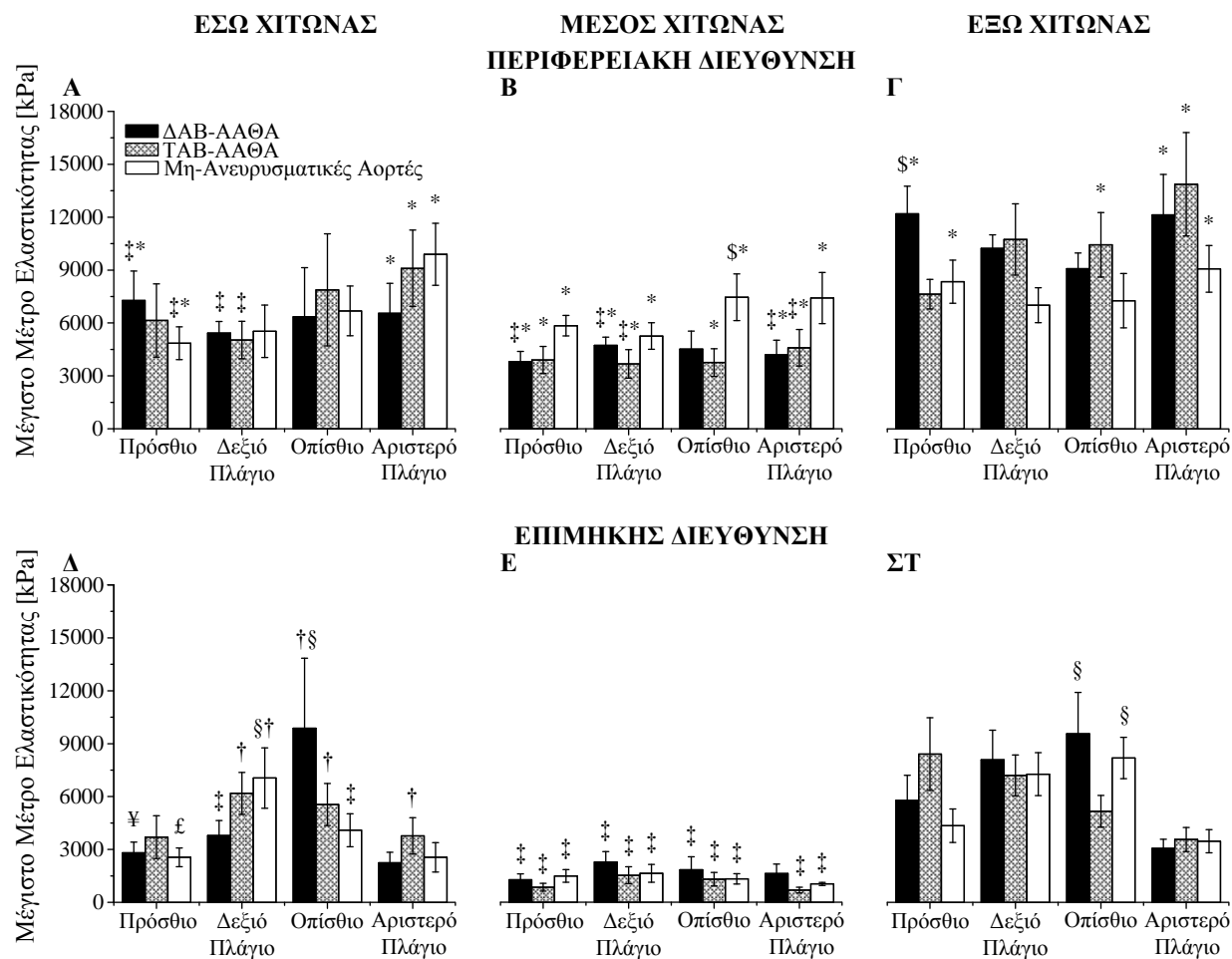
Αντιθέτως, πολύ διαφορετικές διαφοροποιήσεις παρατηρήθηκαν στα δεδομένα της παραμόρφωσης αστοχίας (Εικ. 22). Οι συγκρίσεις μεταξύ τεταρτημορίων και διευθύνσεων έδωσαν κατά βάση μη-σημαντικά αποτελέσματα και οι συγκρίσεις μεταξύ χιτώνων έδειξαν μικρότερη παραμόρφωση αστοχίας στον έσω απ' ό,τι στον έξω χιτώνα στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη (συγκεντρωτικά δεδομένα και εκείνα από το οπίσθιο τεταρτημόριο στις δύο διευθύνσεις) και δίπτυχη αορτική βαλβίδα (συγκεντρωτικά δεδομένα κατά την περιφερειακή διεύθυνση).

Η σύγκριση των ιδιοτήτων αστοχίας του συνολικού τοιχώματος μεταξύ ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και μη-ανευρυσματικών αορτών έδωσε σχεδόν ταυτόσημα αποτελέσματα, που χαρακτηρίζονταν από την ίδια κατανομή στα τεταρτημόρια και από τις ίδιες διαφορές μεταξύ των διευθύνσεων όπως τα αποτελέσματα των ξεχωριστών χιτώνων (Εικ. 23). Ανόμοια από την άποψη αυτή ήταν ωστόσο τα δεδομένα για τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.

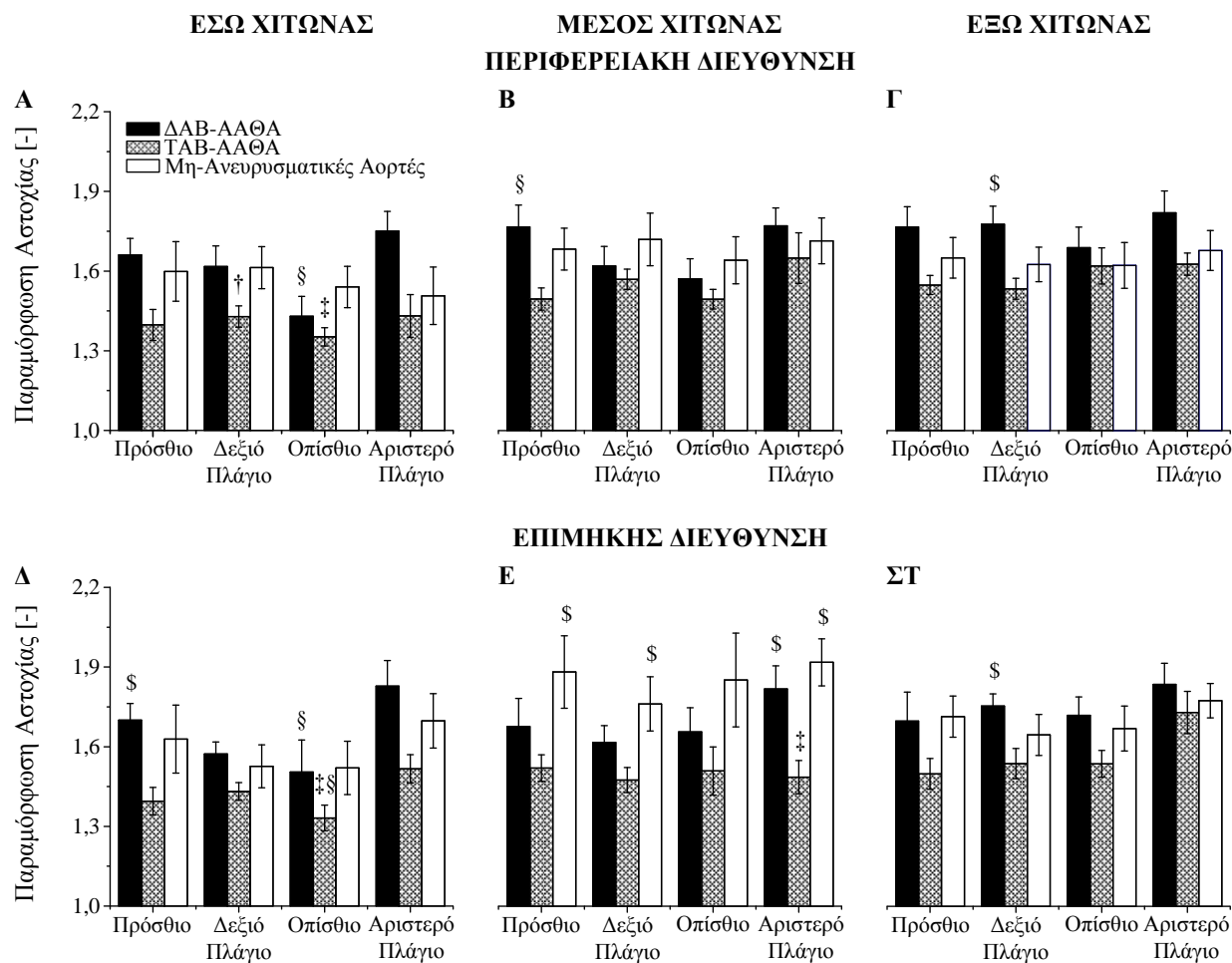
Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ των διευθύνσεων που βρέθηκαν στους επιμέρους χιτώνες υποδηλώνουν ότι η λιγότερο ισχυρή διεύθυνση ήταν ομοιόμορφα κατανεμημένη σε ολόκληρο το πάχος του τοιχώματος και ίσχυε σε όλους τους τύπους ιστού. Υποδηλώνουν επίσης ότι οι διαφορές μεταξύ των διευθύνσεων του συνολικού τοιχώματος – βλ. την εκτενή συζήτηση του θέματος στη δημοσίευση (Iliopoulos et al., 2009a) για μικτό πληθυσμό ασθενών και την επιβεβαίωση από άλλους συγγραφείς στις δημοσιεύσεις (Duprey et al., 2010; Pham et al., 2013; Pichamuthu et al., 2013; Ferrara et al., 2016) – σε όλους τους τύπους ιστού πηγάζουν από τις αντίστοιχες διαφορές που εντοπίζονται στο μέσο χιτώνα και σε μικρότερο βαθμό από τις διαφορές που υπάρχουν στον έσω και τον έξω χιτώνα.



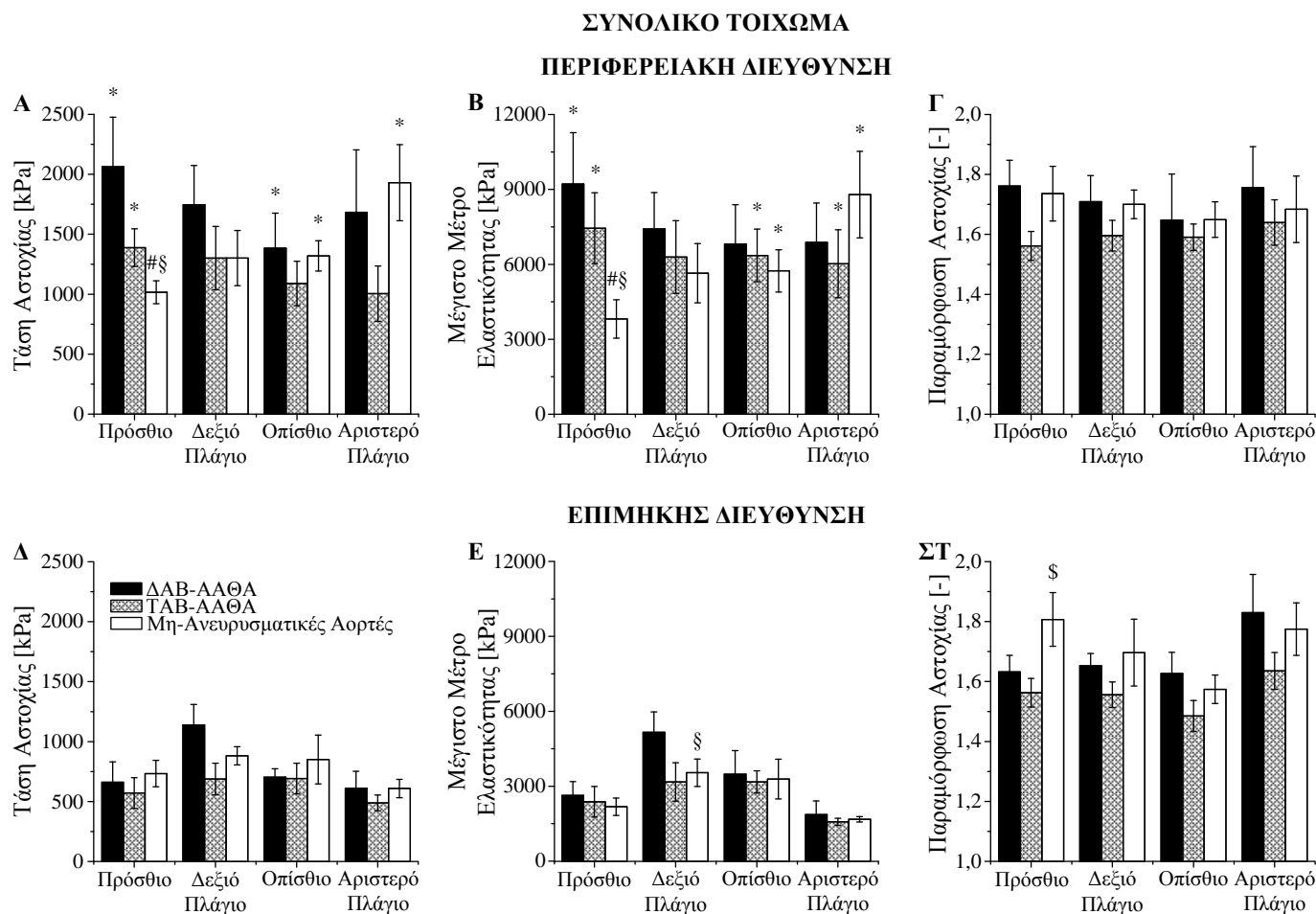
Εικ. 20. Ραβδογράμματα της τάσης αστοχίας του έσω (Α και Δ), μέσου (Β και Ε) και έξω χιτώνα (Γ και Ζ) με περιφερειακή (άνω σχήματα) και επιμήκη διεύθυνση (κάτω σχήματα) από ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα), ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα) και μη-ανευρυσματικές αορτές στα διάφορα τεταρτημόρια. Τα σύμβολα # και \$ υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των ΔΑΒ-ΑΑΘΑ και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ, τα σύμβολα ‡ και † υποδηλώνουν διαφορές έναντι του έξω και μέσου χιτώνα, ενώ το σύμβολο * υποδηλώνει διαφορές ως προς τη διεύθυνση.



Εικ. 21. Ραβδογράμματα του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας του έσω (Α και Δ), μέσου (Β και Ε) και έξω χιτώνα (Γ και Ζ) με περιφερειακή (άνω σχήματα) και επιμήκη διεύθυνση (κάτω σχήματα) από ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα), ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα) και μη-ανευρυσματικές αορτές στα διάφορα τεταρτημόρια. Το σύμβολο \$ υποδηλώνει στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των ΤΑΒ-ΑΑΘΑ, τα σύμβολα ‡ και † υποδηλώνουν διαφορές έναντι του έξω και μέσου χιτώνα, ενώ τα σύμβολα §, ¥ και £ υποδηλώνουν διαφορές έναντι του αριστερού πλάγιου, οπίσθιου και δεξιού πλάγιου τεταρτημορίου. Τέλος, το σύμβολο * υποδηλώνει διαφορές ως προς τη διεύθυνση.



Εικ. 22. Ραβδογράμματα της παραμόρφωσης αστοχίας του έσω (Α και Δ), μέσου (Β και Ε) και έξω χιτώνα (Γ και Ζ) με περιφερειακή (άνω σχήματα) και επιμήκη διεύθυνση (κάτω σχήματα) από ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα), ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα) και μη-ανευρυσματικές αορτές στα διάφορα τεταρτημόρια. Το σύμβολο \$ υποδηλώνει στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των ΤΑΒ-ΑΑΘΑ, τα σύμβολα ‡ και † υποδηλώνουν διαφορές έναντι του έξω και μέσου χιτώνα, ενώ το σύμβολο § υποδηλώνει διαφορές έναντι του αριστερού πλάγιου τεταρτημορίου.



Εικ. 23. Ραβδογράμματα (Α και Δ) της τάσης αστοχίας, (Β και Ε) του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας και (Γ και ΣΤ) της παραμόρφωσης αστοχίας του συνολικού τοιχώματος με περιφερειακή (άνω σχήματα) και επιμήκη διεύθυνση (κάτω σχήματα) από ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα), ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα) και μη-ανευρυσματικές αορτές στα διάφορα τεταρτημόρια. Τα σύμβολα # και \$ υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των ΔΑΒ-ΑΑΘΑ και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ, το σύμβολο § υποδηλώνει διαφορές έναντι του αριστερού πλάγιου τεταρτημορίου, ενώ το σύμβολο * υποδηλώνει διαφορές ως προς τη διεύθυνση.

4.4. Συσχετίσεις

Επιχειρήθηκαν γραμμικές συσχετίσεις των ιδιοτήτων αστοχίας των ανευρυσματικών και μη αορτών – ήτοι της τάσης αστοχίας, της παραμόρφωσης αστοχίας και του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας – και των παραμένουσων παραμορφώσεων με το πάχος τοιχώματος και την ηλικία των ασθενών, καθώς και μεταξύ τους. Οι τιμές του συντελεστή συσχέτισης r και της πιθανότητας P που υπολογίστηκαν στις συσχετίσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 για τους τρεις χιτώνες και στον Πίνακα 3 για το συνολικό τοίχωμα.

4.4.1. Συσχετίσεις των Ιδιοτήτων Αστοχίας με το Πάχος

Διαπιστώθηκαν σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις της τάσης αστοχίας με το πάχος του έσω και του έξω αλλά όχι του μέσου χιτώνα (βλ. Εικ. 24(A-Γ)). Το ίδιο συνέβη και όταν επιχειρήθηκαν συσχετίσεις του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας με το πάχος των χιτώνων (βλ. Εικ. 25(A-Γ)). Όπως αντιθέτως, οι συσχετίσεις της παραμόρφωσης αστοχίας με το πάχος των χιτώνων ήταν αδύναμες και μη-σημαντικές (βλ. Εικ. 25 (Δ-ΣΤ)).

4.4.2. Συσχετίσεις των Ιδιοτήτων Αστοχίας μεταξύ τους και με την Ηλικία

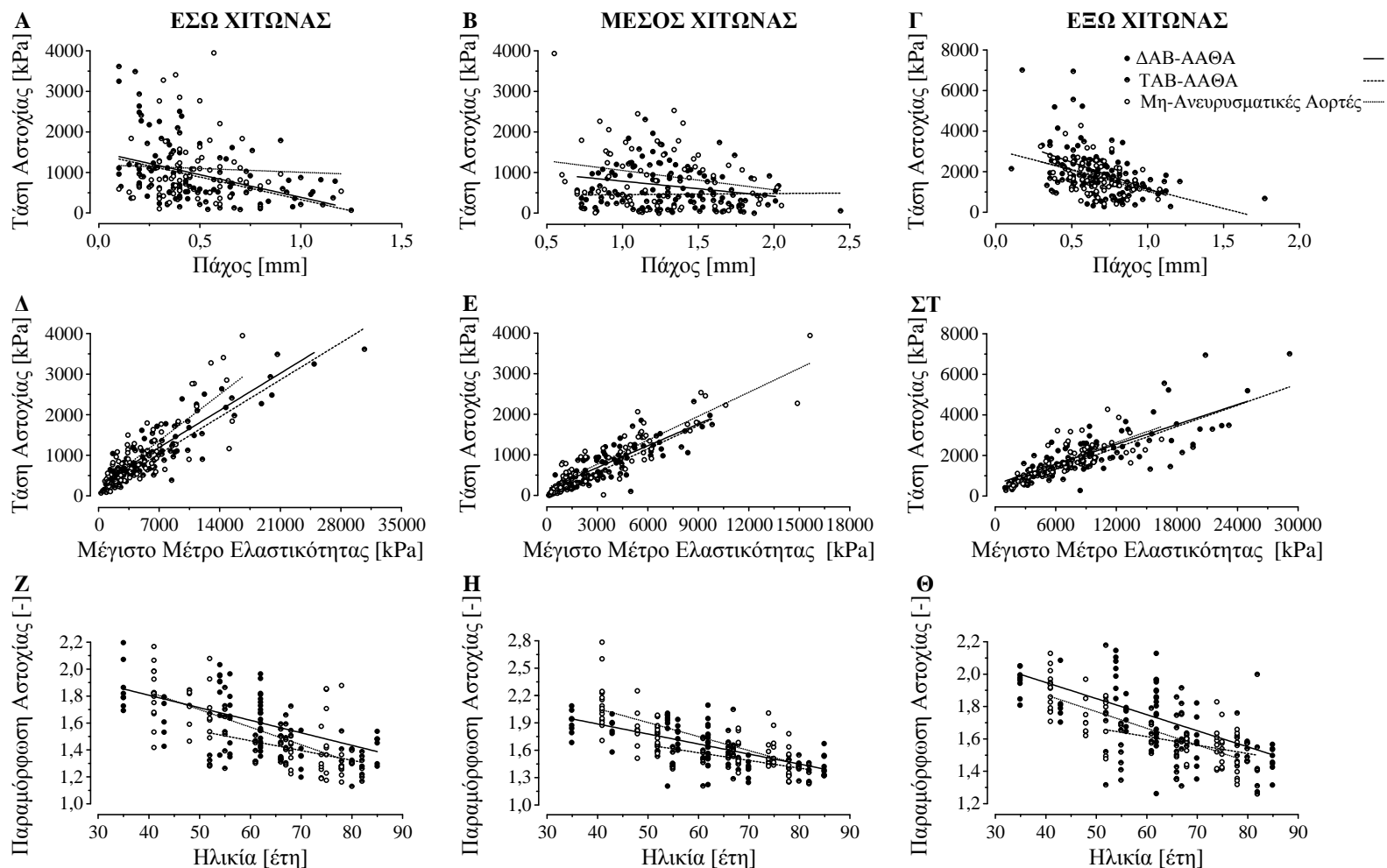
Στην Εικ. 24(Δ-Θ) απεικονίζονται επίσης οι ισχυρές θετικές συσχετίσεις της τάσης αστοχίας με το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας και οι αρνητικές συσχετίσεις της παραμόρφωσης αστοχίας με την ηλικία των ασθενών. Ακριβώς τα ίδια ευρήματα παρατηρήθηκαν και στα δείγματα του συνολικού τοιχώματος – Εικ. 26 και Εικ. 27(A και Β). Η επίδραση της ηλικίας των ασθενών ήταν σημαντική στην τάση αστοχίας αλλά όχι στο μέγιστο μέτρο ελαστικότητας και στο πάχος, τόσο για τους επιμέρους χιτώνες όσο και για το συνολικό τοίχωμα – Εικ. 28 και Εικ. 27(Γ-Ε).

4.4.3. Συσχετίσεις των Παραμένουσων Παραμορφώσεων με τις Ιδιότητες Αστοχίας, το Πάχος και την Ηλικία

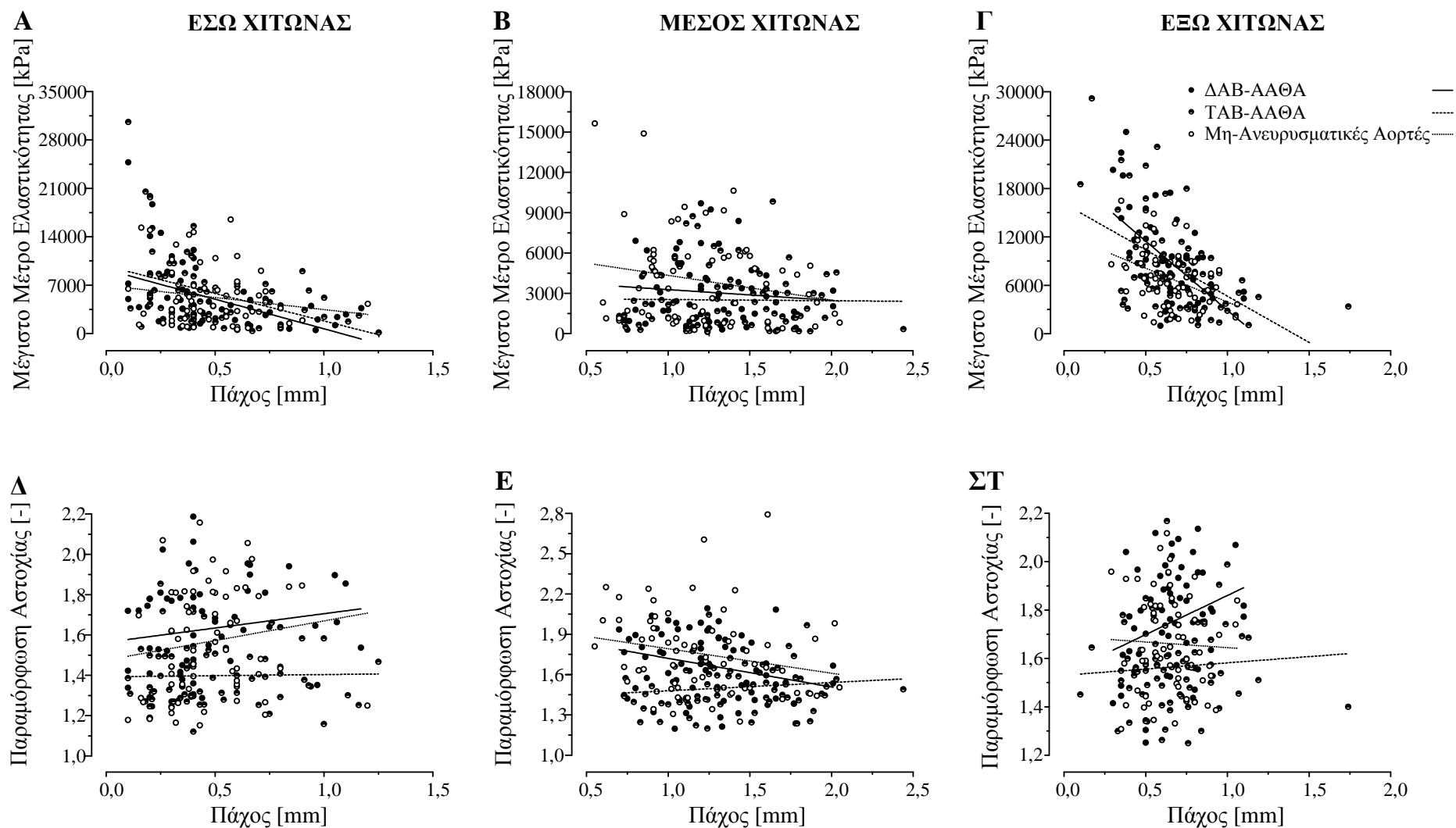
Οι παραμένουσες παραμορφώσεις όλων των χιτώνων είχαν αρνητική συσχέτιση με την ηλικία των ασθενών και θετική συσχέτιση με την παραμόρφωση αστοχίας των χιτώνων (Εικ. 29). Οι συσχετίσεις των παραμένουσων παραμορφώσεων με το πάχος των χιτώνων και τις υπόλοιπες ιδιότητες αστοχίας τους ήταν στατιστικά μη-σημαντικές και αδύναμες (Εικ. 30).

4.4.3. Συσχετίσεις των Ιδιοτήτων Αστοχίας και των Παραμένουσων Παραμορφώσεων με την Αορτική Διάμετρο

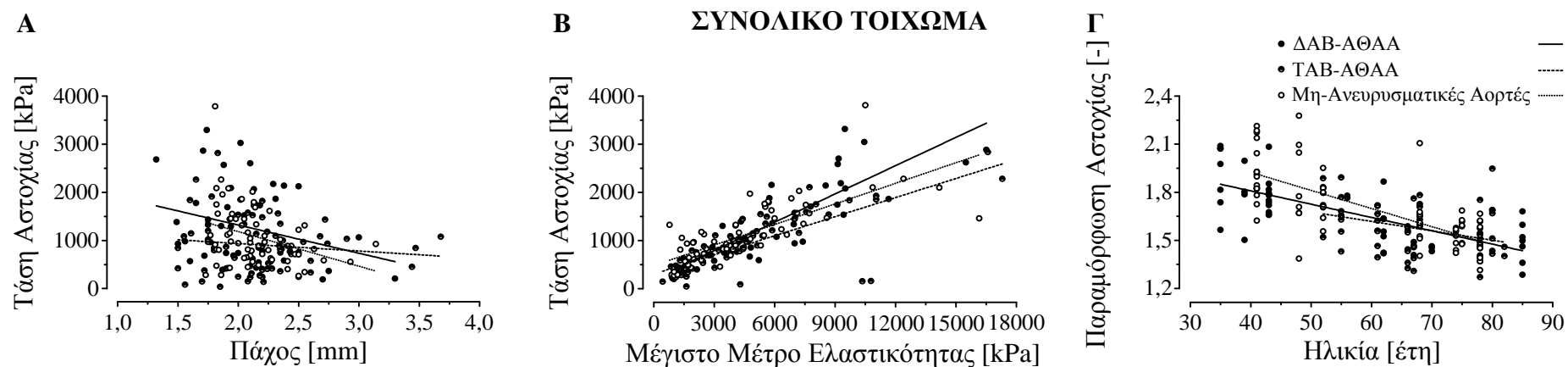
Οι συσχετίσεις όλων των μηχανικών παραμέτρων με την αορτική διάμετρο ήταν σε κάθε περίπτωση μη-σημαντικές ($P>0,1$) και εξαιρετικά αδύναμες ($r<0,2$).



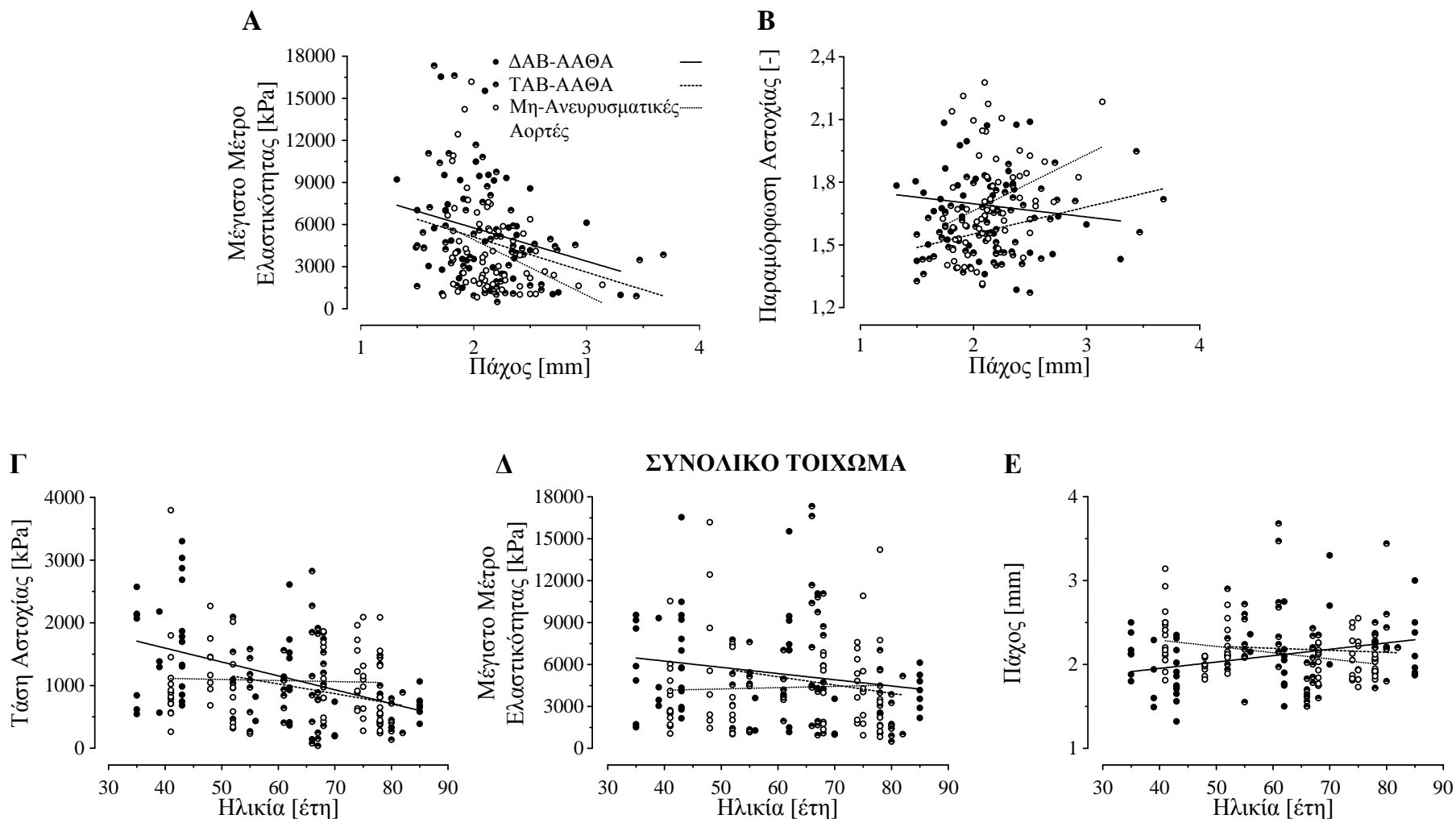
Εικ. 24. Συσχετίσεις (Α-Γ) της τάσης αστοχίας με το πάχος, (Δ-ΣΤ) της τάσης αστοχίας με το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας και (Ζ-Θ) της παραμόρφωσης αστοχίας με την ηλικία για τον έσω, μέσο και έξω χιτώνα από όλα τα τεταρτημόρια και τις διευθύνσεις. ΔΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. ΤΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.



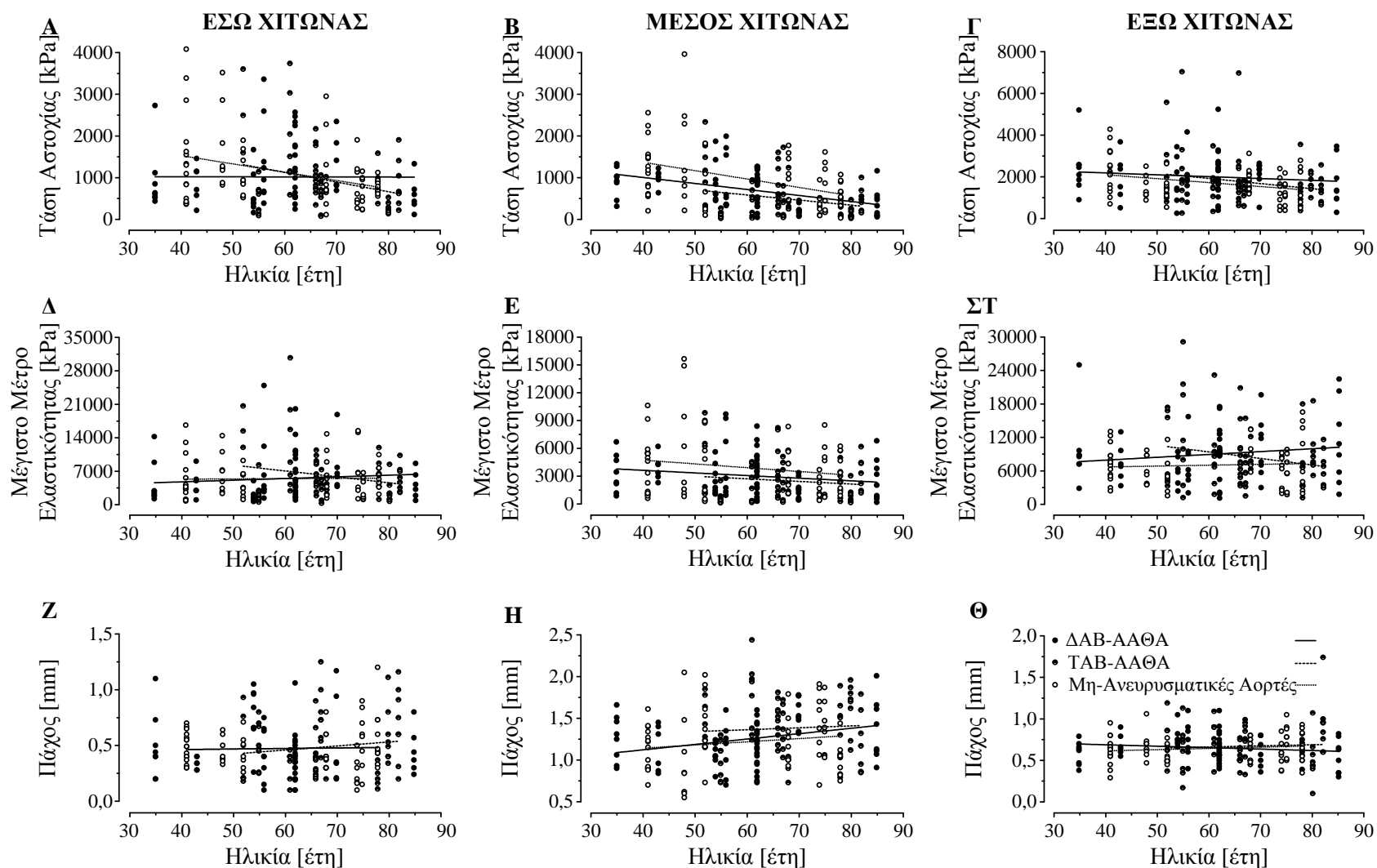
Εικ. 25. Συσχετίσεις (Α-Γ) του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας και (Δ-ΣΤ) της παραμόρφωσης αστοχίας με το πάχος για τον έσω, μέσο και έξω χιτώνα από όλα τα τεταρτημόρια και τις διευθύνσεις. ΔΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. ΤΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.



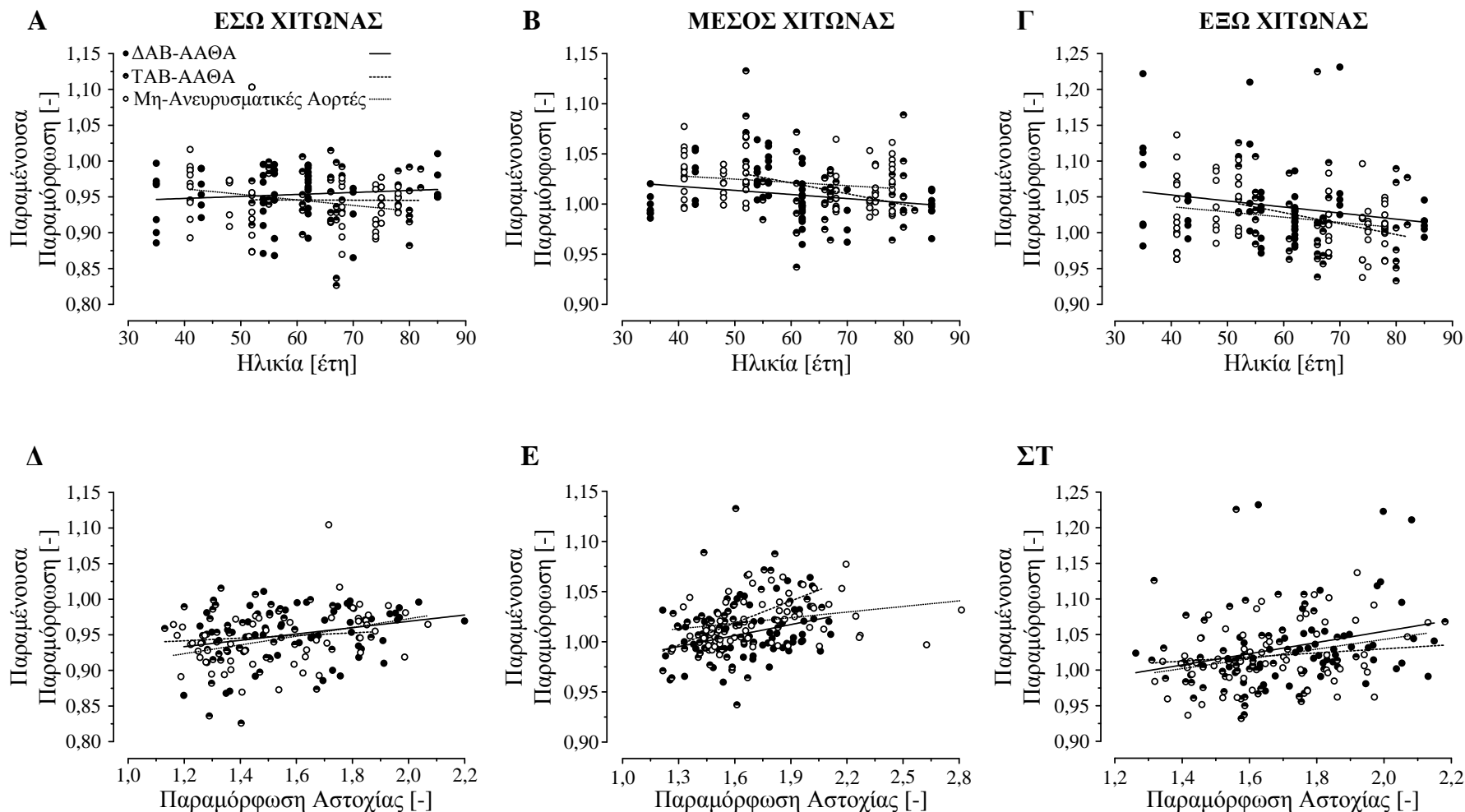
Εικ 26. Συσχέτιση (Α) της τάσης αστοχίας με το πάχος, (Β) της τάσης αστοχίας με το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας και (Γ) της παραμόρφωσης αστοχίας με την ηλικία για το συνολικό τοίχωμα από όλα τα τεταρτημόρια και τις διευθύνσεις. ΔΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. ΤΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.



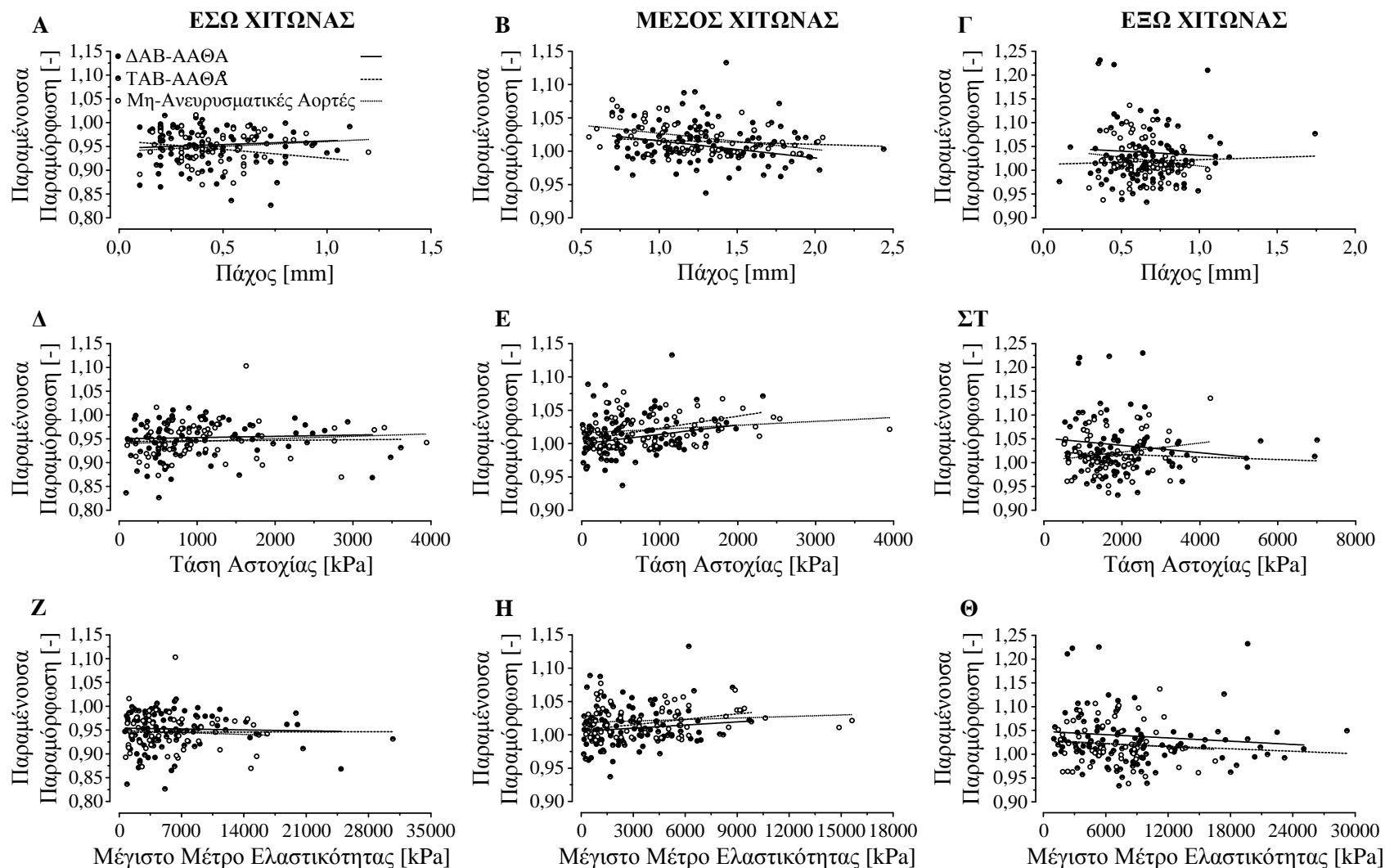
Εικ. 27. Συσχετίσεις (Α) του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας και (Β) της παραμόρφωσης αστοχίας με το πάχος και (Γ) της τάσης αστοχίας, (Δ) του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας και (Ε) του πάχους με την ηλικία για το συνολικό τοίχωμα από όλα τα τεταρτημόρια και τις διευθύνσεις. ΔΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. ΤΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.



Εικ. 28. Συσχετίσεις (Α-Γ) της τάσης αστοχίας, (Δ-ΣΤ) του μέγιστου μέτρου ελαστικότητας και (Ζ-Θ) του πάχους με την ηλικία για τον έσω, μέσο και έξω χιτώνα από όλα τα τεταρτημόρια και τις διευθύνσεις. ΔΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. ΤΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.



Εικ. 29. Συσχετίσεις των παραμένουσων παραμορφώσεων με (Α-Γ) την ηλικία και (Δ-ΣΤ) την παραμόρφωση αστοχίας για τον έσω, μέσο και έξω χιτώνα από όλα τα τεταρτημόρια και τις διευθύνσεις. ΔΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. ΤΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.



Εικ. 30. Συσχετίσεις των παραμένουσων παραμορφώσεων με (Α-Γ) το πάχος, (Δ-ΣΤ) την τάση αστοχίας και (Ζ-Θ) το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας για τον έσω, μέσο και έξω χιτώνα από όλα τα τεταρτημόρια και τις διευθύνσεις. ΔΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. ΤΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.

Πίνακας 2. Συντελεστές συσχέτισης r και τιμές πιθανότητας P του συνόλου των συσχετίσεων που παρουσιάζονται στις Εικ. 24, 25 και 28-30 για τον έσω, μέσο και έξω χιτώνα.

	Συσχέτιση	Έσω Χιτώνας			Μέσος Χιτώνας			Έξω Χιτώνας		
		ΔΑΒ-ΑΑΘΑ	TAB-ΑΑΘΑ	ΜΑΑΘΑ	ΔΑΒ-ΑΑΘΑ	TAB-ΑΑΘΑ	ΜΑΑΘΑ	ΔΑΒ-ΑΑΘΑ	TAB-ΑΑΘΑ	ΜΑΑΘΑ
Εικ. 24(Α-Γ)	τάση αστοχίας με πάχος	$r=-0,41$, $P<0,001$	$r=-0,41$, $P<0,001$	$r=-0,04$, $P=0,7$	$r=-0,24$, $P=0,05$	$r=0,02$, $P=0,9$	$r=-0,24$, $P=0,06$	$r=-0,45$, $P<0,001$	$r=-0,41$, $P<0,001$	$r=-0,41$, $P<0,001$
Εικ. 25(Α-Γ)	μέγιστο μέτρο ελαστικότητας με πάχος	$r=-0,46$, $P<0,001$	$r=-0,41$, $P<0,001$	$r=-0,17$, $P=0,2$	$r=-0,11$, $P=0,4$	$r=-0,01$, $P=0,9$	$r=0,20$, $P=0,1$	$r=-0,60$, $P<0,001$	$r=-0,52$, $P<0,001$	$r=-0,39$, $P=0,002$
Εικ. 25(Δ-ΣΤ)	παραμόρφωση αστοχίας με πάχος	$r=0,17$, $P=0,2$	$r=0,02$, $P=0,9$	$r=0,14$, $P=0,3$	$r=-0,27$, $P=0,02$	$r=0,14$, $P=0,3$	$r=-0,22$, $P=0,08$	$r=0,27$, $P=0,06$	$r=0,08$, $P=0,5$	$r=-0,04$, $P=0,8$
Εικ. 24(Δ-ΣΤ)	τάση αστοχίας με μέγιστο μέτρο ελαστικότητας	$r=0,91$, $P<0,001$	$r=0,93$, $P<0,001$	$r=0,82$, $P<0,001$	$r=0,86$, $P<0,001$	$r=0,91$, $P<0,001$	$r=0,90$, $P<0,001$	$r=0,80$, $P<0,001$	$r=0,82$, $P<0,001$	$r=0,74$, $P<0,001$
Εικ. 24(Ζ-Θ)	παραμόρφωση αστοχίας με ηλικία	$r=-0,55$, $P<0,001$	$r=-0,48$, $P<0,001$	$r=-0,71$, $P<0,001$	$r=-0,66$, $P<0,001$	$r=-0,52$, $P<0,001$	$r=-0,74$, $P<0,001$	$r=-0,66$, $P<0,001$	$r=-0,31$, $P=0,009$	$r=-0,78$, $P<0,001$
Εικ. 28(Α-Γ)	τάση αστοχίας με ηλικία	$r=-0,003$, $P=1,0$	$r=-0,30$, $P=0,01$	$r=-0,35$, $P=0,005$	$r=-0,43$, $P<0,001$	$r=-0,25$, $P=0,03$	$r=-0,40$, $P=0,001$	$r=-0,12$, $P=0,3$	$r=-0,20$, $P=0,09$	$r=-0,33$, $P=0,009$
Εικ. 28(Δ-ΣΤ)	μέγιστο μέτρο ελαστικότητας με ηλικία	$r=-0,12$, $P=0,5$	$r=-0,23$, $P=0,6$	$r=-0,02$, $P=0,9$	$r=-0,18$, $P=0,1$	$r=-0,12$, $P=0,3$	$r=-0,18$, $P=0,2$	$r=0,14$, $P=0,3$	$r=-0,21$, $P=0,07$	$r=0,07$, $P=0,6$
Εικ. 28(Ζ-Θ)	πάχος με ηλικία	$r=-0,04$, $P=0,8$	$r=0,13$, $P=0,3$	$r=0,04$, $P=0,8$	$r=0,30$, $P=0,01$	$r=0,06$, $P=0,6$	$r=0,15$, $P=0,2$	$r=0,14$, $P=0,3$	$r=0,05$, $P=0,7$	$r=0,10$, $P=0,3$
Εικ. 29(Α-Γ)	παραμένουσα παραμόρφωση με ηλικία	$r=0,11$, $P=0,5$	$r=-0,01$, $P=1,0$	$r=-0,29$, $P=0,03$	$r=-0,24$, $P=0,05$	$r=-0,31$, $P=0,02$	$r=-0,21$, $P=0,1$	$r=-0,21$, $P=0,1$	$r=-0,29$, $P=0,03$	$r=-0,25$, $P=0,05$
Εικ. 29(Δ-ΣΤ)	παραμένουσα παραμόρφωση με παραμόρφωση αστοχίας	$r=0,29$, $P=0,04$	$r=0,07$, $P=0,6$	$r=0,40$, $P=0,002$	$r=0,36$, $P=0,004$	$r=0,37$, $P=0,004$	$r=0,26$, $P=0,04$	$r=0,28$, $P=0,04$	$r=0,09$, $P=0,5$	$r=0,31$, $P=0,02$
Εικ. 30(Α-Γ)	παραμένουσα παραμόρφωση με πάχος	$r=0,09$, $P=0,5$	$r=-0,23$, $P=0,1$	$r=0,11$, $P=0,4$	$r=-0,29$, $P=0,02$	$r=-0,07$, $P=0,6$	$r=-0,40$, $P=0,001$	$r=-0,06$, $P=0,7$	$r=0,05$, $P=0,7$	$r=-0,15$, $P=0,3$

Διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες ανευρύσματος ανιούσης αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα

Εικ. 30(Δ-ΣΤ)	παραμένουσα παραμόρφωση με τάση αστοχίας	$r=0,05,$ $P=0,7$	$r=0,11,$ $P=0,4$	$r=0,10,$ $P=0,5$	$r=0,27,$ $P=0,03$	$r=0,28,$ $P=0,03$	$r=0,20,$ $P=0,1$	$r=-0,15,$ $P=0,3$	$r=-0,07,$ $P=0,6$	$r=0,19,$ $P=0,1$
Εικ. 30(Z-Θ)	παραμένουσα παραμόρφωση με μέγιστο μέτρο ελαστικότητας	$r=-0,04,$ $P=0,8$	$r=0,01,$ $P=1,0$	$r=-0,06,$ $P=0,6$	$r=0,14,$ $P=0,3$	$r=0,20,$ $P=0,1$	$r=0,12,$ $P=0,4$	$r=-0,11,$ $P=0,4$	$r=-0,10,$ $P=0,5$	$r=-0,10,$ $P=0,4$

Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις είναι τυπωμένες με έντονη γραμματοσειρά. ΔΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. ΤΑΒ-ΑΑΘΑ: ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. ΜΑΑΘΑ: μη-ανευρυσματικές ανιούσες θωρακικές αορτές.

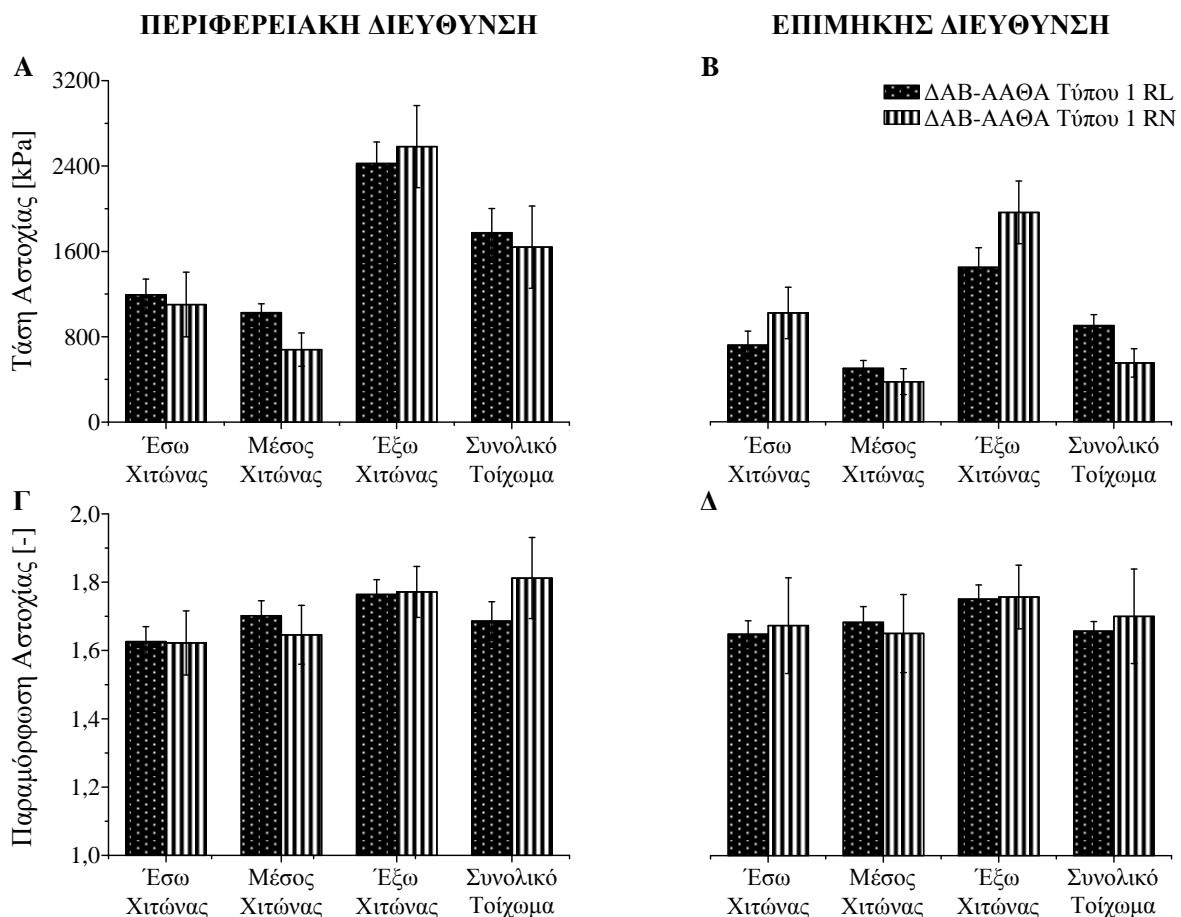
Πίνακας 3. Όπως ο Πίνακας 2 αλλά για το συνολικό τοίχωμα.

	Συσχέτιση	Συνολικό Τοίχωμα		
		ΔΑΒ-ΑΑΘΑ	ΤΑΒ-ΑΑΘΑ	ΜΑΑΘΑ
Εικ. 26Α	τάση αστοχίας με πάχος	$r=-0,28, P=0,05$	$r=-0,11, P=0,4$	$r=-0,34, P=0,04$
Εικ. 27Α	μέγιστο μέτρο ελαστικότητας με πάχος	$r=-0,26, P=0,09$	$r=-0,30, P=0,01$	$r=-0,35, P=0,005$
Εικ. 27Β	παραμόρφωση αστοχίας με πάχος	$r=-0,12, P=0,4$	$r=0,37, P=0,002$	$r=0,33, P=0,008$
Εικ. 26Β	τάση αστοχίας με μέγιστο μέτρο ελαστικότητας	$r=0,86, P<0,001$	$r=0,79, P<0,001$	$r=0,76, P<0,001$
Εικ. 26Γ	παραμόρφωση αστοχίας με ηλικία	$r=-0,71, P<0,001$	$r=-0,36, P=0,002$	$r=-0,71, P<0,001$
Εικ. 27Γ	τάση αστοχίας με ηλικία	$r=-0,46, P=0,002$	$r=-0,24, P=0,04$	$r=-0,04, P=0,7$
Εικ. 27Δ	μέγιστο μέτρο ελαστικότητας με ηλικία	$r=-0,21, P=0,2$	$r=-0,17, P=0,2$	$r=0,04, P=0,7$
Εικ. 27Ε	πάχος με ηλικία	$r=0,33, P=0,03$	$r=-0,05, P=0,7$	$r=-0,38, P=0,002$

4.5. Επίδρασεις του Τύπου Δίπτυχης Αορτικής Βαλβίδας, της Βαλβιδικής Δυσλειτουργίας και των Κλινικών Χαρακτηριστικών

4.5.1. Επίδραση του Τύπου Δίπτυχης Αορτικής Βαλβίδας

Η τάση και η παραμόρφωση αστοχίας τόσο των μεμονωμένων χιτώνων όσο και του συνολικού τοιχώματος δεν διέφεραν στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής με δίπτυχη αορτική βαλβίδα μεταξύ των τύπων 1RL και 1 RN (Εικ. 31). Το ίδιο διαπιστώθηκε και για το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας και τις παραμένουσες παραμορφώσεις – δεν παρουσιάζονται τα συγκεκριμένα δεδομένα.



Εικ. 31. Ραβδογράμματα της τάσης (Α και Β) και της παραμόρφωσης αστοχίας (Γ και Δ) του έσω, μέσου και έξω χιτώνα καθώς και του συνολικού τοιχώματος με περιφερειακή (αριστερή στήλη) και επιμήκη διεύθυνση (δεξιά στήλη) σε ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα) τύπου 1RL και τύπου 1 RN. Πρακτικά, δεν σημειώθηκε καμία διαφορά μεταξύ των δύο τύπων δίπτυχης αορτικής βαλβίδας.

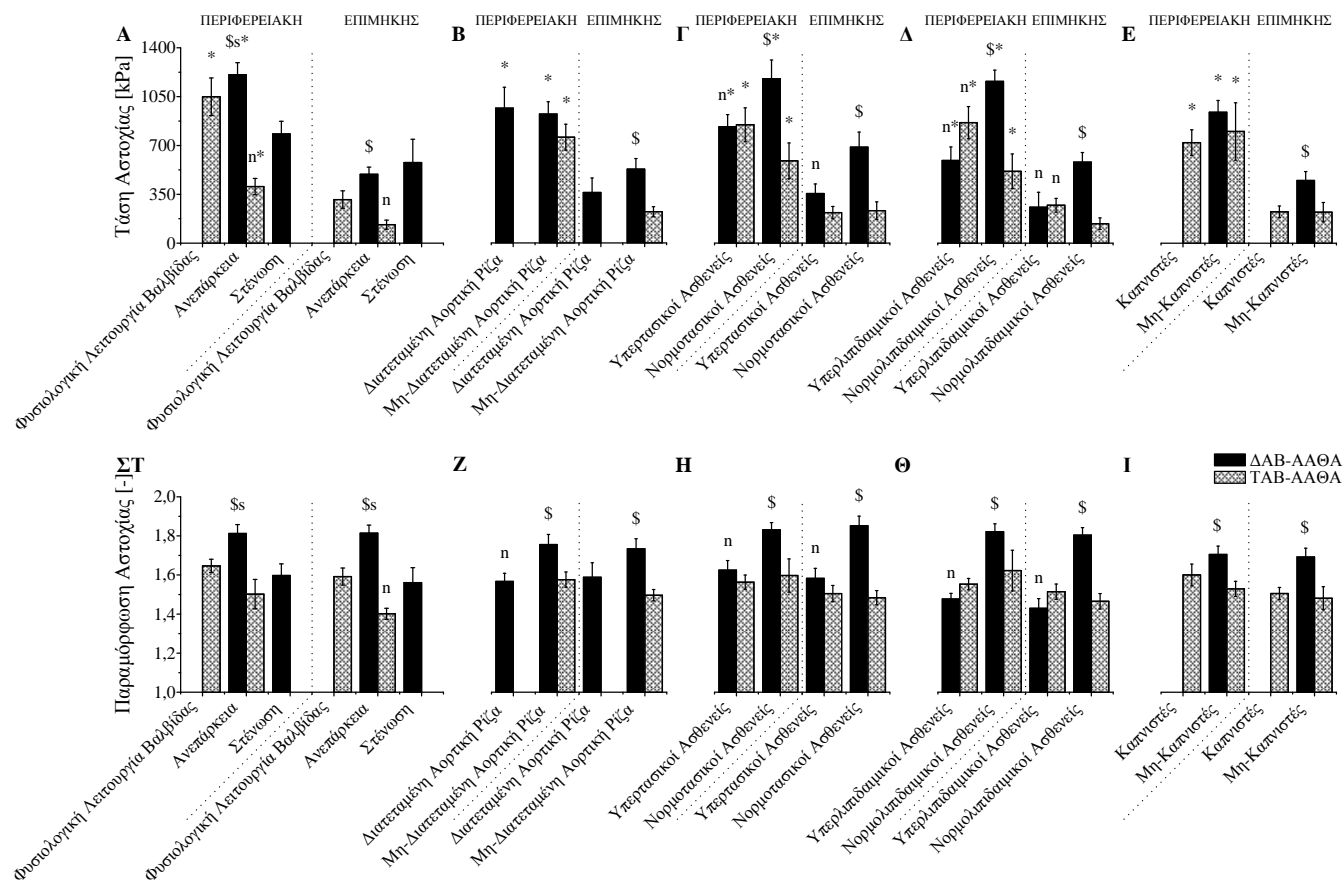
4.5.2. Διαφορές στις Ιδιότητες Αστοχίας μεταξύ Ανευρυσμάτων με Δίπτυχη και Τρίπτυχη Αορτική Βαλβίδα: Επίδραση της Βαλβιδικής Δυσλειτουργίας και των Κλινικών Χαρακτηριστικών

Οι διαφορές στις ιδιότητες αστοχίας των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής μεταξύ των ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα ήταν όμοιες με εκείνες του γενικού πληθυσμού των ανευρυσματικών ασθενών, όταν έγινε κατηγοριοποίησή τους με βάση την ύπαρξη (i) βαλβιδικής δυσλειτουργίας, (ii) συνοδού διάτασης της αορτικής ρίζας, (iii) αρτηριακής υπέρτασης, (iv) υπερλιπιδαιμίας και (v) ιστορικού καπνίσματος.

Εν προκειμένω, οι συγκρίσεις της τάσης και της παραμόρφωσης αστοχίας βάσει ομαδοποιήσεων με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών αποκάλυψαν στο μεγαλύτερο μέρος τους τις ίδιες διαφορές που βρέθηκαν στο γενικό πληθυσμό – όπως φαίνεται στην Εικ. 19 και την Εικ. 32, υποδηλώνοντας ότι η παρουσία βαλβιδικής δυσλειτουργίας, η συνύπαρξη ανευρύσματος αορτικής ρίζας, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και το κάπνισμα δεν ευθύνονταν για τις διαφορές που βρέθηκαν στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής μεταξύ των ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα – όπως αναλύονται στην παράγραφο 4.3.1. Οι διαφορές ήταν ανάλογες στο μέσο χιτώνα (βλ. Εικ. 32) και το συνολικό τοίχωμα (βλ. Εικ. 33 και Εικ. 34), επιβεβαιώνοντας την αντιστοιχία στις ιδιότητες αστοχίας του μέσου χιτώνα και του συνολικού τοιχώματος που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό.

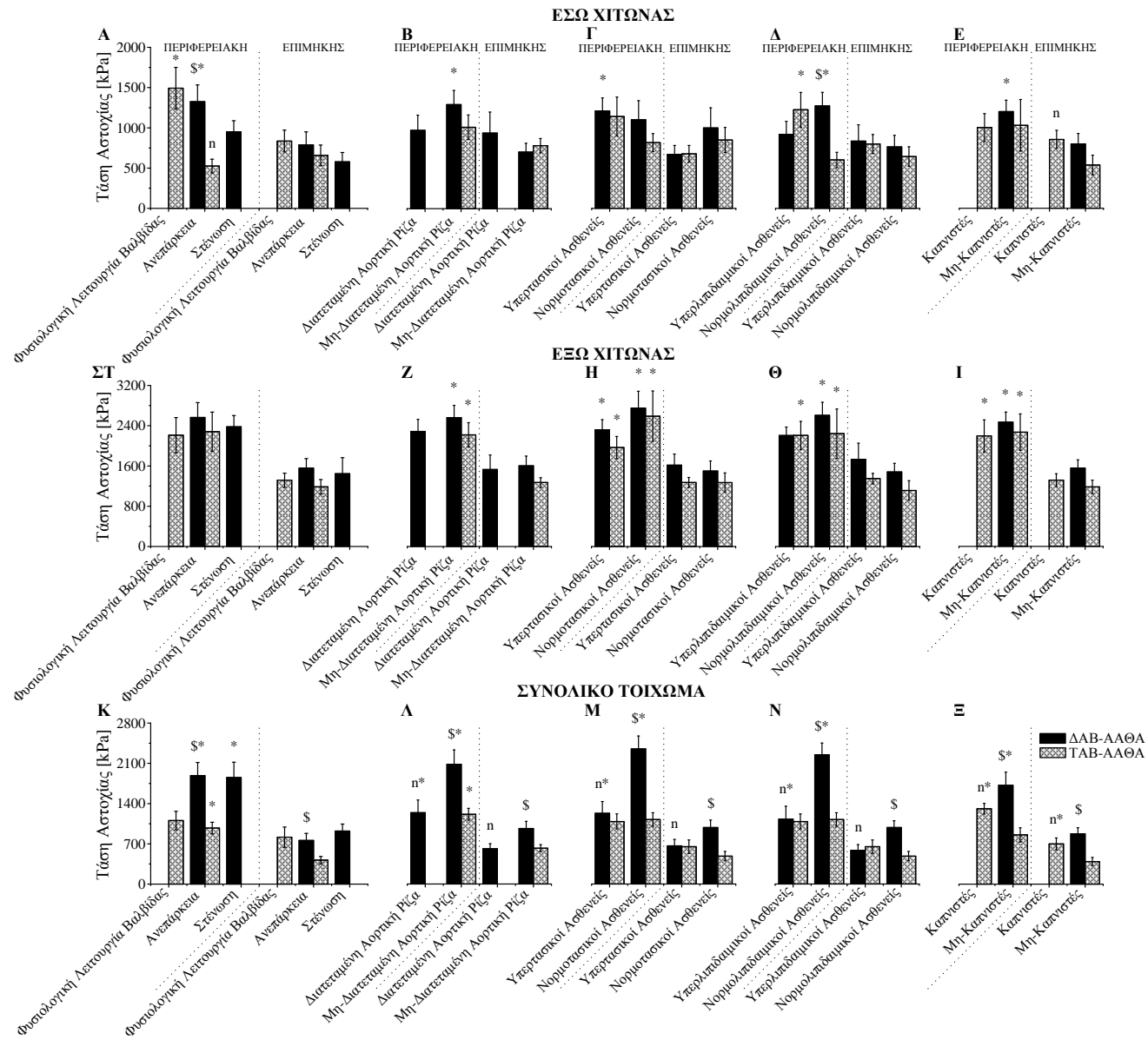
Σημειωτέον, οι υποκατηγορίες ανευρυσματικών ασθενών δεν ήταν πάντα της ίδιας ηλικίας, γεγονός που πιθανόν να καθιστούσε υπεύθυνη της ηλικία για τις παρατηρηθείσες διαφορές στις ιδιότητες αστοχίας ανάμεσα στους ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα συγκεκριμένης υποκατηγορίας. Κάτι τέτοιο ωστόσο δεν ίσχυε καθώς οι διαφορές παρέμεναν αμετάβλητες, όταν οι εν λόγω υποκατηγορίες αντιστοιχίστηκαν στην αυτή ηλικία χρησιμοποιώντας τις συσχετίσεις της τάσης και της παραμόρφωσης αστοχίας με την ηλικία των ασθενών που παρουσιάστηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο 4.4.

Διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες ανευρύσματος ανιούσας αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα



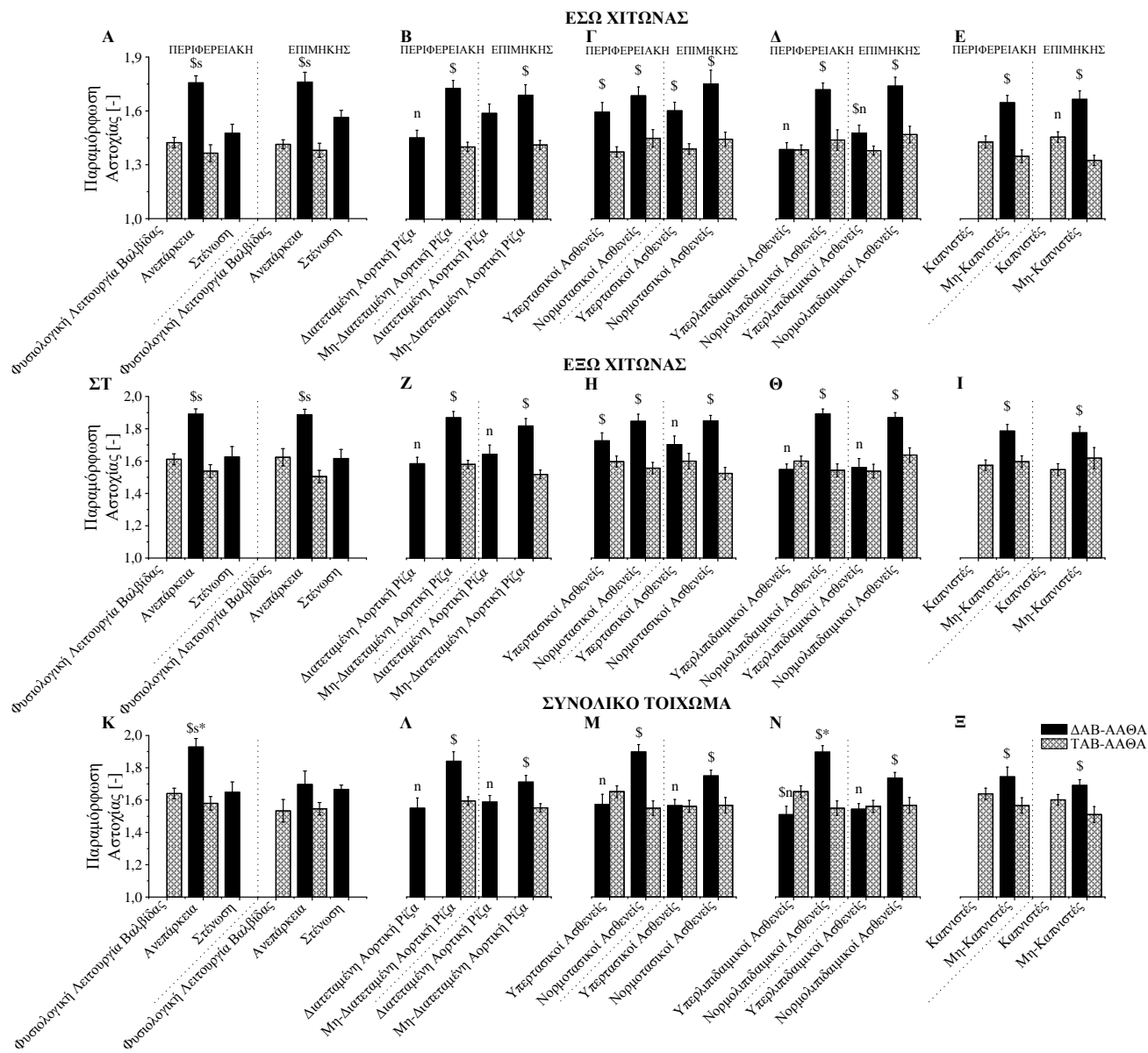
Εικ. 32. Ραβδογράμματα της τάσης αστοχίας (επάνω σειρά) και της παραμόρφωσης αστοχίας (κάτω γραμμή) του μέσου χιτώνα με περιφερειακή και επιμήκη διεύθυνση από όλα τα τεταρτημόρια των ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα) και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα), κατηγοριοποιημένα ως προς την ύπαρξη (Α και ΣΤ) ανεπάρκειας ή στένωσης, (Β και Ζ) διάτασης της αορτικής ρίζας, (Γ και Η) υπέρτασης, (Δ και Θ) υπερλιπιδαιμίας και (Ε και Ι) καπνίσματος. Το γράμμα 'n' πάνω από τις ράβδους συμβολίζει στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι της φυσιολογικής λειτουργίας της αορτικής βαλβίδας, των νορμοτασικών ασθενών, των νορμολιπιδαιμικών ασθενών και τέλος των μη-καπνιστών. Το γράμμα 's' συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της στένωσης, ενώ για την επεξήγηση των υπόλοιπων συμβόλων ανατρέξτε στη λεζάντα της Εικ. 19. Δεν παρουσιάζονται οι ράβδοι για τις κατηγορίες στις οποίες ο αριθμός ασθενών ήταν μικρότερος των δύο, συγκεκριμένα για (Α και ΣΤ) ΔΑΒ-ΑΑΘΑ δίχως βαλβιδική δυσλειτουργία και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ με στένωση, (Β και Ζ) ΤΑΒ-ΑΑΘΑ με ανεύρυσμα αορτικής ρίζας και (Ε και Ι) ΔΑΒ-ΑΑΘΑ σε καπνιστές.

Διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες ανευρύσματος ανιούσης αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα



Εικ. 33. Ραβδογράμματα της τάσης αστοχίας του έσω χιτώνα (επάνω σειρά), του έξω χιτώνα (μεσαία σειρά) και του συνολικού τοιχώματος (κάτω σειρά) με περιφερειακή και επιμήκη διεύθυνση από όλα τα τεταρτημόρια των ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα) και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα), κατηγοριοποιημένα ως προς την ύπαρξη (Α, ΣΤ και Κ) ανεπάρκειας ή στένωσης, (Β, Ζ και Λ) διάτασης της αορτικής ρίζας, (Γ, Η και Μ) υπέρτασης, (Δ, Θ και Ν) υπερλιπιδαιμίας και (Ε, Ι και Ξ) καπνίσματος. Το γράμμα 'n' πάνω από τις ράβδους συμβολίζει στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι της φυσιολογικής λειτουργίας της αορτικής βαλβίδας, των νορμοτασικών ασθενών, των νορμολιπιδαιμικών ασθενών και τέλος των μη-καπνιστών. Το γράμμα 's' συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της στένωσης, ενώ για την επεξήγηση των υπόλοιπων συμβόλων ανατρέξτε στη λεζάντα της Εικ. 19. Δεν παρουσιάζονται οι ράβδοι για τις κατηγορίες στις οποίες ο αριθμός ασθενών ήταν μικρότερος των δύο, συγκεκριμένα για (Α, ΣΤ και Κ) ΔΑΒ-ΑΑΘΑ δίχως βαλβιδική δυσλειτουργία και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ με στένωση, (Β, Ζ και Λ) ΤΑΒ-ΑΑΘΑ με ανεύρυσμα αορτικής ρίζας και (Ε, Ι και Ξ) ΔΑΒ-ΑΑΘΑ σε καπνιστές.

Διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες ανευρύσματος ανιούσης αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα



Εικ. 34. Ραβδογράμματα της παραμόρφωσης αστοχίας του έσω χιτώνα (επάνω σειρά), του έξω χιτώνα (μεσαία σειρά) και του συνολικού τοιχώματος (κάτω σειρά) με περιφερειακή και επιμήκη διεύθυνση από όλα τα τεταρτημόρια των ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα) και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα), κατηγοριοποιημένα ως προς την ύπαρξη (Α, ΣΤ και Κ) ανεπάρκειας ή στένωσης, (Β, Ζ και Λ) διάτασης της αορτικής ρίζας, (Γ, Η και Μ) υπέρτασης, (Δ, Θ και Ν) υπερλιπιδαιμίας και (Ε, Ι και Ξ) καπνίσματος. Το γράμμα 'n' πάνω από τις ράβδους συμβολίζει στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι της φυσιολογικής λειτουργίας της αορτικής βαλβίδας, των νορμοτασικών ασθενών, των νορμολιπιδαιμικών ασθενών και τέλος των μη-καπνιστών. Το γράμμα 's' συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της στένωσης, ενώ για την επεξήγηση των υπόλοιπων συμβόλων ανατρέξτε στη λεζάντα της Εικ. 19. Δεν παρουσιάζονται οι ράβδοι για τις κατηγορίες στις οποίες ο αριθμός ασθενών ήταν μικρότερος των δύο, συγκεκριμένα για (Α, ΣΤ και Κ) ΔΑΒ-ΑΑΘΑ δίχως βαλβιδική δυσλειτουργία και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ με στένωση, (Β, Ζ και Λ) ΤΑΒ-ΑΑΘΑ με ανεύρυσμα αορτικής ρίζας και (Ε, Ι και Ξ) ΔΑΒ-ΑΑΘΑ σε καπνιστές.

4.5.3. Επίδραση των Κλινικών Χαρακτηριστικών – Βαλβιδική Δυσλειτουργία, Ανεύρυσμα Ρίζας, Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία, Κάπνισμα – στις Ιδιότητες Αστοχίας

Για τον προσδιορισμό των επιδράσεων της αορτικής ανεπάρκειας, της στένωσης, της υπέρτασης, κλπ, πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις των ιδιοτήτων αστοχίας με και χωρίς το συγκεκριμένο κλινικό χαρακτηριστικό εντός των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα των συγκρίσεων αυτών παρουσιάζονται λεπτομερώς στις παρακάτω παραγράφους.

4.5.3.1. Βαλβιδική Δυσλειτουργία

Η ανευρυσματική νόσος τακτικά συνυπάρχει και μπορεί να σχετίζεται με ανεπάρκεια ή στένωση της αορτικής βαλβίδας. Οι Okamoto et al. (2003), όντας οι μοναδικοί συγγραφείς που έχουν εξετάσει αυτό το ζήτημα, δεν αποκάλυψαν σημαντική επίδραση της βαλβιδικής δυσλειτουργίας στις ιδιότητες του τοιχώματος. Στην παρούσα διατριβή, οι ασθενείς ήταν κατηγοριοποιημένοι ανάλογα με τον τύπο δυσλειτουργίας σε μία ομάδα ασθενών με ομαλώς λειτουργούσα αορτική βαλβίδα καθώς και σε ομάδες ασθενών με αορτική ανεπάρκεια και στένωση, ανεξάρτητα του βαθμού αυτών – ασθενείς με μικτή νόσο είχαν κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με την κυρίαρχη βαλβιδική βλάβη. Αντίθετα με τα αποτελέσματα της μελέτης των Okamoto et al., η παραμόρφωση αστοχίας μειώθηκε στους ανευρυσματικούς ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα που είχε στένωση σε σύγκριση με εκείνους που η αορτική βαλβίδα τους είχε ανεπάρκεια – βλ. Εικ. 32ΣΤ για το μέσο χιτώνα και Εικ. 34(A, ΣΤ και Κ) για τον έσω χιτώνα, τον έξω χιτώνα και το συνολικό τοίχωμα, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη εκτασιμότητα του συνολικού τοιχώματος και των χιτώνων του στην πρώτη ομάδα ασθενών έναντι της δεύτερης ομάδας. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η τάση αστοχίας μειώθηκε στους ανευρυσματικούς ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα που είχε ανεπάρκεια σε σύγκριση με εκείνους χωρίς βαλβιδική δυσλειτουργία, αλλά μόνο στο μέσο χιτώνα σε αμφότερες τις διευθύνσεις (Εικ. 32Α) και στον έσω χιτώνα κατά την περιφερειακή διεύθυνση (Εικ. 33Α), γεγονός που υποδηλώνει αποδυνάμωση του έσω και μέσου χιτώνα. Να σημειωθεί εντούτοις ότι τα ανωτέρω ευρήματα πρέπει να ληφθούν υπόψη με προσοχή λόγω του περιορισμένου μεγέθους του πληθυσμού της παρούσας διδακτορικής διατριβής, που δεν επέτρεπε εξέταση ανευρυσματικών ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα που είχε στένωση καθώς επίσης και ανευρυσματικών ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα δίχως βαλβιδική δυσλειτουργία.

4.5.3.2. Ανεύρυσμα Αορτικής Ρίζας

Η παραμόρφωση αστοχίας όλων των χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος ήταν μικρότερη στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και συνυπάρχουσα διάταση της αορτικής ρίζας – Εικ. 32Z και Εικ. 34(B, Z και Λ). Το ίδιο συνέβη και με την τάση αστοχίας αλλά μόνο του συνολικού τοιχώματος (Εικ. 33Λ), υποδηλώνοντας επιδείνωση των ιδιοτήτων του ιστού όσο πιο εκτεταμένη γινόταν η διάταση. Δεν υπήρξε διάταση της αορτικής ρίζας σε κανένα ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενή με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης προκειμένου να εξετασθεί η επίδρασή της στις ιδιότητες αστοχίας των εν λόγω ασθενών.

4.5.3.3. Υπέρταση

Τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από υπερτασικούς ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα εμφάνιζαν σημαντικά μικρότερη τάση και παραμόρφωση αστοχίας απ' ό,τι εκείνα των αντίστοιχων νορμοτασικών ασθενών στο μέσο χιτώνα (Εικ. 32(Γ και Η)) και το συνολικό τοίχωμα (Εικ. 33M και Εικ. 34M) – δηλαδή μειωμένη αντοχή και εκτασιμότητα, αλλά περίεργως δεν βρέθηκαν οι ίδιες διαφοροποιήσεις μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ανευρυσματικών ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Οι Pham et al. (2013) μελέτησαν την επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης στις μηχανικές ιδιότητες που υπολογίστηκαν μέσω πειραμάτων διαξονικής καταπόνησης και βρήκαν σημαντικά υψηλότερη δυσκαμψία του τοιχώματος των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής σε υπερτασικούς συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ασθενείς, αλλά δεν εξέτασαν τις ιδιότητες αστοχίας.

4.5.3.4. Υπερλιπιδαιμία

Ομοίως με το τι συνέβαινε στους υπερτασικούς ασθενείς, τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερη τάση αστοχίας στο μέσο χιτώνα (Εικ. 32Δ) και το συνολικό τοίχωμα (Εικ. 33N) απ' ό,τι οι αντίστοιχοι νορμολιπιδαιμικοί ασθενείς, σε συνδυασμό με χαμηλότερες τιμές παραμόρφωσης αστοχίας σε όλους τους χιτώνες και το συνολικό τοίχωμα (Εικ. 32Θ και Εικ. 34(Δ, Θ και N)) – μια διαφοροποίηση ως προς το λιπιδαιμικό προφίλ που δεν σημειώθηκε στους ανευρυσματικούς ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.

4.5.3.5. Κάπνισμα

Το κάπνισμα ήταν το τελευταίο κλινικό χαρακτηριστικό που εξετάστηκε στην παρούσα διατριβή και φάνηκε να μην επηρεάζει πολύ τις ιδιότητες αστοχίας των χιτώνων – βλ. Εικ. 32(Ε και Ι), Εικ. 33(Ε και Ι) και Εικ. 34(Ε και Ι) – και την παραμόρφωση αστοχίας του συνολικού τοιχώματος (Εικ. 34Ξ) στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, αυξάνοντας όμως την τάση αστοχίας του συνολικού τοιχώματος (Εικ. 33Ξ). Δεν υπήρξαν ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα που ήταν καπνιστές για την πραγματοποίηση στατιστικών συγκρίσεων.

4.6. Ιστολογία

Οι Πίνακες 4 και 5 συνοψίζουν την περιεκτικότητα σε ελαστίνη και κολλαγόνο μαζί με το πάχος των χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος των μη-ανευρυσματικών αορτών και των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα – για τα τέσσερα τεταρτημόρια της αορτής (Πίνακας 4) και για τα συγκεντρωτικά δεδομένα από όλα τα τεταρτημόρια (Πίνακας 5). Η Εικ. 35 παρουσιάζει αντιπροσωπευτικές ιστολογικές τομές.

4.6.1. Περιεκτικότητα σε Ελαστίνη και Κολλαγόνο, και Πάχος Τοιχώματος

Η χρώση με ορσεΐνη υπέδειξε μείωση της περιεκτικότητας σε ελαστίνη στον έσω και το μέσο χιτώνα καθώς και στο συνολικό τοίχωμα των ανευρυσμάτων από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα σε σύγκριση με τις μη-ανευρυσματικές αορτές στα περισσότερα τεταρτημόρια και στα συγκεντρωτικά δεδομένα, με λιγότερο σημαντική τάση προς μείωση του ποσοστού ελαστίνης στα ανευρύσματα ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα.

Η ποσοτικοποίηση του κολλαγόνου υπέδειξε επίπροσθετα ότι η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο στο μέσο χιτώνα των ανευρυσμάτων από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα μειωνόταν σε σύγκριση με τις μη-ανευρυσματικές αορτές, ενώ αυξάνονταν οι περιεκτικότητες σε κολλαγόνο στον έσω και τον έξω χιτώνα, και παρέμενε αμετάβλητη η περιεκτικότητα του συνολικού τοιχώματος στα περισσότερα τεταρτημόρια και στα συγκεντρωτικά δεδομένα. Η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο των ανευρυσμάτων από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική σε σύγκριση με εκείνη των μη-ανευρυσματικών αορτών σε όλους τους χιτώνες και στο συνολικό τοίχωμα – ομοίως σε όλα τα τεταρτημόρια και στα συγκεντρωτικά δεδομένα από όλα τα τεταρτημόρια.

Το πάχος του έσω χιτώνα ήταν μεγαλύτερο στα ανευρύσματα ασθενών με τρίπτυχη απ' ό,τι στα ανευρύσματα ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και τις μη-ανευρυσματικές αορτές σε ορισμένα τεταρτημόρια και στα συγκεντρωτικά δεδομένα. Αντίθετα, το πάχος του μέσου χιτώνα ήταν μικρότερο και το πάχος τους έξω χιτώνα και του συνολικού τοιχώματος παρέμενε αμετάβλητο.

Βρέθηκαν μικρές τοπογραφικές μεταβολές στα ποσοστά ελαστίνης και κολλαγόνου, και στο πάχος των χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος σε κάθε τύπο ιστού. Εξαιτίας της έλλειψης ιστού – ο πρωταρχικός στόχος ήταν η εμβιομηχανική εξέταση, μόνο υποσύνολο των

αφαιρεθέντων ιστών από τους ασθενείς και το νεκροτομικό υλικό υποβλήθηκε σε ποσοτική ιστολογία, μην επιτρέποντας την πραγματοποίηση συγκρίσεων των ιστομορφομετρικών χαρακτηριστικών σύμφωνα με τον τύπο της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας, την παρουσία βαλβιδικής δυσλειτουργίας και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Ο ιστός που υπεβλήθη σε εμβιομηχανική εξέταση υπέστη ανεπανόρθωτες βλάβες κατά τη διάρκεια της φόρτισης και της αστοχίας του – εξετάστηκε ιστολογικά με αποκλειστικό σκοπό την επιβεβαίωση της ακρίβειας διαχωρισμού των χιτώνων.

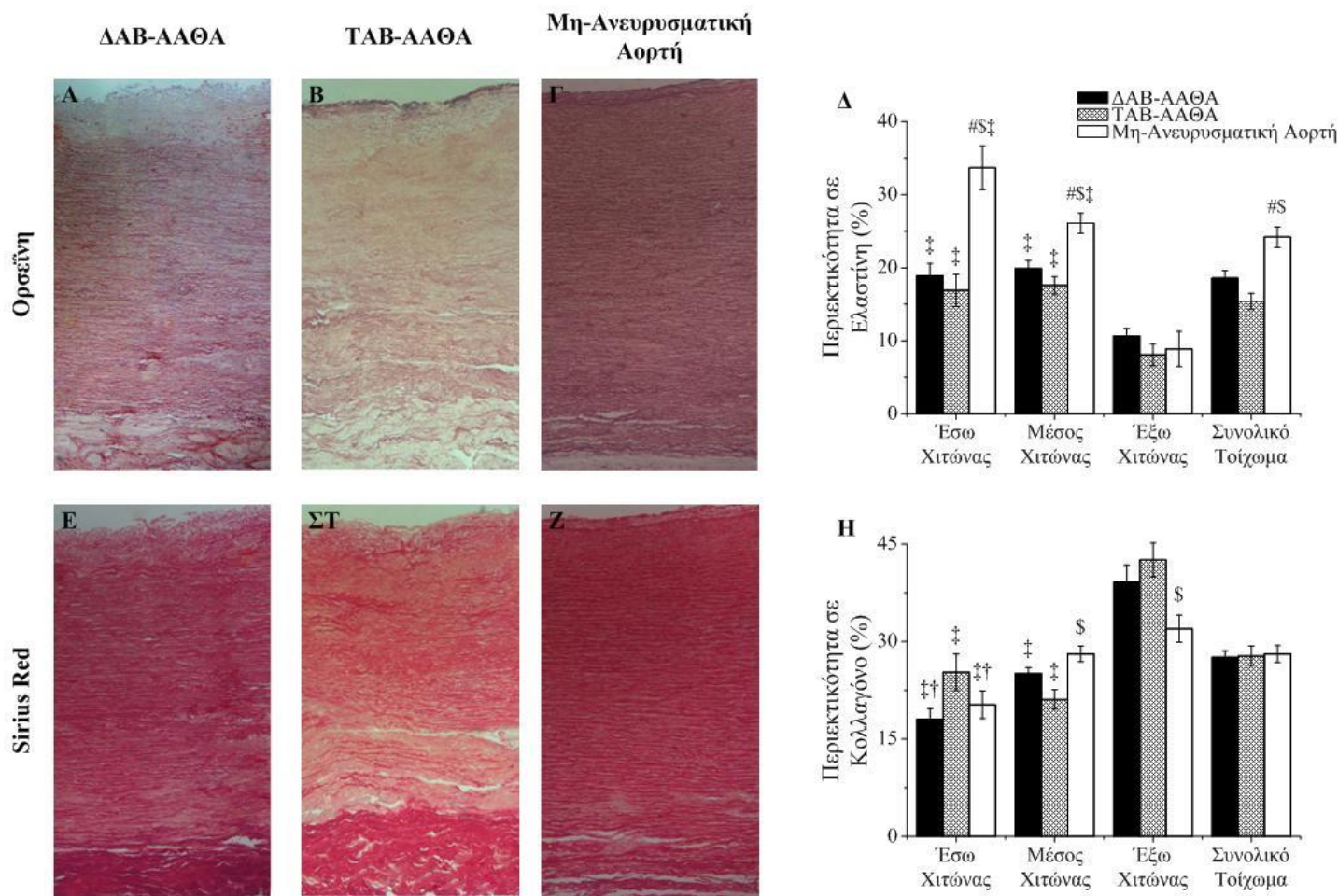
4.6.2. Σύγκριση Ιστολογικών Αποτελεσμάτων με Προηγούμενες Μελέτες

Οι παρούσες συγκρίσεις των ποσοστών κολλαγόνου επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των Pichamuthu et al. (2013), που ανακοίνωσαν αμελητέες διαφορές στην περιεκτικότητα σε κολλαγόνο (βιοχημικά προσδιορισμένο) μεταξύ των ανευρυσμάτων από ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, με αυξημένο όμως ποσοστό κολλαγόνου (προσδιορισμένο μέσω ιστολογίας) στο μέσο χιτώνα στα πρώτα. Οι παρούσες συγκρίσεις των ποσοστών ελαστίνης ομοιάζουν με τα ιστολογικά αποτελέσματα των Choudhury et al. (2009), που υποδείκνυαν ότι οι μη-ανευρυσματικές αορτές περιείχαν περισσότερη ελαστίνη σε σύγκριση με τα ανευρύσματα τόσο των ασθενών με τρίπτυχη όσο και εκείνων με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Οι συγγραφείς αυτοί βρήκαν επίσης ότι το ποσοστό κολλαγόνου ήταν υψηλότερο στα ανευρύσματα ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα έναντι εκείνων με τρίπτυχη και των μη-ανευρυσματικών αορτών. Τα παρόντα ευρήματα είναι εξάλλου σύμφωνα με τη μελέτη των Pham et al. (2013), που αναφέρει αμετάβλητα ποσοστά ελαστίνης και κολλαγόνου (προσδιορισμένα μέσω ιστολογίας) στο μέσο χιτώνα μεταξύ των ανευρυσμάτων από ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, εκτός του μειωμένου πάχους του έσω και του αυξημένου πάχους του μέσου χιτώνα στα πρώτα έναντι των δευτέρων. Κυρίως όμως, τα παρόντα ιστολογικά ευρήματα επεκτείνουν προηγούμενα αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη τις περιεκτικότητες των χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος στα τέσσερα τεταρτημόρια της αορτής.

4.6.3. Επεξήγηση Ιδιοτήτων Αστοχίας από Περιεκτικότητες σε Ελαστίνη και Κολλαγόνο

Η ποσοτικοποίηση της περιεκτικότητας του αορτικού τοιχώματος σε ελαστίνη και κολλαγόνο είναι απαραίτητες για την κατανόηση των μεταβολών των μηχανικών ιδιοτήτων στους διάφορους τύπους ιστών, καθόσον προηγούμενες μελέτες, π.χ. (Sokolis, 2006; 2008), έχουν καταδείξει ότι η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο σχετίζεται με την τάση αστοχίας και το

μέγιστο μέτρο ελαστικότητας, ήτοι την αντοχή και τη μέγιστη δυσκαμψία του τοιχώματος, ενώ η περιεκτικότητα σε ελαστίνη καθορίζει την παραμόρφωση αστοχίας του αορτικού τοιχώματος, ήτοι την εκτασιμότητά του. Συγκεκριμένα, η σημαντική μείωση της περιεκτικότητας του μέσου χιτώνα σε κολλαγόνο στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα σε σύγκριση με τις μη-ανευρυσματικές αορτές πιθανότατα αντανακλά την απώλεια αντοχής στο μέσο χιτώνα των πρώτων. Από την άλλη, η ελάττωση της ελαστίνης σε δύο χιτώνες και το συνολικό τοίχωμα αμφοτέρων των ανευρυσμάτων από ασθενείς με τρίπτυχη και δίπτυχη αορτική βαλβίδα σε σύγκριση με τις μη-ανευρυσματικές αορτές αποτυγχάνει να εξηγήσει τις μη-αρνητικές επιπτώσεις στην εκτασιμότητα των ανευρυσμάτων από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Στην πραγματικότητα, οι μη σημαντικές αλλαγές στις ιδιότητες αστοχίας μεταξύ των ανευρυσμάτων από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και των μη-ανευρυσματικών αορών αντικατοπτρίζουν μία παρόμοια μικρο-αρχιτεκτονική των δικτύων ελαστίνης και κολλαγόνου στους δύο αυτούς τύπους ιστού. Στο μεταξύ, οι αισθητά διαφορετικές ιδιότητες αστοχίας των χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος σε ανευρύσματα ασθενών με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα παρά την αμετάβλητη περιεκτικότητα σε ελαστίνη και κολλαγόνο κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε διακριτούς μηχανισμούς αναδιαμόρφωσης (remodeling) που λαμβάνουν χώρα σ' αυτά έναντι των ανευρυσμάτων από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα – εκτενή αναφορά στο θέμα γίνεται στη λεπτομερή μικροδομική μελέτη των Phillipi et al. (2014) και στην εμβιομηχανική μελέτη των Pichamuthu et al. (2003).



Εικ. 35. Ίστολογικές τομές από ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα), TAB-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα) και μη-ανευρυσματικές αορτές με περιφερειακή διεύθυνση. Στην πάνω γραμμή (Α-Γ) παρουσιάζονται τομές βαμμένες με ορσεΐνη και στην κάτω (Ε-Ζ) τομές βαμμένες με Sirius Red. Επίσης παρουσιάζονται ραβδογράμματα της περιεκτικότητας σε (Δ) ελαστίνη και (Η) κολλαγόνο του έσω, μέσου και έξω χιτώνα και του συνολικού τοιχώματος. Τα σύμβολα # και \$ υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των ΔΑΒ-ΑΑΘΑ και TAB-ΑΑΘΑ, ενώ τα σύμβολα ‡ και † υποδηλώνουν διαφορές έναντι του έξω και μέσου χιτώνα.

Διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες ανευρύσματος ανιούσης αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα

Πίνακας 4. Η επίδραση του ανευρύσματος και της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας (ΔΑΒ-ΑΑΘΑ έναντι ΤΑΒ-ΑΑΘΑ έναντι ΜΑΑΘΑ), και του τεταρτημορίου (πρόσθιο έναντι δεξιού πλάγιου έναντι οπίσθιου έναντι αριστερού πλάγιου) στα ιστομορφομετρικά χαρακτηριστικά των χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος.

		Πρόσθιο			Δεξιό Πλάγιο			Οπίσθιο			Αριστερό Πλάγιο			
		ΔΑΒ-ΑΑΘΑ	ΤΑΒ-ΑΑΘΑ	ΜΑΑΘΑ	ΔΑΒ-ΑΑΘΑ	ΤΑΒ-ΑΑΘΑ	ΜΑΑΘΑ	ΔΑΒ-ΑΑΘΑ	ΤΑΒ-ΑΑΘΑ	ΜΑΑΘΑ	ΔΑΒ-ΑΑΘΑ	ΤΑΒ-ΑΑΘΑ	ΜΑΑΘΑ	
Περιεκτικότητα σε ελαστίνη (%)	ΕσΧ	18,2	16,4	29,8	21,8	17,3	40,7	15,6	13,2	33,6	20,0	20,5	30,7	
		±4,4	±3,7	±4,3\$†	±2,5†	±4,2	±4,9#\$†	±3,0	±3,5	±7,3#\$†	±3,5†	±6,3	±7,2	
		18,0	19,4	28,3	19,4	17,8	28,9	20,1	14,9	20,9	22,2	18,3	26,2	
	ΜΧ	±2,2	±3,3†	±2,6\$†	±1,7†	±2,9	±2,9#\$†	±2,5	±1,5†	±2,2	±2,3†	±2,0†	±2,8\$	
		9,8	7,5	4,1	8,3	12,8	6,3	15,3	6,2	7,1	9,2	5,8	18,2	
		±0,9	±1,5	±1,2#	±1,5¥	±5,3	±3,1	±3,2\$	±1,0	±2,8	±1,5	±1,5	±8,2	
	ΕξΧ	16,2	17,1	24,3	17,5	16,0	26,9	19,6	12,6	18,2	20,9	15,8	27,5	
		±1,4	±2,8	±2,7\$	±1,7	±1,6	±2,2#\$	±2,4	±1,8	±2,7	±2,2	±2,3	±2,9	
		16,0	28,5	24,9	17,1	27,1	17,4	18,9	23,0	21,6	20,2	22,8	17,1	
	Περιεκτικότητα σε κολλαγόνο (%)	ΕσΧ	±1,8†	±7,2	±4,9†	±1,4\$††	±3,4†	±2,8\$††	±4,1†	±5,9†	±6,2	±4,5†	±6,3†	±1,9††
			22,7	17,4	29,8	28,8	20,5	29,9	24,6	19,9	26,7	24,4	26,4	26,1
			±2,7†	±2,9†	±1,9\$	±1,5\$	±2,3†	±2,8\$	±1,3†	±1,9†	±2,8\$	±1,3	±3,1†	±2,3
ΜΧ		42,8	40,5	40,2	38,5	39,3	32,1	41,4	47,4	27,5	34,1	43,1	28,2	
		±4,2	±5,0	±3,7	±5,1	±5,0	±4,4	±7,1	±6,2	±4,5\$	±3,9	±5,5	±2,6\$	
		25,4	24,7	31,2	30,6	25,2	28,7	28,8	28,5	26,4	25,6	32,7	26,0	
ΕξΧ		±2,5	±2,4	±1,8	±1,7	±2,5	±3,0	±2,0	±3,0	±3,2	±1,0	±3,7	±1,8	
		77	259	134	172	209	173	157	266	116	216	236	178	
		±15\$†	±55†	±22\$†	±77†	±63†	±64†	±45†	±50†	±30\$†	±99†	±91†	±47†	
ΜΧ		1056	1001	1166	1177	1063	1185	1332	964	1100	1319	978	1287	
		±98†	±87†	±111†	±84†	±78†	±77†	±78†	±119†	±152†	±79†	±183†	±142†	
		271	225	265	317	316	222	377	349	355	180	269	167	
ΕξΧ	±76	±57	±72	±91	±55	±39	±86	±57	±136	±56	±81	±44		
	1405	1486	1565	1627	1587	1579	1819	1578	1571	1715	1483	1632		
	±97¥	±124	±120	±100	±87	±87	±92	±123	±208	±117	±141	±133		

Διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες ανευρύσματος ανιούσας αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα

Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm τυπικά σφάλματα. ΕσΧ: έσω χιτώνας. ΜΧ: μέσος χιτώνας. ΕξΧ: έξω χιτώνας. ΣΤ: συνολικό τοίχωμα. Τα σύμβολα # και \$ υποδηλώνουν σημαντικές διαφορές ως προς ΔΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα) και ΤΑΒ-ΑΑΘΑ (ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα), τα σύμβολα ‡ και † υποδηλώνουν διαφορές ως προς τον έξω και το μέσο χιτώννα, ενώ το σύμβολο ¥ διαφορές ως προς το οπίσθιο τεταρτημόριο. ΜΑΑΘΑ: μη-ανευρυσματική ανιούσα θωρακική αορτή.

Πίνακας 5. Όπως ο Πίνακας 4 αλλά για τα συγκεντρωτικά δεδομένα από όλα τα τεταρτημόρια.

Οι συντομογραφίες ορίζονται όπως στον Πίνακα 4.

		Συγκεντρωτικά Δεδομένα		
		ΔΑΒ-ΑΑΘΑ	ΤΑΒ-ΑΑΘΑ	ΜΑΑΘΑ
Περιεκτικότητα σε ελαστίνη (%)	ΕσΧ	18,9 \pm 1,7‡	16,9 \pm 2,2‡	33,7 \pm 3,0#§‡
	ΜΧ	19,9 \pm 1,1‡	17,6 \pm 1,2‡	26,1 \pm 1,4#§‡
	ΕξΧ	10,7 \pm 1,0	8,1 \pm 1,5	8,9 \pm 2,4
	ΣΤ	18,6 \pm 1,0	15,4 \pm 1,1	24,2 \pm 1,4#§
Περιεκτικότητα σε κολλαγόνο (%)	ΕσΧ	18,1 \pm 1,6‡†	25,3 \pm 2,8‡	20,3 \pm 2,1‡†
	ΜΧ	25,1 \pm 0,9‡	21,1 \pm 1,5‡	28,1 \pm 1,2\$
	ΕξΧ	39,2 \pm 2,6	42,6 \pm 2,6	32,0 \pm 2,1\$
	ΣΤ	27,6 \pm 1,0	27,8 \pm 1,5	28,1 \pm 1,3
Πάχος (μm)	ΕσΧ	156 \pm 33‡†	242 \pm 32†	150 \pm 21\$†
	ΜΧ	1221 \pm 45\$‡	1002 \pm 60‡	1185 \pm 60\$‡
	ΕξΧ	282 \pm 39	290 \pm 31	252 \pm 41
	ΣΤ	1642 \pm 55	1534 \pm 58	1587 \pm 69

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σπάνια έχει αξιολογηθεί από προηγούμενες εμβιομηχανικές μελέτες η συμμετοχή των τριών χιτώνων, δηλαδή του έσω, του μέσου και του έξω χιτώνα, στις μηχανικές ιδιότητες του συνολικού τοιχώματος στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής και τις μη-ανευρυσματικές αορτές. Ως εκ τούτου, διαφεύγουν της προσοχής μας οι ιδιαιτερότητες των μηχανισμών αστοχίας του ανευρυσματικού και μη-ανευρυσματικού τοιχώματος της ανιούσας θωρακικής αορτής. Οι Pasta et al. (2012) παρατήρησαν μειωμένη αντοχή στο διαχωρισμό και επομένως αυξημένη πιθανότητα διάδοσης του διαχωρισμού σε ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα συγκριτικά μ' εκείνους με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, σε αντίθεση με την αυξημένη τάση αστοχίας του έσω και έξω ημίσεως του τοιχώματος που βρέθηκε στους ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Ωστόσο, οι συγγραφείς αυτοί δεν μελέτησαν τις μηχανικές ιδιότητες των τριών ξεχωριστών χιτώνων, καθώς το έσω τοίχωμα περιελάμβανε τον έσω χιτώνα και μέρος του μέσου, ενώ το έξω τοίχωμα περιελάμβανε τον υπόλοιπο μέσο χιτώνα και τον έξω, ο δε διαχωρισμός του τοιχώματος δεν γινόταν πάντα στο ίδιο επίπεδο του μέσου χιτώνα. Η τάση και η παραμόρφωση αστοχίας και το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας, ήτοι η αντοχή, η εκτασιμότητα και η δυσκαμψία των ξεχωριστών χιτώνων του τοιχώματος των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής εξετάστηκαν σε προγενέστερη εργασία των Sokolis et al. (2012a) αλλά μόνο σε ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.

Προκύπτει κατά συνέπεια από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ότι δεν έχουν έως τώρα παρουσιαστεί δεδομένα που να αφορούν στις μηχανικές ιδιότητες των χιτώνων των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και των μη-ανευρυσματικών αορτών. Εξάλλου, δεν υπάρχουν διαθέσιμες επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις διαφοροποιήσεις των μηχανικών ιδιοτήτων μεταξύ των τεταρτημορίων της αορτής, παρά το γεγονός ότι η ταυτοποίησή τους είναι απαραίτητη για την κατανόηση της παθογένειας του αορτικού διαχωρισμού και της ρήξης, και πως αυτή διαφοροποιείται μεταξύ των ανευρυσματικών ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Στην παρούσα διατριβή, αξιολογήθηκε ποσοτικώς η ανομοιογένεια της ανιούσας θωρακικής αορτής στους διαφορετικούς χιτώνες του τοιχώματός της καθώς και στις διαφορετικές τοπογραφικές της μοίρες και διαπιστώθηκε ότι η παραμόρφωση αστοχίας του συνολικού τοιχώματος και των χιτώνων ήταν μεγαλύτερη στις μη-ανευρυσματικές αορτές και στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα απ' ό,τι στους ασθενείς με

τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η τάση αστοχίας του συνολικού τοιχώματος ήταν μεγαλύτερη στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα συγκριτικά μ' εκείνους με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, σε αντιστοιχία μ' ό,τι βρέθηκε για την τάση αστοχίας του μέσου χιτώνα. Συμπεραίνεται λοιπόν από τα παρόντα αποτελέσματα ότι τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα σχετίζονται μάλλον με μειωμένη παρά με αυξημένη πιθανότητα έναρξης διαχωρισμού, δηλαδή σχισίματος του έσω και μέσου χιτώνα, ή συνολικής ρήξης του τοιχώματος.

Μέχρι πρότινος, είχαν εξεταστεί οι μηχανικές ιδιότητες του συνολικού τοιχώματος των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής, αλλά οι μεταβολές τους μεταξύ των ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα διαφοροποιούνταν πολύ ανάμεσα στις δημοσιευμένες εργασίες. Συγκεκριμένα, είχε ανακοινωθεί:

(α) τόσο μειωμένο (Choudhury et al., 2009; Pham et al., 2013) όσο και αυξημένο πάχος τοιχώματος (Duprey et al., 2010) στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη συγκριτικά μ' εκείνους με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα,

(β) αύξηση της δυσκαμψίας σε υψηλές (Duprey et al., 2010; Pichamuthu et al., 2013) και χαμηλές τάσεις (Choudhury et al., 2009; Pham et al., 2013), αλλά και μείωση της δυσκαμψίας σε φυσιολογικές τάσεις (Duprey et al., 2010; Pichamuthu et al., 2013),

(γ) αμετάβλητη (Okamoto et al., 2003) αλλά και αυξημένη τάσης αστοχίας (Pham et al., 2013; Pichamuthu et al., 2013; Forsell et al., 2014) και

(δ) αμετάβλητη (Okamoto et al., 2003; Pham et al., 2013; Forsell et al., 2014) όσο και αυξημένη παραμόρφωση αστοχίας (Pichamuthu et al., 2013).

Οι παραπάνω αντιφάσεις πιθανόν να οφείλονται:

(α) στις διαφορετικές πειραματικές μεθόδους που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των μηχανικών ιδιοτήτων – σε κάποιες από τις μελέτες έχει πραγματοποιηθεί μονοαξονικός εφελκυσμός (Duprey et al., 2010; Pasta et al., 2012; Pichamuthu et al., 2013; Forsell et al., 2014) και σε άλλες διαξονική καταπόνηση (Choudhury et al., 2009) ή διαξονική καταπόνηση και μονοαξονικός εφελκυσμός ταυτόχρονα (Okamoto et al., 2003; Pham et al., 2013),

(β) σε ηλικιακές διαφορές των εξεταζόμενων ασθενών – ατυχώς, σε ορισμένες μελέτες οι ομάδες ασθενών είχαν σημαντικά διαφορετικές ηλικίες (Okamoto et al., 2003; Pasta et al., 2012; Pichamuthu et al., 2013), ενώ σε άλλες οι ομάδες είχαν αντίστοιχες ηλικίες (Choudhury et al., 2009; Duprey et al., 2010; Pham et al., 2013),

(γ) σε μη θεώρηση των τοπογραφικών διαφορών στις μηχανικές ιδιότητες – πληροφόρηση σχετικά με το τεταρτημόριο από το οποίο αφαιρέθηκαν οι ιστοί δίνεται από τους (Choudhury et al., 2009; Duprey et al., 2010) ενώ δεν δίνεται από τους (Okamoto et al., 2003; Pasta et al., 2012; Pham et al., 2013; Pichamuthu et al., 2013) και

(δ) σε ανόμοια αναλογία ανδρών/γυναικών στις ομάδες ασθενών παρά την ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων περί της διαφοροποίησης των μηχανικών ιδιοτήτων των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής μεταξύ των δύο φύλων (Sokolis and Iliopoulos, 2014; Ferrara et al., 2016).

Τέτοιου είδους θέματα απεφεύχθησαν στην παρούσα διατριβή, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και το φύλο των ασθενών και τις τοπογραφικές διαφοροποιήσεις στις μηχανικές ιδιότητες. Άξιο ενδιαφέροντος είναι το γεγονός ότι η ομαδοποίηση των ασθενών με βάση τα κλινικά τους χαρακτηριστικά αποκάλυψε παρεμφερείς διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής μεταξύ ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα μ' αυτές που βρέθηκαν στο γενικό πληθυσμό των ασθενών (βλ. Εικ. 19 και Εικ. 32). Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η συνύπαρξη βαλβιδικής δυσλειτουργίας (ανεπάρκειας ή στένωσης), ανευρύσματος αορτικής ρίζας, υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και ιστορικού καπνίσματος δεν ήταν υπαίτιες για τις ευρεθείσες διαφορές μεταξύ των ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.

Οι παραμένουσες παραμορφώσεις έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ικανότητα των τριών χιτώνων να φέρουν τις τάσεις όταν είναι προσδεμένοι στο συνολικό τοίχωμα, αλλά είναι περιορισμένες οι σχετικές πληροφορίες στη βιβλιογραφία (Sokolis, 2015). Ο έσω χιτώνας επιμηκυνόταν κατά το διαχωρισμό του, ενώ ο μέσος χιτώνας συρρικνωνόταν και ο έξω χιτώνας έκανε ή το ένα ή το άλλο ανάλογα με τη διεύθυνση του ιστού (Εικ.16 και Εικ. 17). Η τάση αστοχίας του συνολικού τοιχώματος αναπαριστά το μέσο όρο – σταθμισμένο ως προς το πάχος – της τάσης αστοχίας του μέσου και του έξω χιτώνα, με μεγαλύτερη συμβολή του έξω χιτώνα κατά τον επιμήκη άξονα, ενώ ο λεπτότερος των τριών έσω χιτώνας συνεισέφερε λιγότερο όντας υπό παραμένουσα θλίψη και παρουσιάζοντας μικρή δυσκαμψία και αντοχή. Από την άλλη, όλοι οι χιτώνες εμφάνιζαν παρεμφερή παραμόρφωση αστοχίας που ισούταν με αυτή του συνολικού τοιχώματος (Εικ. 19(Ε και ΣΤ)).

Αξιοσημείωτες ήταν οι παραπλήσιες ιδιότητες αστοχίας που παρατηρήθηκαν στις μη-ανευρυσματικές αορτές και στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, και που ήταν σε πλήρη αντίθεση με τις ιδιότητες αστοχίας των ανευρυσμάτων από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα (Εικ. 19). Το εν λόγω εύρημα επεξηγείται από προηγούμενες ιστολογικές παρατηρήσεις, όπως την εντονότερη

ευθυγράμμιση των ινών ελαστίνης και κολλαγόνου που έχει τεκμηριωθεί στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη συγκριτικά μ' εκείνα από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, με τα τελευταία να είναι επίσης πιο αποδιοργανωμένα σε σχέση με τις μη-ανευρυσματικές αορτές ατόμων με δίπτυχη ή τρίπτυχη αορτική βαλβίδα (Phillippi et al., 2014). Ωστόσο, οι διαφορές στις ιδιότητες αστοχίας από την μία των μη-ανευρυσματικών αορτών και των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, και από την άλλη των ανευρυσμάτων από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα δεν σχετίζονται με μεταβολές στην περιεκτικότητα του αορτικού τοιχώματος σε ελαστίνη και κολλαγόνο, καθώς αυτή παρέμενε αναλλοίωτη μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών ασθενών. Ανατρέξτε στη μελέτη των (Phillippi et al., 2014) και στην παρούσα διατριβή που εξέτασε τα ξεχωριστά τεταρτημόρια της ανιούσας αορτής και τους τρεις χιτώνες του τοιχώματός της – βλ. Πίνακες 4 και 5 με την περιεκτικότητα σε ελαστίνη και κολλαγόνο για τις μη-ανευρυσματικές αορτές και τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα.

Τα ευρήματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής επιβεβαιώνουν πρόσφατες εμβιομηχανικές αναλύσεις (Martin et al., 2013; Martin et al., 2015) που υποδείκνυαν ότι οι ανευρυσματικοί ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα πιθανότατα έχουν παρόμοιο κίνδυνο ρήξης όπως οι ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Η σημαντική ελάττωση της αντοχής του συνολικού τοιχώματος στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα προερχόταν από την ελάττωση της αντοχής του μέσου χιτώνα κυρίως αλλά και από την ελάττωση της αντοχής του έξω χιτώνα (Εικ. 19(A και B)), δεδομένου ότι οι παραμένουσες παραμορφώσεις των χιτώνων που τους προσέδεναν στο συνολικό τοίχωμα ήταν συγκρίσιμες σε μέγεθος σ' όλους τους τύπους ιστού (Εικ. 17). Επιπρόσθετα, η ύπαρξη σημαντικά πιο εκτάσιμων χιτώνων στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και στις μη-ανευρυσματικές αορτές πιθανότατα επεξηγεί την αυξημένη εκτασιμότητα του συνολικού τοιχώματος σε σύγκριση με εκείνη των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα (Εικ. 19(E και ΣΤ)).

Οι καταστροφικές συνέπειες του σχηματισμού ανευρύσματος ανιούσας θωρακικής αορτής στις μηχανικές ιδιότητες του αγγείου είναι ευρέως γνωστές, ωστόσο οι Iliopoulos et al. (2009b) έθεσαν κάποια χρόνια πριν το ερώτημα αν υπάρχει πράγματι χειροτέρευση της αντοχής του τοιχώματος. Ουσιαστικά, οι συγγραφείς αυτοί βρήκαν ότι τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής δεν σχετίζονται με μείωση της αντοχής, παρά μόνο με αύξηση της δυσκαμψίας και ελάττωση της εκτασιμότητας του τοιχώματος, και παρόμοια συμπεράσματα συνάχθηκαν πιο πρόσφατα όταν εξετάστηκαν τα όμορα ανευρύσματα της αορτικής ρίζας (Kritharis et al., 2014). Τα παρόντα δεδομένα για τους ξεχωριστούς χιτώνες και

συγκεκριμένα οι μη-σημαντικές διαφορές στην τάση αστοχίας του έσω και του έξω χιτώνα – παρά τη μείωση της τάσης αστοχίας του μέσου χιτώνα – και η ελαττωμένη παραμόρφωση αστοχίας όλων των χιτώνων στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα συγκριτικά με τις μη-ανευρυσματικές αορτές υποστηρίζουν τα προγενέστερα ευρήματα των Iliopoulos et al., τονίζοντας ωστόσο την εξασθενημένη δομική ακεραιότητα του μέσου χιτώνα στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Η αμετάβλητη αντοχή του συνολικού τοιχώματος μπορεί να θεωρηθεί από εμβιομηχανικής σκοπιάς ως προσαρμοστική απόκριση του αγγείου στα αυξημένα αιμοδυναμικά φορτία που υφίσταται, με την καταστροφή πάντως του αορτικού τοιχώματος να επέρχεται όταν αυτή η προσαρμογή αδυνατεί να αντισταθμίσει πλέον τα αιμοδυναμικά φορτία.

Για την αξιολόγηση του κινδύνου ρήξης των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής βάσει αποκλειστικά κλινικών δεδομένων, αναζητήθηκαν συσχετίσεις των ιδιοτήτων αστοχίας και του πάχους των τριών χιτώνων με την ηλικία των ασθενών – βλ. Εικ. 28 για τους χιτώνες και Εικ. 27(Γ-Ε) για το συνολικό τοίχωμα – και τη μέγιστη ανευρυσματική διάμετρο. Ωστόσο, αυτές ήταν εμφανώς μη-σημαντικές με εξαίρεση τη συσχέτιση μεταξύ της παραμόρφωσης αστοχίας και της ηλικίας – βλ. Εικ. 24(Ζ-Θ) για τους χιτώνες και Εικ. 26Γ για το συνολικό τοίχωμα, όπως έχει επισημανθεί και στη βιβλιογραφία όμως μόνο για το συνολικό τοίχωμα (Okamoto et al., 2003). Είναι σημαντικό πάντως να τονιστεί ότι οι αρνητικές συσχετίσεις της τάσης αστοχίας των έσω χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος με την ηλικία των ανευρυσματικών ασθενών με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα υποδεικνύει μεγαλύτερη ευαισθησία στην έναρξη διαχωρισμού και σε πλήρη ρήξη του ιστού σε αμφότερες τις ομάδες ασθενών κατά τη γήρανση. Επιπλέον, οι αρνητικές συσχετίσεις που βρέθηκαν μεταξύ των παραμένουσων παραμορφώσεων και της ηλικίας – βλ. Εικ. 29(Α-Γ) – καθώς και οι θετικές συσχετίσεις μεταξύ των παραμένουσων παραμορφώσεων και των παραμορφώσεων αστοχίας – βλ. Εικ. 29(Δ-ΣΤ) – υποδεικνύουν ότι η μειωμένη εκτασιμότητα των χιτώνων εξαιτίας της ηλικίας αντισταθμιζόταν εν μέρει από την ελαττωμένη συμμετοχή του μέσου και του έξω χιτώνα, διατηρώντας τη συμμετοχή του έσω χιτώνα στην παροχή εκτασιμότητας στο συνολικό τοίχωμα. Επιπλέον, η τάση αστοχίας των χιτώνων συσχετιζόταν με το μέγιστο μέτρο ελαστικότητας – βλ. Εικ. 24(Δ-ΣΤ) για τους χιτώνες και Εικ. 26Β για το συνολικό τοίχωμα, γεγονός που υποδηλώνει ότι μη-επεμβατικές απόπειρες μέτρησης της δυσκαμψίας του αορτικού τοιχώματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την αποτίμηση της αντοχής του.

Βρέθηκαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ του πάχους και της τάσης αστοχίας – βλ. Εικ. 24(Α-Γ) για τους χιτώνες και Εικ. 26Α για το συνολικό τοίχωμα. Μία πιθανή εξήγηση αυτού του ευρήματος είναι ότι αν η πάχυνση του τοιχώματος επέρχεται λόγω αναδιαμόρφωσης των ινών

κολλαγόνου, τότε μπορεί να οδηγήσει σε συγκέντρωση μη-διασυνδεδεμένων ινών που μειώνουν την αντοχή του αορτικού τοιχώματος – ιδιαίτερα, αφού οι συσχετίσεις ήταν εξαιρετικά σημαντικές στον έξω χιτώνα όλων των τύπων ιστού, που αποτελείται πρωτίστως από κολλαγόνο, και στον έσω χιτώνα των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής που υφίσταται πάχυνση λόγω συγκέντρωσης ινών, ενώ οι συσχετίσεις ήταν λιγότερο σημαντικές στο μέσο χιτώνα. Η συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκάνων, που αποτελεί ιδιαίτερο ιστολογικό χαρακτηριστικό του μέσου χιτώνα των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής (Humphrey, 2013), θα μπορούσε επίσης να ελαττώσει την αντοχή του τοιχώματος και τα παρόντα δεδομένα για τους ξεχωριστούς χιτώνες ουσιαστικά υποδεικνύουν ενεργοποίηση διακριτών διαδικασιών αναδιαμόρφωσης σε κάθε χιτώνα. Η συσχέτιση μεταξύ του πάχους και της τάσης αστοχίας δεν ήταν σημαντική στο μέσο χιτώνα όπως επίσης και στο συνολικό τοίχωμα των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, δεδομένου ότι ο μέσος χιτώνας καταλαμβάνει περίπου το 70% του τοιχώματος της ανιούσας θωρακικής αορτής, συμβάλλοντας έτσι στη συνολική ικανότητα του τοιχώματος να φέρει τις τάσεις.

Οι ιδιότητες αστοχίας του τοιχώματος της ανευρυσματικής ανιούσας θωρακικής αορτής δεν μεταβάλλονταν μεταξύ των ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα τύπου 1 RL και τύπου 1 RN (Εικ. 31), ωστόσο η βαλβιδική δυσλειτουργία είχε σημαντικό αντίκτυπο αντίθετα με ό,τι ανακοινώθηκε στη μελέτη των Okamoto et al. (2003) που αποτελούσε τη μοναδική εργασία που είχε απασχοληθεί με το συγκεκριμένο αντικείμενο – ανατρέξτε στην ενδελεχή συζήτηση του θέματος στο Κεφ. 4.5.3.1. της διατριβής. Επιπρόσθετα, η τάση και η παραμόρφωση αστοχίας ήταν σημαντικά μικρότερες στους ανευρυσματικούς ασθενείς με συνυπάρχουσα διάταση της ρίζας, υποδεικνύοντας επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων του ιστού. Επίδειξη των μηχανικών ιδιοτήτων βρέθηκε επίσης στους υπερτασικούς και τους υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς, ενώ περιέργως το κάπνισμα δεν φαίνεται να ασκούσε σημαντική επίδραση στις μηχανικές ιδιότητες του αορτικού τοιχώματος. Αυξημένη δυσκαμψία του τοιχώματος σε υπερτασικούς έναντι νορμοτασικών ασθενών με ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής είχε προηγουμένως βρεθεί με το πείραμα της διαξονικής καταπόνησης, αλλά δεν μετρήθηκαν οι ιδιότητες αστοχίας του ιστού (Pham et al., 2013). Μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών θα πρέπει να επιβεβαιώσουν τα παρόντα ευρήματα όσον αφορά στον προσανατολισμό της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας, την αιμοδυναμική δυσλειτουργία της αορτικής βαλβίδας, τον αορτικό φαινότυπο – αορτική ρίζα έναντι ανιούσας αορτής – και άλλους κλινικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα, μολονότι η αντοχή του αορτικού ιστού μπορεί να προσδιοριστεί εύκολα με το πείραμα μονοαξονικού εφελκυσμού, η ανισοτροπία του – δηλαδή η μεταβολή των ιδιοτήτων μεταξύ δύο διευθύνσεων – δεν μπορεί να οριστεί απαιτώντας την πραγματοποίηση πειραμάτων διαξονικής καταπόνησης (Okamoto

et al., 2003; Choudhury et al., 2009; Pham et al., 2013). Από την άλλη, τα συγκεκριμένα πειράματα αδυνατούν να παρέξουν δεδομένα τάσης και παραμόρφωσης αστοχίας, δηλαδή αντοχής και εκτασιμότητας, καθώς η ρήξη του αορτικού ιστού επηρεάζεται ή λαμβάνει χώρα στα άγκιστρα που χρησιμοποιούνται για την πρόσδεσή του στην πειραματική διάταξη. Το πείραμα διόγκωσης (Romo et al., 2014) αποτελεί μια καλή εναλλακτική λύση, επειδή δημιουργείται πεδίο διαξονικής φόρτισης και έτσι επιτρέπεται ο προσδιορισμός της ανισοτροπίας και των ιδιοτήτων ρήξης σ' όλες τις διευθύνσεις εντός του επιπέδου. Εν προκειμένω, χρήση αυτής της μεθοδολογίας κατέδειξε ότι ο έξω χιτώνας είχε σταθερά μεγαλύτερη αντοχή απ' ό,τι ο έσω και ο μέσος χιτώνας μαζί, ομοιάζοντας κατά βάση με τα δεδομένα της παρούσας διατριβής.

Μην παραγνωρίζοντας τους ανωτέρω περιορισμούς, η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί σημαντικό βήμα για τον καθορισμό των μορφών αστοχίας των μη-ανευρυσματικών αορτών και των ανευρυσμάτων ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη και τρίπτυχη αορτική βαλβίδα. Τα παρόντα ευρήματα κρίνονται ως αναγκαία για την κατανόηση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για τον αορτικό διαχωρισμό και τη ρήξη, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για την πρόβλεψη των δύο αυτών καταστροφικών κλινικών εκδηλώσεων. Οι αυξημένες ιδιότητες αστοχίας στα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής από ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα συγκριτικά με τους ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα δεν είναι ενδεικτικές ύπαρξης κάποιας ευπάθειας στην αορτή της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών. Παρατηρήθηκε ωστόσο εξασθένηση του τοιχώματος και κατά συνέπεια ευπάθεια για τους ασθενείς με βαλβιδική δυσλειτουργία, συνοδό ανεύρυσμα αορτικής ρίζας, αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία.

Βιβλιογραφία

1. Agozzino L, Ferraraccio F, Esposito S, et al. Medial degeneration does not involve uniformly the whole ascending aorta: morphological, biochemical and clinical correlations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:675-82.
2. Andreotti L, Bussotti A, Cammelli D, et al. Aortic connective tissue in ageing: a biochemical study. *Angiology* 1985;36:872-9.
3. Azadani AN, Chitsaz S, Matthews PB, et al. Comparison of mechanical properties of human ascending aorta and aortic sinuses. *Ann Thorac Surg* 2012;93:87-94.
4. Barker AJ, Markl M, Burk J, et al. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:457-66.
5. Bauer M, Siniawski H, Pasic M, Schaumann B, Hetzer R. Different hemodynamic stress of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *J Card Surg* 2006;21:218-20.
6. Baumgartner D, Baumgartner C, Matyas G, et al. Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:730-9.
7. Beller CJ, Labrosse MR, Thubrikar MJ, Robicsek F. Role of aortic root motion in the pathogenesis of aortic dissection. *Circulation* 2004;109:763-9.
8. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:73-83.
9. Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, et al. Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:499-507.
10. Bonow RO. Bicuspid aortic valves and dilated aortas: a critical review of the critical review of the ACC/AHA Practice Guidelines Recommendations. *Am J Cardiol* 2008;102:111-4.
11. Boodhwani M, Andelfinger G, Leipsic J, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on the management of thoracic aortic disease. *Can J Cardiol* 2014;30:577-89.
12. Booher AM, Eagle KA. Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. *Am Heart J* 2011;162:38-46.e31.
13. Boudoulas H, Wooley CF. Aortic function. In: Boudoulas H, Toutouzas PK, Wooley CF (Eds.), *Functional Abnormalities of the Aorta*. Futura Publishing, New York, 3-36, 1996.
14. Boyum J, Fellingner EK, Schmoker JD, et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:686-91.
15. Carlson RG, Lillehei CW, Edwards JE. Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol* 1970;25:411-5.

16. Choudhury N, Bouchot O, Rouleau L, et al. Local mechanical and structural properties of healthy and diseased human ascending aorta tissue. *Cardiovasc Pathol* 2009;18:83-91.
17. Clark JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis* 1985;5:19-34.
18. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, et al. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA* 1998;280:1926-9.
19. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:476-91.
20. Collins MJ, Dev V, Strauss BH, Fedak PW, Butany J. Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases. *J Clin Pathol* 2008;61:519-23.
21. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, et al. Asymmetric medial degeneration of the ascending aorta in aortic valve disease: a pilot study of surgical management. *J Heart Valve Dis* 2003;12:127-33.
22. Della Corte A, De Santo LS, Montagnani S, et al. Spatial patterns of matrix protein expression in dilated ascending aorta with aortic regurgitation: congenital bicuspid valve versus Marfan's syndrome. *J Heart Valve Dis* 2006;15:20-7.
23. Della Corte A, Quarto C, Bancone C, et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:8-18.
24. Della Corte A, Bancone C, Conti CA, et al. Restricted cusp motion in right-left type of bicuspid aortic valves: a new risk marker for aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:360-9.
25. den Reijer PM, Sallee D 3rd, van der Velden P, et al. Hemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:4.
26. Dick M, Jonak P, Leask RL. Statin therapy influences endothelial cell morphology and F-actin cytoskeleton structure when exposed to static and laminar shear stress conditions. *Life Sci* 2013;92:859-65.
27. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-9.
28. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 1995;4. Spec No:1799-809.
29. Duprey A, Khanafer K, Schlicht M, et al. In vitro characterization of physiological and maximum elastic modulus of ascending thoracic aortic aneurysms using uniaxial tensile testing. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:700-7.
30. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1877-80.
31. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:841-57.

32. El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:771-86.
33. El-Hamamsy I, Yacoub MH. A measured approach to managing the aortic root in patients with bicuspid aortic valve disease. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:94-100.
34. Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978;57: 1022-5.
35. Edwards JE. Manifestations of acquired and congenital diseases of the aorta. *Curr Probl Cardiol* 1979;3:1-62.
36. Erbel R, Eggebrecht H. Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart* 2006;92:137-42.
37. Etz CD, Misfeld M, Borger MA, et al. Current indications for surgical repair in patients with bicuspid aortic valve and ascending aortic ectasia. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:313879.
38. Farrar DJ, Bond MG, Sawyer JK, et al. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aorta of cynomolgus monkeys. *Circ Res* 1984;18:107-18.
39. Farrar DJ, Green HD, Bond MG, et al. Aortic pulse wave velocity, elasticity, and composition in a nonhuman primate model of atherosclerosis. *Circ Res* 1978;43:52-62.
40. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:797-806.
41. Ferrara A, Morganti S, Totaro P, Mazzola A, Auricchio F. Human dilated ascending aorta: Mechanical characterization *via* uniaxial tensile tests. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016;53:257-71.
42. Ferrara A, Totaro P, Morganti S, Auricchio F. Effects of clinico-pathological risk factors on in-vitro mechanical properties of human dilated ascending aorta. *J Mech Behav Biomed Mater* 2018;77:1-11.
43. Forsell C, Björck HM, Eriksson P, Franco-Cereceda A, Gasser TC. Biomechanical properties of the thoracic aneurysmal wall: differences between bicuspid aortic valve and tricuspid aortic valve patients. *Ann Thorac Surg* 2014;98:65-71.
44. Francke U, Berg MA, Tynan K, et al. A Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. *Am J Hum Genet* 1995;56:1287-96.
45. Fung YC, Fronek K, Patitucci P. Pseudoelasticity of arteries and the choice of its mathematical expression. *Am J Physiol* 1979;237:H620-31.
46. Fung YC. *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*. Springer, New York, 1993.
47. Gasser TC, Holzapfel GA. Modeling the propagation of arterial dissection. *Eur J Mech – A* 2006;25:617-23.
48. Germain DP. Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg* 2002;16:391-7.

49. Girdauskas E, Disha K, Borger MA, et al. Long-term prognosis of ascending aortic aneurysm after aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:276-82.
50. Gosline J, Lillie M, Carrington E, et al. Elastic proteins: biological roles and mechanical properties. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002;357:121-32.
51. Grote K, Flach I, Luchtefeld M, et al. Mechanical stretch enhances mRNA expression and proenzyme release of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) via NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species. *Circ Res* 2003;92:e80-6.
52. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011;332:361-5.
53. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1060-6.
54. Hallock P, Benson IC. Studies on the elastic properties of human isolated aorta. *J Clin Invest* 1937;20:595-602.
55. Hayashi K. Experimental approaches on measuring the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls. *J Biomech Eng* 1994;115:481-8.
56. Haynes FW, Ellis LB, Weiss S. Pulse wave velocity and arterial elasticity in arterial hypertension, arteriosclerosis and related conditions. *Am. Heart J* 1986;11:385-401.
57. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121:e266-369.
58. Hiratzka LF, Creager MA, Isselbacher EM, Svensson LG; 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease Representative Members, Nishimura RA, Bonow RO, Guyton RA, Sundt TM 3rd. A statement of clarification from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:959-66.
59. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine* 1958;37:217-79.
60. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.
61. Hoit BD. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:179-90.
62. Holzapfel GA, Gasser TC, Ogden RW. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *J Elast* 2000;61:1-48.

63. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, et al. Bicuspid aortic valve: four dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 2010;255:53-61.
64. Hope MD, Hope TA, Crook SE, et al. 4D flow CMR in assessment of valve-related ascending aortic disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:781-7.
65. Hosoda Y, Kawano K, Yamasawa F, et al. Age-dependent changes of collagen and elastin content in human aorta and pulmonary artery. *Angiology* 1984;35:615-21.
66. Hosoda Y, Minoshima I. Elastin content of the aorta and the pulmonary artery in the Japanese. *Angiology* 1965;16:325-32.
67. Humphrey JD. An evaluation of pseudoelastic descriptors used in arterial mechanics. *J Biomech Eng* 1999;121:259-62.
68. Humphrey JD. *Cardiovascular solid mechanics: cells, tissues, and organs*. Springer, New York, 2002.
69. Humphrey JD. Possible mechanical roles of glycosaminoglycans in thoracic aortic dissection and associations with dysregulated transforming growth factor-beta. *J Vasc Res* 2013;50:1-10.
70. Humphrey JD, Schwartz MA, Tellides G, Milewicz DM. Role of mechanotransduction in vascular biology: focus on thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circ Res* 2015;116:1448-61.
71. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2005;111:816-28.
72. Johansson G, Markstrom U, Swedenborg J. Ruptured thoracic aortic aneurysms: a study of incidence and mortality rates. *J Vasc Surg* 1995;21:985-8.
73. Iliopoulos DC, Deveja RP, Kritharis EP, et al. Regional and directional variations in the mechanical properties of ascending thoracic aortic aneurysms. *Med Eng Phys* 2009a;31:1-9.
74. Iliopoulos DC, Kritharis EP, Giagini AT, Papadodima SA, Sokolis DP. Ascending thoracic aortic aneurysms are associated with compositional remodeling and vessel stiffening but not weakening in age-matched subjects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009b;137:101-9.
75. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1028-36.
76. Khanafer K, Duprey A, Zainal M, et al. Determination of the elastic modulus of ascending thoracic aortic aneurysm at different ranges of pressure using uniaxial tensile testing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:682-6.
77. Kim BS, Nikolovski J, Bonadio J, Mooney DJ. Cyclic mechanical strain regulates the development of engineered smooth muscle tissue. *Nat Biotechnol* 1999;17:979-83.
78. Kim JB, Spotnitz M, Lindsay ME, MacGillivray TE, Isselbacher EM, Sundt TM 3rd. Risk of aortic dissection in the moderately dilated ascending aorta. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1209-19.
79. Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997;336:1876-88.

80. Krishnan K, Ge L, Haraldsson H, et al. Ascending thoracic aortic aneurysm wall stress analysis using patient-specific finite element modeling of in vivo magnetic resonance imaging. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;21:471-80.
81. Kritharis EP, Iliopoulos DC, Papadodima SA, et al. Effects of aneurysm on the mechanical properties and histologic structure of aortic sinuses. *Ann Thorac Surg* 2014;98:72-80.
82. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:565-71.
83. LeMaire SA, Wang X, Wilks JA, et al. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves. *J Surg Res* 2005;123:40-8.
84. Leung DY, Glagov S, Mathews MB. Cyclic stretching stimulates synthesis of matrix components by arterial smooth muscle cells in vitro. *Science* 1976;191:475-7.
85. Li AE, Kamel I, Rando F, et al. Using MRI to assess aortic wall thickness in the multiethnic study of atherosclerosis: distribution by race, sex, and age. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:593-7.
86. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355:788-98.
87. Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, et al. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet A* 2007;143a:1960-7.
88. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation* 2014;129:673-82.
89. Martufi G, Forneris A, Appoo JJ, et al. Is there a role for Biomechanical Engineering in Helping to Elucidate the Risk Profile of the Thoracic Aorta? *Annals of Thoracic Surgery* 2016;101:390-8.
90. Martin C, Sun W, Pham T, et al. Predictive biomechanical analysis of ascending aortic aneurysm rupture potential. *Acta Biomater* 2013;9:9392-400.
91. Martin C, Sun W, Elefteriades J. Patient-specific finite element analysis of ascending aortic aneurysms. *Am J Physiol Heart-Circ-Physiol* 2015;308:H1306-16.
92. Matsumoto T, Fukui T, Tanaka T, et al. Biaxial tensile properties of thoracic aortic aneurysm tissues. *J Biomech Sci Eng* 2009;4:518-29.
93. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;306:1104-12.
94. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, et al. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 1996;94:2708-11.
95. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:283-302.
96. Milnor WR. Wave Reflections. In: *Hemodynamics* (2nd ed.), Williams & Wilkins, 1990, Baltimore

97. Morton LF, Barnes MJ. Collagen polymorphism in the normal and diseased blood vessel wall. Investigation of collagens types I, III and V. *Atherosclerosis* 1982;42:41-51.
98. Nataatmadja M, West M, West J, et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2003;108(Suppl1):II329-34.
99. Nichols WW, O' Rourke MF. Wave Reflections. In: *Blood Flow in Arteries* (3rd ed.), Lee & Febiger, 1990, Philadelphia.
100. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:2440-92.
101. Ohtsuka S, Kakihana M, Watanabe H, et al. Chronically decreased aortic dispensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1406-14.
102. Okamoto RJ, Wagenseil JE, DeLong WR, et al. Mechanical properties of dilated human ascending aorta. *Ann Biomed Eng* 2002;30:624-35.
103. Okamoto RJ, Xu H, Kouchoukos NT, et al. The influence of mechanical properties on wall stress and distensibility of the dilated ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:842-50.
104. O' Rourke MF. Pressure and flow waves in systemic arteries and the anatomical design of the arterial system. *J Appl Physiol* 1967;23:139-49.
105. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15:426-44.
106. Pal S, Tsamis A, Pasta S, D'Amore A, Gleason TG, Vorp DA, Maiti S. A mechanistic model on the role of "radially-running" collagen fibers on dissection properties of human ascending thoracic aorta. *J Biomech* 2014;47:981-8.
107. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, et al. Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2007;116:1120-7.
108. Parish LM, Gorman JH 3rd, Kahn S, et al. Aortic size in acute type A dissection: implications for preventive ascending aortic replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:941-5.
109. Pasta S, Phillippi JA, Gleason TG, Vorp DA. Effect of aneurysm on the mechanical dissection properties of the human ascending thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:460-7.
110. Pasta S, Rinaudo A, Luca A, et al. Difference in hemodynamic and wall stress of ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid and tricuspid aortic valve. *J Biomech* 2013;46:1729-38.

111. Pepe G, Nistri S, Giusti B, et al. Identification of fibrillin 1 gene mutations in patients with bicuspid aortic valve (BAV) without Marfan syndrome. *BMC Med Genet* 2014;15:23.
112. Pichamuthu JE, Phillippi JA, Cleary DA, et al. Differential tensile strength and collagen composition in ascending aortic aneurysms by aortic valve phenotype. *Ann Thorac Surg* 2013;96:2147-54.
113. Pham T, Martin C, Elefteriades J, et al. Biomechanical characterization of ascending aortic aneurysm with concomitant bicuspid aortic valve and bovine aortic arch. *Acta Biomater* 2013;9:7927-36.
114. Phillippi JA, Green BR, Eskay MA, et al. Mechanism of aortic medial matrix remodeling is distinct in patients with bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1056-64.
115. Rabkin SW. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP proteins in thoracic aortic aneurysm - comparison with and without bicuspid aortic valve: a meta-analysis. *Vasa* 2014;43:433-42.
116. Rajagopal K, Bridges C, Rajagopal KR. Towards an understanding of the mechanics underlying aortic dissection. *Biomech Model Mechanobiol* 2007;6:345-59.
117. Rampoldi V, Trimarchi S, Eagle KA, et al. Simple risk models to predict surgical mortality in acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection score. *Ann Thorac Surg* 2007;83:55-61.
118. Rhodin JAG. Architecture of the vessel wall. In: *Handbook of Physiology, Section 2, Vol 2* (RM Berne, ed.). American Physiological Society 1979.
119. Robicsek F, Thubrikar MJ. Hemodynamic considerations regarding the mechanism and prevention of aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1247-53.
120. Romo A, Badel P, Duprey A, et al. In vitro analysis of localized aneurysm rupture. *J Biomech* 2014;47:607-16.
121. Ruiz-Ortega M, Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Carvajal G, Egado J. TGF-beta signaling in vascular fibrosis. *Cardiovasc Res* 2007;74:196-206.
122. Sans M, Moragas A. Mathematical morphologic analysis of the aortic medial structure. Biomechanical implications. *Anal Quant Cytol Histol* 1993;15:93-100.
123. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94:1634-8.
124. Schlatmann TJ, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977;39:13-20.
125. Sokolis DP, Kefaloyannis EM, Kouloukousa M, et al. A structural basis for the aortic stress-strain relation in uniaxial tension. *J Biomech* 2006;39:1651-62.
126. Sokolis DP. Passive mechanical properties and structure of the aorta: segmental analysis. *Acta Physiol (Oxf)* 2007;190:277-89.
127. Sokolis DP. Passive mechanical properties and constitutive modeling of blood vessels in relation to microstructure. *Med Biol Eng Comput* 2008;46:1187-99.

128. Sokolis DP, Boudoulas H, Karayannacos PE. Segmental differences of aortic function and composition: clinical implications. *Hellenic J Cardio* 2008;49:145-54.
129. Sokolis DP, Kritharis EP, Iliopoulos DC. Effect of layer heterogeneity on the biomechanical properties of ascending thoracic aortic aneurysms. *Med Biol Eng Comput* 2012a;50:1227-37.
130. Sokolis DP, Kritharis EP, Giagini AT, et al. Biomechanical response of ascending thoracic aortic aneurysms: association with structural remodeling. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2012b;15:231-48.
131. Sokolis DP, Iliopoulos DC. Impaired mechanics and matrix metalloproteinases/inhibitors expression in female ascending thoracic aortic aneurysms. *J Mech Behav Biomed Mater* 2014;34:154-64.
132. Sokolis DP. Effects of aneurysm on the directional, regional, and layer distribution of residual strains in ascending thoracic aorta. *J Mech Behav Biomed Mater* 2015;49:141-61.
133. Tang PC, Coady MA, Lovoulos C, et al. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 2005;112:1098-105.
134. Teixeira R, Moreira N, Baptista R, et al. Circumferential ascending aortic strain and aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:631-41.
135. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K, et al. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:821-8.
136. Thubrikar MJ, Agali P, Robicsek F. Wall stress as a possible mechanism for the development of transverse intimal tears in aortic dissections. *J Med Eng Technol* 1999;23:127-34.
137. Trask TM, Trask BC, Ritty TM, et al. Interaction of tropoelastin with the amino-terminal domains of fibrillin-1 and fibrillin-2 suggests a role for the fibrillins in elastic fiber assembly. *J Biol Chem* 2000;275:24400-6.
138. Tremblay D, Zigras T, Cartier R, et al. A comparison of mechanical properties of materials used in aortic arch reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1484-91.
139. Tremblay D, Cartier R, Mongrain R, Leask RL. Regional dependency of the vascular smooth muscle cell contribution to the mechanical properties of the pig ascending aortic tissue. *J Biomech* 2010;43:2448-51.
140. Tremblay D, Leask RL. Remodelling and pathology development associated with aneurysmal ascending aortic tissues. *Can J Chem Eng* 2011;89:13-22.
141. Turkbey EB, Jain A, Johnson C, et al. Determinants and normal values of ascending aortic diameter by age, gender, and race/ethnicity in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Magn Reson Imaging* 2014;39:360-8.
142. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005;150:513-5.
143. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;300:1317-25.

144. Wagsater D, Paloschi V, Hanemaaijer R, et al. Impaired collagen biosynthesis and cross-linking in aorta of patients with bicuspid aortic valve. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000034.
145. Williams JB, Peterson ED, Zhao Y, et al. Contemporary results for proximal aortic replacement in North America. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1156-62.
146. Wu D, Shen YH, Russell L, Coselli JS, LeMaire SA. Molecular mechanisms of thoracic aortic dissection. *J Surg Res* 2013;184:907-24. 59.
147. Verma S, Yanagawa B, Kalra S, et al. Knowledge, attitudes, and practice patterns in surgical management of bicuspid aortopathy: a survey of 100 cardiac surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1033-1040.
148. Verma S, Siu S. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med* 2014;370:1920-9.
149. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-39.
150. Vitarelli A, Giordano M, Germano G, et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. *Heart* 2010;96:1469-74.
151. Vito RP, Dixon SA. Blood vessel constitutive models: 1995-2002. *Ann Rev Biomed Eng* 2003;5:413-439.
152. Vorp DA, Schiro BJ, Ehrlich MP, et al. Effect of aneurysm on the tensile strength and biomechanical behavior of the ascending thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1210-4.
153. Vrhovski B, Weiss AS. Biochemistry of tropoelastin. *Eur J Biochem* 1998;258:1-18.